

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kengrexal 50 mg κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει τετρανατριούχο κανγρελόρη που αντιστοιχεί σε 50 mg κανγρελόρης. Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 10 mg κανγρελόρης. Μετά την αραιώση, 1 ml διαλύματος περιέχει 200 μικρογραμμάρια κανγρελόρης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 52,2 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση.
Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kengrexal, συγχρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (acetylsalicylic acid, ASA), ενδείκνυται για τη μείωση των θρομβωτικών καρδιαγγειακών συμβάντων σε ενήλικες ασθενείς με νόσο των στεφανιαίων αγγείων, που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention, PCI), οι οποίοι δεν έχουν λάβει αναστολέα P2Y₁₂ από του στόματος πριν από την επέμβαση PCI και στους οποίους η από του στόματος θεραπεία με αναστολείς P2Y₁₂ δεν είναι εφικτή ή επιθυμητή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Kengrexal θα πρέπει να χορηγείται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων ή σε επεμβατικές διαδικασίες στεφανιαίων και προορίζεται για εξειδικευμένη χρήση σε επείγουσα κατάσταση και νοσοκομειακό περιβάλλον.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Kengrexal για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI είναι μια ενδοφλέβια δόση bolus 30 μικρογραμμάρια/kg ακολουθούμενη αμέσως από ενδοφλέβια έγχυση 4 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό. Η δόση bolus και η έγχυση θα πρέπει να ξεκινούν πριν από την επέμβαση και να συνεχίζονται για τουλάχιστον δύο ώρες ή για τη διάρκεια της επέμβασης, οποιοδήποτε από τα δύο διαρκεί περισσότερο. Κατά την κρίση του ιατρού, η έγχυση ενδέχεται να συνεχιστεί για μια συνολική διάρκεια τεσσάρων ωρών, βλ. παράγραφο 5.1.

Θα πρέπει να γίνει μετάβαση των ασθενών σε από του στόματος θεραπεία με αναστολέα P2Y₁₂ για χρόνια αντιμετώπιση. Για τη μετάβαση, θα πρέπει να χορηγηθεί δόση φόρτισης από του στόματος θεραπείας με αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) αμέσως μετά τη διακοπή της έγχυσης της κανγρελόρης. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί δόση φόρτισης τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης, αλλά όχι κλοπιδογρέλης, έως και 30 λεπτά πριν από το τέλος της έγχυσης, βλ. παράγραφο 4.5.

Χρήση με άλλους αντιπηκτικούς παράγοντες

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, θα πρέπει να εφαρμόζεται τυπική επικουρική θεραπεία για την επέμβαση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Καμία προσαρμογή στη δόση δεν είναι απαραίτητη για ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 75 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Καμία προσαρμογή στη δόση δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή στη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κανγρελόρης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Kengrexal προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση, μόνο μετά την ανασύσταση και την αραίωση.

Το Kengrexal θα πρέπει να χορηγείται μέσω μιας ενδοφλέβιας γραμμής. Η δόση bolus θα πρέπει να χορηγείται ταχέως (< 1 λεπτό), από τον σάκο με το αραιωμένο διάλυμα χειροκίνητα ή μέσω αντλίας. Βεβαιωθείτε ότι η δόση bolus έχει χορηγηθεί πλήρως πριν από την έναρξη της PCI. Ξεκινήστε την έγχυση αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης bolus.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Ενεργός αιμορραγία ή αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, λόγω ανεπαρκούς αιμόστασης και/ή μη αναστρέψιμων διαταραχών πήκτικότητας ή λόγω πρόσφατης μείζονος χειρουργικής επέμβασης/τραύματος ή μη ελεγχόμενης βαριάς υπέρτασης.
- Οποιοδήποτε ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (transient ischaemic attack, TIA).
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Η θεραπεία με το Kengrexal ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε κύριες μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, τα συμβάντα ήπιας και μέτριας αιμορραγίας κατά GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries, Γενική χρήση στρατηγικών για τη διάνοιξη αποφραγμένων αρτηριών) ήταν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κανγρελόρη από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη, βλ. παράγραφο 4.8.

Αν και τα περισσότερα συμβάντα αιμορραγίας που σχετίζονται με τη χρήση κανγρελόρης παρατηρούνται στο σημείο της αρτηριακής παρακέντησης, αιμορραγία μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε σημείο. Σε κάθε ανεξήγητη πτώση της αρτηριακής πίεσης ή του αιματοκρίτη θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο αιμορραγικού συμβάντος και η διακοπή της χορήγησης

κανγρελόρης. Η κανγρελόρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις παθήσεων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η κανγρελόρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Η κανγρελόρη έχει χρόνο ημίσειας ζωής από τρία έως έξι λεπτά. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων αποκαθίσταται εντός 60 λεπτών από τη διακοπή της έγχυσης.

Ενδοκρανιακή αιμορραγία

Η θεραπεία με το Kengrexal ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Στις κύριες μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, υπήρχαν περισσότερες ενδοκρανιακές αιμορραγίες στις 30 ημέρες με την κανγρελόρη (0,07%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (0,02%), από τις οποίες τα 4 περιστατικά αιμορραγίας που παρουσιάστηκαν με την κανγρελόρη και το 1 περιστατικό αιμορραγίας με την κλοπιδογρέλη ήταν θανατηφόρες. Η κανγρελόρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με οποιοδήποτε ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου/ΤΙΑ, (βλ. παράγραφους 4.3 και 4.8).

Καρδιακός επιπωματισμός

Η θεραπεία με το Kengrexal ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακού επιπωματισμού. Στις κύριες μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, υπήρχαν περισσότεροι καρδιακοί επιπωματισμοί στις 30 ημέρες με την κανγρελόρη (0,12%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (0,02%), (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία

Στις κύριες μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, αναφέρθηκαν συμβάντα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (0,1%), νεφρικής ανεπάρκειας (0,1%) και αυξημένης κρεατινίνης ορού (0,2%) τα οποία παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση κανγρελόρης σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 ml/λεπτό) αναφέρθηκε υψηλότερο ποσοστό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας στην ομάδα της κανγρελόρης (3,2%) σε σύγκριση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης (1,4%). Επιπλέον, αναφέρθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό μέτριας αιμορραγίας κατά GUSTO στην ομάδα της κανγρελόρης (6,7%) σε σύγκριση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης (1,4%). Η κανγρελόρη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Υπερευαισθησία

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά από θεραπεία με Kengrexal. Καταγράφηκε ένα υψηλότερο ποσοστό σοβαρών περιστατικών υπερευαισθησίας με την κανγρελόρη (0,05%) από ό,τι με την ομάδα ελέγχου (0,007%). Σε αυτά συγκαταλέγονταν περιστατικά αναφυλακτικών αντιδράσεων/καταπληξίας και αγγειοοιδήματος, (βλ. παράγραφο 4.8).

Κίνδυνος δύσπνοιας

Η θεραπεία με το Kengrexal ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο δύσπνοιας. Στις κύριες μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, παρατηρήθηκε συχνότερα δύσπνοια (συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας προσπαθείας) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κανγρελόρη (1,3%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη (0,4%). Τα περισσότερα περιστατικά δύσπνοιας στους ασθενείς που έλαβαν κανγρελόρη ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και η διάμεση διάρκεια της δύσπνοιας ήταν δύο ώρες (βλ. παράγραφο 4.8).

Δυσανεξία στη φρουκτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 52,2 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο. Στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Από του στόματος παράγοντες P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη)

Όταν η κλοπιδογρέλη χορηγείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης της κανγρελόρης, δεν επιτυγχάνεται η αναμενόμενη ανασταλτική επίδραση της κλοπιδογρέλης στα αιμοπετάλια. Η χορήγηση 600 mg κλοπιδογρέλης αμέσως μετά την παύση της έγχυσης της κανγρελόρης έχει ως αποτέλεσμα την αναμενόμενη πλήρη φαρμακοδυναμική επίδραση. Σε μελέτες φάσης III παρατηρήθηκε μη κλινικά σχετιζόμενη προσωρινή διακοπή της αναστολής P2Y₁₂ όταν χορηγήθηκαν 600 mg κλοπιδογρέλης αμέσως μετά τη διακοπή της έγχυσης κανγρελόρης.

Μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης της κανγρελόρης και της πρασουγρέλης που διεξήχθη, κατέδειξε ότι η κανγρελόρη και η πρασουγρέλη μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα. Οι ασθενείς μπορούν να μεταβούν από την κανγρελόρη στην πρασουγρέλη, όταν η πρασουγρέλη χορηγείται αμέσως μετά τη διακοπή της έγχυσης κανγρελόρης ή έως και μία ώρα πριν, ιδανικά 30 λεπτά πριν από τον τερματισμό της έγχυσης κανγρελόρης για να περιοριστεί η αποκατάσταση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων.

Επίσης έχει διεξαχθεί μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης της κανγρελόρης και της τικαγρελόρης. Δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση με την κανγρελόρη. Οι ασθενείς μπορούν να μεταβούν από την κανγρελόρη στην τικαγρελόρη χωρίς προσωρινή διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής επίδρασης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κανγρελόρη παρουσιάζει αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως καταδεικνύεται από δοκιμασίες μέτρησης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (μετάδοσης φωτός και εμπέδησης), από παρακλινικές μεθόδους, όπως η μέθοδος VerifyNow P2Y₁₂, η μέθοδος VASP-P και από την κυτταρομετρία ροής.

Η αναστολή των αιμοπεταλίων παρατηρείται εντός δύο λεπτών μετά τη χορήγηση δόσης bolus 30 μικρογραμμάρων/kg που ακολουθείται από έγχυση 4 μικρογραμμάρων/kg/λεπτό (η δόση PCI). Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (ΦΚ/ΦΔ) επίδραση της κανγρελόρης διατηρείται σταθερά κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Ανεξάρτητα από τη δόση, μετά την παύση της έγχυσης, τα επίπεδα της κανγρελόρης στο αίμα μειώνονται απότομα και η λειτουργία των αιμοπεταλίων επιστρέφει στο φυσιολογικό εντός μίας ώρας.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ηπαρίνη, νιτρογλυκερίνη

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης, δεν παρατηρήθηκε καμία φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση της κανγρελόρης με την ασπιρίνη, την ηπαρίνη ή τη νιτρογλυκερίνη.

Μπιβαλιρουδίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, φονταπαρινόξη και αναστολείς υποδοχέων GP IIb/IIIa

Σε κλινικές μελέτες, η κανγρελόρη συνχορηγήθηκε με μπιβαλιρουδίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, φονταπαρινόξη και αναστολείς υποδοχέων GP IIb/IIIa (αμπσιξιμάμπη, επιφιμπατίδη, τιροφιμπάνη) χωρίς καμία εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική της κανγρελόρης.

Κυτόχρωμα P450 (CYP)

Ο μεταβολισμός της κανγρελόρης δεν εξαρτάται από τα CYP και τα ισόένζυμα του CYP δεν αναστέλλονται από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της κανγρελόρης ή των κύριων μεταβολιτών της.

Πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (Breast cancer resistance protein, BCRP)

Έχει παρατηρηθεί *in vitro* αναστολή της BCRP από τον μεταβολίτη ARC-69712XX σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Δεν έχουν διερευνηθεί οι πιθανές επιπτώσεις σε *in vivo* καταστάσεις, αλλά συνιστάται προσοχή όταν η κανγρελόρη πρόκειται να συνδυαστεί με υπόστρωμα BCRP.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Kengrexal σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Kengrexal δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Kengrexal απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δε μπορεί να αποκλειστεί.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκε επίδραση του Kengrexal στις παραμέτρους γονιμότητας θηλυκών. Σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν Kengrexal παρατηρήθηκε αναστρέψιμη επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Kengrexal δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με την κανγρελόρη περιλαμβάνουν ήπιας και μέτριας μορφής αιμορραγία και δύσπνοια. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την κανγρελόρη σε ασθενείς με νόσο στεφανιαίων αγγείων περιλαμβάνουν τη βαριάς μορφής/απειλητική για τη ζωή αιμορραγία και την υπερευαισθησία.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1 απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν βάσει μιας συγκέντρωσης συνδυασμένων δεδομένων από όλες τις μελέτες CHAMPION. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα (System Organ Class, SOC). Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τις ακόλουθες συνθήκες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες για την κανγκελόρη σε συγκεντρωτικές μελέτες
CHAMPION εντός 48 ωρών**

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				Λοίμωξη αιματοβάτο ς
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)				Αιμορραγία νεοπλάσματ ος δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία, θρομβοπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση, (αναφυλακτική καταπληξία), υπερευαισθησία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Ενδοκράνια αιμορραγία ^{δ*}	
Οφθαλμικές διαταραχές			Αιμορραγία του οφθαλμού	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Ωτορραγία
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακός επιποματισμός (αιμοπερικάρδιο)		
Αγγειακές διαταραχές	Αιμάτωμα <5 cm, αιμορραγία	Αιμοδυναμική αστάθεια	Αιμορραγία τραύματος, αγγειακό ψευδοανεύρυσμα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια (δύσπνοια προσπαθείας)	Επίσταξη, αιμόπτυση	Πνευμονική αιμορραγία	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία,* περιτοναϊκό αιμάτωμα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ^α		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εκχυμώσεις (πετέχειες, πορφύρα)	Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση ^{στ}	Αγγειοοίδημα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιμορραγία ουροφόρων οδών, ^ε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια)		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Πνευλική αιμορραγία	Μηνορραγία , αιμορραγία πέους
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Έκκριμα στη θέση της παρακέντησης του αγγείου	Αιμάτωμα στη θέση της παρακέντησης του αγγείου ^β		
Παρακλινικές εξετάσεις	Αιματοκρίτης μειωμένος, αιμοσφαιρίνη μειωμένη**	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος, αριθμός ερυθροκυττάρων μειωμένος, διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο αυξημένο ^γ	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αιμάτωμα ≥5 cm		Θλάση	Περικογχικό αιμάτωμα, υποδόριο αιμάτωμα

Πολλοί όροι συναφών ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν ομαδοποιηθεί σε έναν πίνακα και περιλαμβάνουν τους ιατρικούς όρους όπως περιγράφονται παρακάτω:

- Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγία του στόματος, ουλορραγία, αιμορραγία του οισοφάγου, αιμορραγία δωδεκαδακτυλικού έλκους, αιματέμεση, αιμορραγία κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγία αιμορροΐδων, αιματοχεσία.
 - Αιμορραγία της θέσης εφαρμογής, αιμορραγία ή αιμάτωμα της θέσης του καθετήρα, αιμορραγία ή αιμάτωμα της θέσης έγχυσης.
 - Χρόνος πήξης μη φυσιολογικός, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος.
 - Εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
 - Αιματοουρία, αίμα στα ούρα υπάρχει, αιμορραγία ουρήθρας.
 - Ερύθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα κνησμώδες.
- * Συμπεριλαμβανομένων συμβάντων με θανατηφόρα έκβαση.
- ** Η μετάγγιση δεν ήταν συχνή 101/12.565 (0,8%).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στις κλινικές δοκιμές CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM και PCI) μετρήθηκε η κλίμακα αιμορραγίας GUSTO. Μια ανάλυση των μη σχετιζόμενων με χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) αιμορραγιών, παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Η κανγρελόρη όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση ήπιας αιμορραγίας κατά GUSTO σε σχέση με την κλοπιδογρέλη. Η περαιτέρω ανάλυση της αιμορραγίας ήπιας μορφής κατά GUSTO αποκάλυψε ότι ένα μεγάλο μέρος των συμβάντων αιμορραγίας ήπιας μορφής ήταν εκχύμωση, διάχυτη μικροαιμορραγία και αιμάτωμα <5 cm. Τα ποσοστά μετάγγισης και αιμορραγιών σοβαρής μορφής/απειλητικών για τη ζωή κατά GUSTO ήταν παρόμοια. Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφαλείας από τις δοκιμές CHAMPION, η επίπτωση θανατηφόρας αιμορραγίας εντός 30 ημερών από τη χορήγηση της δόσης ήταν χαμηλή και παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν κανγρελόρη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν κλοπιδογρέλη [8 (0,1%) έναντι 9 (0,1%)].

Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με κανγρελόρη δεν μεταβλήθηκε από κανέναν δημογραφικό παράγοντα της αρχικής αξιολόγησης.

Πίνακας 2: Μη σχετιζόμενη με CABG αιμορραγία

Αιμορραγία κατά GUSTO, n (%)		
Συγκεντρωτικές CHAMPION	Κανγρελόρη (N=12.565)	Κλοπιδογρέλη (N=12.542)
Οποιαδήποτε αιμορραγία κατά GUSTO	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Βαριάς μορφής/απειλητική για τη ζωή	28 (0,2)	23 (0,2)
Μέτριας μορφής	76 (0,6)	56 (0,4)
Ήπιας μορφής ^α	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Ήπιας μορφής χωρίς εκχυμώσεις, διάχυτη μικροαιμορραγία και αιμάτωμα <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Ασθενείς με οποιαδήποτε μετάγγιση	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Κανγρελόρη (N=5.529)	Κλοπιδογρέλη (N=5.527)
Οποιαδήποτε αιμορραγία κατά GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Βαριάς μορφής/απειλητική για τη ζωή	9 (0,2)	6 (0,1)
Μέτριας μορφής	22 (0,4)	13 (0,2)
Ήπιας μορφής ^β	150 (2,7)	88 (1,6)
Ήπιας μορφής χωρίς εκχυμώσεις, διάχυτη μικροαιμορραγία και αιμάτωμα <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Ασθενείς με οποιαδήποτε μετάγγιση	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα), GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (Γενική χρήση στρατηγικών για τη διάνοιξη στεφανιαίων αγγείων)

^α Στη συγκεντρωτική ανάλυση CHAMPION, η κατάταξη ήπιας μορφής κατά GUSTO ορίστηκε ως η αιμορραγία που δεν απαιτεί μετάγγιση αίματος ούτε προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια.

^β Στην CHAMPION PHOENIX, η κατάταξη ήπιας μορφής κατά GUSTO ορίστηκε ως η αιμορραγία που απαιτεί παρέμβαση, αλλά δεν απαιτεί μετάγγιση αίματος ούτε προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, οι υγιείς εθελοντές έλαβαν έως και δύο φορές την προτεινόμενη ημερήσια δόση. Σε κλινικές δοκιμές, η μέγιστη τυχαία υπερδοσολογία ήταν 10 φορές (δόση bolus) ή 3,5 φορές η δόση έγχυσης που χορηγείται φυσιολογικά, και η αιμορραγία ήταν η συχνότερα παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η αιμορραγία είναι η πιθανότερη φαρμακολογική επίδραση της υπερδοσολογίας. Εάν παρατηρηθεί αιμορραγία θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, στα οποία ενδέχεται να περιλαμβάνεται η διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, ώστε να επανέλθει η λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Δεν υπάρχει αντίδοτο για το Kengrexal, ωστόσο, ο φαρμακοκινητικός χρόνος ημίσειας ζωής του Kengrexal είναι τρία έως έξι λεπτά. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων αποκαθίσταται εντός 60 λεπτών από τη διακοπή της έγχυσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων εκτός ηπαρίνης, κωδικός ATC code: B01AC25.

Μηχανισμός δράσης

Το Kengrexal περιέχει κανγρελόρη, έναν άμεσο ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων, που αποκλείει την επαγόμενη από διφωσφορική αδενοσίνη (adenosine diphosphate, ADP) ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* και *ex vivo*. Η κανγρελόρη δεσμεύεται επιλεκτικά και αναστρέψιμα στον υποδοχέα P2Y₁₂ για να αποτρέψει περαιτέρω σηματοδότηση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κανγρελόρη παρουσιάζει αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως καταδεικνύεται από δοκιμασίες μέτρησης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (μετάδοσης φωτός και εμπέδησης) από παρακλινικές μεθόδους, όπως η μέθοδος VerifyNow P2Y₁₂, η μέθοδος VASP-P και από την κυτταρομετρία ροής. Η έναρξη της αναστολής του υποδοχέα P2Y₁₂ εμφανίζεται ταχέως με τη χορήγηση της κανγρελόρης.

Η αναστολή των αιμοπεταλίων παρατηρείται εντός δύο λεπτών μετά τη χορήγηση δόσης bolus 30 μικρογραμμαρίων/kg που ακολουθείται από έγχυση 4 μικρογραμμαρίων/kg/λεπτό. Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (ΦΚ/ΦΔ) επίδραση της κανγρελόρης διατηρείται σταθερά κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Ανεξάρτητα από τη δόση, μετά την παύση της έγχυσης, τα επίπεδα στο αίμα μειώνονται απότομα και η λειτουργία των αιμοπεταλίων επιστρέφει στο φυσιολογικό εντός μίας ώρας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα πρωταρχικά κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της κανγρελόρης προέρχονται από την CHAMPION PHOENIX, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, σύγκρισης της κανγρελόρης (n=5.472) με την κλοπιδογρέλη (n=5.470), όπου και οι δύο χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ασπιρίνη και την λοιπή καθιερωμένη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (78%), της μπιβαλιρουδίνης (23%), της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) (14%) ή της φονταπαρινόξης (2,7%). Η διάμεση διάρκεια της έγχυσης της κανγρελόρης ήταν 129 λεπτά. Η χρήση των αναστολέων υποδοχέα GPIIb/IIIa επιτράπηκε μόνον ως θεραπεία διάσωσης και

πραγματοποιήθηκε στο 2,9% των ασθενών. Συμπεριελήφθησαν ασθενείς με αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων, οι οποίοι χρειάζονταν PCI για σταθερή στηθάγχη (58%), οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI) (26%) ή έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) (16%).

Δεδομένα από τον συγκεντρωτικό πληθυσμό CHAMPION από πάνω από 25.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI παρέχουν επιπλέον κλινική υποστήριξη σχετικά με την ασφάλεια.

Στην CHAMPION PHOENIX, η κανγρελόρη μείωσε σημαντικά (μείωση σχετικού κινδύνου 22%, μείωση απόλυτου κινδύνου 1,2%) το κύριο σύνθετο τελικό σημείο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, MI, IDR, και ST συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη στις 48 ώρες (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Θρομβωτικά συμβάντα στις 48 ώρες στην CHAMPION PHOENIX (πληθυσμός mITT)

		Κανγρελόρη έναντι κλοπιδογρέλης		
n (%)	Κανγρελόρη N=5.470	Κλοπιδογρέλη N=5.469	OR (95% CI)	Τιμή p
Κύριο τελικό σημείο Θάνατος/MI/IDR/ST^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο				
Θρόμβωση ενδοπρόθεσης	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Θάνατος	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52, 1,92)	>0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67, 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45, 1,20)	0,217

^a Κύριο τελικό σημείο από λογιστική παλινδρόμηση διορθωμένη ως προς τη δόση φόρτισης και την κατάσταση του ασθενούς. Τιμές p για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία βάσει δοκιμασίας Χ².
OR = odds ratio (λόγος σχετικών πιθανοτήτων), CI = confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης),
IDR = ischaemia-driven revascularisation (επαναγγείωση λόγω ισχαιμίας), MI = myocardial infarction (έμφραγμα μυοκαρδίου), mITT = modified intent-to-treat (τροποποιημένος με πρόθεση θεραπείας),
ST = ενδοπρόθεση (stent) thrombosis (θρόμβωση ενδοπρόθεσης).

Οι σημαντικές μειώσεις στα συμβάντα θανάτου/MI/IDR/ST και ST που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της κανγρελόρης στις 48 ώρες διατηρήθηκαν στις 30 ημέρες (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Θρομβωτικά συμβάντα στις 30 ημέρες στην CHAMPION PHOENIX (πληθυσμός mITT)

	Κανγρελόρη έναντι κλοπιδογρέλης			
n (%)	Κανγρελόρη N=5.462	Κλοπιδογρέλη N=5.457	OR (95% CI)	Τιμή p ^a
Κύριο τελικό σημείο Θάνατος/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο				
Θρόμβωση ενδοπρόθεσης	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Θάνατος	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76, 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68, 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59, 1,21)	0,360

^a Τιμές p βάσει δοκιμασίας Χ².

OR = odds ratio (λόγος σχετικών πιθανοτήτων), CI = confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης), IDR = ischaemia-driven revascularisation (επαναγγείωση λόγω ισχαιμίας), MI = myocardial infarction (έμφραγμα μυοκαρδίου), mITT = modified intent-to-treat (τροποποιημένος με πρόθεση θεραπείας), ST = (stent) thrombosis (θρόμβωση ενδοπρόθεσης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kengrexal σε μία ή περισσότερες υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη του μη ειδικού ανά θέση εμβολισμού και θρόμβωσης, για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστικές και/ή θεραπευτικές διαδερμικές αγγειακές επεμβάσεις. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Σε μια προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη Φάσης I, η κανγρελόρη αξιολογήθηκε σε 2 δοσολογικά επίπεδα των 0,5 και 0,25 μικρογραμμάτων/kg/min σε 15 νεογνά ≤28 ημερών ζωής με συγγενή καρδιοπάθεια που απαιτούσε ανακούφιση με παράκαμψη της συστηματικής κυκλοφορίας προς την πνευμονική αρτηρία, παράκαμψη από τη δεξιά κοιλία προς την πνευμονική αρτηρία ή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στον αρτηριακό πόρο (βλ. παράγραφο 4.2). Η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων αξιολογήθηκε μέσω συσσωρευομετρίας οπτικής διαπερατότητας (LTA - *light transmission aggregometry*) σε απόκριση σε διέγερση με 20 και 5 μM ADP. Η % αναστολή της μέγιστης συσσώρευσης 45 λεπτά από την έναρξη της έγχυσης της κανγρελόρης και ο αριθμός συμμετεχόντων που πέτυχαν >90% της μέγιστης αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

	Κανγρελόρη 0,5 µg/kg/min N=8		Κανγρελόρη 0,25 µg/kg/min N=7	
Μέθοδος LTA	με χρήση ADP 20 µM	με χρήση ADP 5 µM	με χρήση ADP 20 µM	με χρήση ADP 5 µM
N	6	5	7	5
% αναστολή της μέγιστης συσσώρευσης 45 λεπτά από την έναρξη της έγχυσης, μέση τιμή (SD) διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	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)
Συμμετέχοντες που πέτυχαν >90% της μέγιστης αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοδιαθεσιμότητα της κανγρελόρης είναι πλήρης και άμεση. Η κανγρελόρη κατανέμεται ταχέως επιτυγχάνοντας C_{max} εντός δύο λεπτών μετά τη χορήγηση μιας ενδοφλέβιας δόσης bolus που ακολουθείται από έγχυση. Η μέση συγκέντρωση της κανγρελόρης σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια σταθερής ενδοφλέβιας έγχυσης 4 μικρογραμμάτων/kg/λεπτό είναι 488 ng/ml.

Κατανομή

Η κανγρελόρη έχει όγκο κατανομής 3,9 l. Η κανγρελόρη είναι κατά 97-98% δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η κανγρελόρη αδρανοποιείται ταχέως στο πλάσμα μέσω αποφωσφορυλίωσης για να σχηματίσει τον κύριο μεταβολίτη της, ένα νουκλεοσίδιο. Ο μεταβολισμός της κανγρελόρης είναι ανεξάρτητος από τη λειτουργία των οργάνων και δεν παρεμβαίνει σε άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από ηπατικά ένζυμα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του Kengrexal είναι τρία έως έξι λεπτά, ανεξαρτήτως της δόσης. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μιας έγχυσης 2 μικρογραμμάτων/kg/λεπτό [^3H] κανγρελόρης σε υγιείς άρρενες εθελοντές, ανακτήθηκε το 93% της συνολικής ραδιενέργειας. Από το υλικό που ανακτήθηκε, το 58% ανευρέθηκε στα ούρα και το υπόλοιπο 35% ανευρέθηκε στα κόπρανα, προφανώς μετά από χολική απέκκριση. Η αρχική απέκκριση ήταν ταχεία, έτσι ώστε περίπου το 50% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε τις πρώτες 24 ώρες και το 75% ανακτήθηκε έως τις 48 ώρες. Η μέση κάθαρση ήταν περίπου 43,2 l/kg.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κανγρελόρης έχουν αξιολογηθεί και έχουν ανευρεθεί να είναι γραμμικές σε ασθενείς και υγιείς εθελοντές.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική της κανγρελόρης δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία ή τη νεφρική ή την ηπατική κατάσταση. Καμία προσαρμογή στη δόση δεν είναι απαραίτητη για αυτούς τους πληθυσμούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η έγχυση κανγρελόρης έχει αξιολογηθεί σε νεογνά που ασθενούν (ηλικίας από τη γέννηση έως 28 ημερών) σε δοσολογικό επίπεδο 0,25 και 0,5 μικρογραμμάρια/kg/min. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ήταν 19 ng/ml και 60 ng/ml, αντίστοιχα, και παρατηρήθηκαν περίπου 45 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης. Στα νεογνά, η κανγρελόρη μεταβολίζεται ταχέως στον κύριο μεταβολίτη της, AR-C69712XX. Πολύ χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κανγρελόρης εντοπίστηκαν 5-10 λεπτά μετά την έγχυση ενώ ανιχνεύθηκαν σχετικά υψηλά επίπεδα του κύριου μεταβολίτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο ασφαλείας για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, μεταλλαξιογένεσης και κλαστογόνου δυναμικού.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης.

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της κανγρελόρης σε αρουραίους και σκύλους παρατηρήθηκαν στις ανώτερες ουροφόρες οδούς και αφορούσαν βλάβες στα νεφρικά σωληνάρια τη νεφρική πύελο και τους ουρητήρες. Οι ανατομικές αλλαγές συσχετίζονταν με αυξημένη κρεατινίνη και ουρία στο πλάσμα, καθώς και αυξημένη αλβουμίνη και ερυθροκύτταρα στα ούρα. Σε μια ερευνητική μελέτη σε αρουραίους, οι βλάβες στις ουροφόρες οδούς ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της χορήγησης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η κανγρελόρη προκάλεσε δόσοεξαρτώμενη καθυστέρηση στην εμβρυική ανάπτυξη, που χαρακτηριζόταν από αυξημένες επιπτώσεις ατελούς οστεοποίησης και απουσίας οστεοποίησης των μεταταρσίων των οπίσθιων άκρων σε αρουραίους. Σε κουνέλια, η κανγρελόρη συνοδευόταν από αυξημένες επιπτώσεις αποβολών και ενδομήτριων θανάτων, καθώς και από καθυστέρηση στην εμβρυική ανάπτυξη σε υψηλότερες δόσεις, που μπορεί να ήταν δευτερογενής της μητρικής τοξικότητας. Η κανγρελόρη δεν προκάλεσε δυσπλασίες ούτε σε αρουραίους ούτε σε κουνέλια σε μελέτες αναπαραγωγής.

Μείωση γονιμότητας

Σε μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα, στην ικανότητα πρόκλησης εγκυμοσύνης στον θηλυκό σύντροφο (ή συντρόφους), καθώς και στη μορφολογία και την κινητικότητα του σπέρματος όταν η κανγρελόρη χορηγήθηκε σε ανθρώπινες ισοδύναμες δόσεις ίσες με 1,8 φορές της συνιστώμενης δόσης PCI. Οι επιδράσεις αυτές δεν ήταν εμφανείς σε χαμηλότερες δόσεις και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της χορηγούμενης δόσης. Σε αυτήν τη μελέτη, η ανάλυση σπέρματος διεξήχθη μετά από 8 εβδομάδες συνεχούς θεραπείας.

Η γονιμότητα θηλυκών δεν επηρεάστηκε σε καμία δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη

Σορβιτόλη

Υδροξείδιο νατρίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Η ανασύσταση της κόνις θα πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την αραίωση και τη χρήση. Να μην καταψύχεται.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες φύλαξης για το προϊόν αυτό. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις σε γυάλινα φιαλίδια (τύπου 1) των 10 ml, κλεισμένα με ελαστικό πώμα από βουτύλιο με επικάλυψη Flurotec και σφραγισμένα με πτυχωτό εφαρμοσμένο πώμα αλουμινίου.

Το Kengrexal διατίθεται σε συσκευασία των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες παρασκευής

Για την παρασκευή του Kengrexal θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άσηπτες τεχνικές.

Η ανασύσταση του φιαλιδίου θα πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την αραίωση και τη χρήση. Προχωρήστε στην ανασύσταση κάθε 50 mg/φιαλίδιο προσθέτοντας 5 ml στείρου ενέσιμου ύδατος. Αναμείξτε περιστρέφοντας ήπια έως ότου διαλυθεί εντελώς η κόνις. Αποφύγετε την έντονη ανακίνηση. Αφήστε την οποιαδήποτε ποσότητα αφρού να κατακαθίσει. Βεβαιωθείτε ότι τα περιεχόμενα του φιαλιδίου έχουν διαλυθεί πλήρως και ότι το ανασυσταμένο διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

Μη χρησιμοποιείτε χωρίς αραίωση. Πριν από τη χορήγηση, κάθε 5 ml ανασυσταμένου διαλύματος πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε φιαλίδιο και πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης (5%). Ανακινήστε καλά το σάκο.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν αιωρούμενα σωματίδια μετά την ανασύσταση.

Το Kengrexal χορηγείται ως δοσολογικό σχήμα βάσει βάρους που αποτελείται από μια αρχική ενδοφλέβια δόση bolus που ακολουθείται από ενδοφλέβια έγχυση. Η δόση bolus και η έγχυση θα πρέπει να χορηγούνται από το διάλυμα έγχυσης.

Το παραπάνω διάλυμα περιέχει συγκέντρωση 200 μικρογραμμαρίων/ml που θα πρέπει να είναι αρκετή για έγχυση τουλάχιστον δύο ώρες, όπως απαιτείται. Ασθενείς βάρους 100 kg και άνω θα χρειαστούν τουλάχιστον δύο σάκοι.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/994/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kengrexal 50 mg κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση
κανγρελόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει τετρανατριούχο κανγρελόρη που αντιστοιχεί σε 50 mg κανγρελόρης.
Μετά την ανασύσταση 1 ml περιέχει 10 mg κανγρελόρης.
Μετά την αραιώση 1 ml περιέχει 200 μικρογραμμάρια κανγρελόρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη
Σορβιτόλη
Υδροξείδιο του νατρίου

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και την αραιώση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Η ανασύσταση της κόνης θα πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την αραίωση και τη χρήση. Μην ψύχετε. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη προς χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/994/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kengrexal 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
κανγρελόρη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kengrexal 50 mg κόνιες για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση.
κανγρελόρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kengrexal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kengrexal
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kengrexal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kengrexal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kengrexal και ποια είναι η χρήση του

Το Kengrexal είναι ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία κανγρελόρη.

Τα αιμοπετάλια είναι πολύ μικρά κύτταρα στο αίμα που μπορούν να συγκολλούνται μεταξύ τους και βοηθούν στην πήξη του αίματος. Μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο που έχει υποστεί βλάβη μπορούν να δημιουργηθούν μερικές φορές θρόμβοι, όπως σε μια αρτηρία στην καρδιά και αυτό μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο, καθώς ο θρόμβος μπορεί να διακόψει την παροχή αίματος (ένα θρομβωτικό επεισόδιο), προκαλώντας καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου).

Το Kengrexal μειώνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και έτσι ελαττώνει την πιθανότητα σχηματισμού θρόμβου αίματος.

Σας έχει συνταγογραφηθεί το Kengrexal γιατί έχετε φραγμένα αιμοφόρα αγγεία στην καρδιά σας (νόσος στεφανιαίων αγγείων) και χρειάζεστε μια επέμβαση (που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση – PCI) για να απομακρυνθεί το εμπόδιο. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης αυτής μπορεί να τοποθετηθεί στο αιμοφόρο αγγείο σας κάποια ενδοπρόθεση (stent) για να το βοηθήσει να παραμείνει ανοικτό. Η χρήση του Kengrexal μειώνει τον κίνδυνο, που μπορεί να προκαλέσει η επέμβαση, για σχηματισμό θρόμβων και απόφραξης των αιμοφόρων αγγείων εκ νέου.

Το Kengrexal προορίζεται για χρήση μόνο σε ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kengrexal

Μην χρησιμοποιήσετε το Kengrexal

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κανγρελόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από κάποια ιατρική πάθηση που προκαλεί αιμορραγία κατά την τρέχουσα περίοδο, όπως αιμορραγία από το στομάχι ή τα έντερα ή σε περίπτωση που πάσχετε από κάποια πάθηση που σας κάνει επιρρεπή σε μη ελεγχόμενη αιμορραγία (μειωμένη αιμόσταση ή μη αναστρέψιμες διαταραχές πήξης).

- σε περίπτωση που υποβλήθηκατε πρόσφατα σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή υποφέρετε από οποιουδήποτε είδους σοβαρού σωματικού τραύματος, όπως ένα κάταγμα οστού ή ένα τροχαίο δυστύχημα.
- σε περίπτωση που έχετε μη ελεγχόμενη πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση.
- σε περίπτωση που είχατε παρουσιάσει στο παρελθόν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή «μικρό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο» (γνωστό και ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ΤΙΑ) που προκαλείται από την προσωρινή διακοπή της αιματικής ροής στον εγκέφαλο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Kengrexal:

- Εάν διατρέχετε ή νομίζετε ότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για παράδειγμα, εάν πάσχετε από κάποια ιατρική πάθηση που επηρεάζει την πήξη του αίματος ή λόγω κάποιας άλλης ιατρικής πάθησης που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως ένας πρόσφατος σοβαρός τραυματισμός, οποιαδήποτε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή πρόσφατη αιμορραγία από το στομάχι σας ή το έντερό σας.
- Εάν υποφέρετε από μειωμένη νεφρική λειτουργία ή χρειάζεστε αιμοκάθαρση.
- Εάν υποφέρετε ποτέ από αλλεργική αντίδραση στο Kengrexal ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του.
- Εάν υποφέρετε από αναπνευστικές δυσκολίες, όπως άσθμα.
- Εάν έχετε πληροφορηθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Kengrexal δε συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Kengrexal

Μπορείτε να πάρετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Kengrexal ή με άλλον τύπο αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου (π.χ. κλοπιδογρέλη), πριν και μετά τη θεραπεία σας με Kengrexal.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που αραιώνουν το αίμα (αντιπηκτικά, π.χ. βαρφαρίνη).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Kengrexal δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η επίδραση Kengrexal εξαφανίζεται γρήγορα και είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Kengrexal περιέχει νάτριο και σορβιτόλη

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν έχετε κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε HFI.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kengrexal

Η θεραπεία σας με Kengrexal θα επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη φροντίδα ασθενών με καρδιακή νόσο. Ο γιατρός θα αποφασίσει πόσο Kengrexal θα λάβετε και θα παρασκευάσει το φάρμακο.

Το Kengrexal προορίζεται για ένεση και στη συνέχεια για έγχυση (στάγδην) μέσα σε μια φλέβα. Η δόση που θα χορηγηθεί εξαρτάται από το βάρος σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

- 30 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος ενέσιμα, που θα ακολουθηθούν αμέσως από
- 4 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος ανά λεπτό με έγχυση (στάγδην), για τουλάχιστον 2 ώρες. Ο γιατρός θα αποφασίσει εάν χρειάζεστε θεραπεία για μεγαλύτερες περιόδους.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kengrexal από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα σας το χορηγήσει ένας επαγγελματίας υγείας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πως θα σας διαχειριστεί, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του φαρμάκου και της παρακολούθησης για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές μπορεί να χρειαστούν ιατρική φροντίδα.

Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε από τα ακόλουθα:

- Αιμορραγία από οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Η αιμορραγία είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Kengrexal (ενδέχεται να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα). Η αιμορραγία μπορεί να είναι σοβαρή και έχουν αναφερθεί θανατηφόρες εκβάσεις.
- Αλλεργική αντίδραση (εξάνθημα, φαγούρα, σφίξιμο/οίδημα στο λαιμό, οίδημα της γλώσσας ή των χειλιών, δυσκολία στην αναπνοή). Η αλλεργική αντίδραση είναι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με Kengrexal (ενδέχεται να επηρεάσει έως και 1 στα 1.000 άτομα), αλλά ενδέχεται να είναι δυνητικά σοβαρή.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- Μικρές μελανιές μπορεί να παρουσιαστούν οπουδήποτε στο σώμα (συμπεριλαμβανομένων μικρών κόκκινων μελανιών στο δέρμα ή στη θέση της ένεσης κάτω από το δέρμα με αποτέλεσμα πρήξιμο),
- δύσπνοια (δυσκολία στην αναπνοή),
- αιμορραγία που οδηγεί σε μειώσεις του όγκου του αίματος ή των αριθμών των ερυθροκυττάρων,
- έκκριση υγρού από την ένεση ή τα σημεία του καθετήρα.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- Αιμορραγία που οδηγεί σε υγρό γύρω από την καρδιά, αίμα στη θωρακική κοιλότητα ή αιμορραγία από τη μύτη, τον γαστρεντερικό σωλήνα, την κοιλία ή στα ούρα ή από την ένεση ή τα σημεία του καθετήρα,
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα (που αναγνωρίζονται στις εξετάσεις αίματος), τα οποία υποδεικνύουν μειωμένη νεφρική λειτουργία,
- μεταβολές στην αρτηριακή πίεση,

- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση,
- αιμάτωμα στη θέση της παρακέντησης του αγγείου.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα

- Αιμορραγία που οδηγεί σε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή αναιμία,
- αιμορραγία στα μάτια, τον εγκέφαλο (συμπεριλαμβανομένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου), την πύελο και τον πνεύμονα,
- αιμορραγία από το σημείο των τραυμάτων,
- διόγκωση δίκην μπαλονιού σε μια αρτηρία ή στο τοίχωμα της καρδιάς, η οποία επηρεάζει μόνο μερικά στρώματα των αγγειακών τοιχωμάτων,
- αλλεργικές αντιδράσεις βαριάς μορφής,
- μειωμένη πήξη του αίματος,
- μελανιές,
- πρήξιμο στο πρόσωπο.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα

- Αιμορραγία κάτω από το δέρμα ή γύρω από τα μάτια,
- λοίμωξη στις θέσεις αιμορραγίας,
- εμμηνορρυσία με μεγάλη αιμορραγία,
- αιμορραγία από το πέος, το αυτί ή προϋπάρχοντες όγκους του δέρματος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kengrexal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Ανασυσταμένο διάλυμα: η ανασύσταση της κόνις θα πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την αραίωση και τη χρήση. Να μην καταψύχεται.

Αραιωμένο διάλυμα: Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kengrexal

- Η δραστική ουσία είναι κανγρελόρη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg κανγρελόρης. Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg κανγρελόρης και μετά την αραιώση, 1 ml διαλύματος περιέχει 200 μικρογραμμάρια κανγρελόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, σορβιτόλη και υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH.

Εμφάνιση του Kengrexal και περιεχόμενου της συσκευασίας

Κόνις για παρασκευή πυκνού σκευάσματος για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση σε γυάλινο φιαλίδιο.

Το Kengrexal είναι μια λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

Το Kengrexal διατίθεται σε συσκευασίες των 10 φιαλιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Ιταλία

Παρασκευαστής

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Γερμανία

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Ιρλανδία

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

via San Leonardo, 96

43122 Parma,

Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Ferrer Benelux B.V.

Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Ferrer Benelux B.V.

Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

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

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

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

Nederland

Ferrer Benelux B.V.
Tel: +31 (0)88 – 2045 888

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Kengrexal θα πρέπει να χορηγείται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων ή σε επεμβατικές διαδικασίες στεφανιαίων και προορίζεται για εξειδικευμένη χρήση σε επείγουσα κατάστασή και νοσοκομειακό περιβάλλον.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Kengrexal για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI είναι μια ενδοφλέβια δόση bolus 30 μικρογραμμάρια/kg ακολουθούμενη αμέσως από ενδοφλέβια έγχυση 4 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό. Η δόση bolus και η έγχυση θα πρέπει να ξεκινούν πριν από την επέμβαση και να συνεχίζονται για τουλάχιστον δύο ώρες ή για τη διάρκεια της επέμβασης, οποιοδήποτε από τα δύο διαρκεί περισσότερο. Κατά την κρίση του ιατρού, η έγχυση ενδέχεται να συνεχιστεί για μια συνολική διάρκεια τεσσάρων ωρών, βλ. παράγραφο 5.1.

Θα πρέπει να γίνει μετάβαση των ασθενών σε από του στόματος θεραπεία με αναστολέα P2Y12 για χρόνια αντιμετώπιση. Για τη μετάβαση, θα πρέπει να χορηγηθεί δόση φόρτισης από του στόματος θεραπείας με αναστολέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) αμέσως μετά τη διακοπή της έγχυσης της κανγρελόρης. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί δόση φόρτισης τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης, αλλά όχι κλοπιδογρέλης, έως και 30 λεπτά πριν από το τέλος της έγχυσης, βλ. παράγραφο 4.5.

Οδηγίες παρασκευής

Για την παρασκευή του Kengrexal θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άσηπτες τεχνικές.

Η ανασύσταση του φιαλιδίου θα πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την αραίωση και τη χρήση. Προχωρήστε στην ανασύσταση κάθε 50 mg/φιαλίδιο προσθέτοντας 5 ml στείρου ενέσιμου ύδατος. Αναμείξτε περιστρέφοντας ήπια έως ότου διαλυθεί εντελώς η κόνις. Αποφύγετε την έντονη ανακίνηση. Αφήστε την οποιαδήποτε ποσότητα αφρού να κατακαθίσει. Βεβαιωθείτε ότι τα περιεχόμενα του φιαλιδίου έχουν διαλυθεί πλήρως και ότι το ανασυσταμένο διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

Μη χρησιμοποιείτε χωρίς αραίωση. Πριν από τη χορήγηση, κάθε 5 ml ανασυσταμένου διαλύματος πρέπει να αναρροφηθεί από κάθε φιαλίδιο και πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης (5%). Ανακινήστε καλά το σάκο.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη μετά την ανασύσταση.

Το Kengrexal χορηγείται ως δοσολογικό σχήμα βάσει βάρους που αποτελείται από μια αρχική ενδοφλέβια δόση bolus που ακολουθείται από ενδοφλέβια έγχυση. Η δόση bolus και η έγχυση θα πρέπει να χορηγούνται από το διάλυμα έγχυσης.

Το παραπάνω διάλυμα περιέχει συγκέντρωση 200 μικρογραμμάρων/ml που θα πρέπει να είναι αρκετή για έγχυση τουλάχιστον δύο ώρες, όπως απαιτείται. Ασθενείς βάρους 100 kg και άνω θα χρειαστούν τουλάχιστον δύο σάκοι.