

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kengrexal 50 mg süste-/infusioonilahuse kontsentradi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab tetranatriumkangreloori koguses, mis vastab 50 mg kangreloorile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 10 mg kangreloori. Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 200 mikrogrammi kangreloori.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 52,2 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kengrexali manustamine koos atsetüülsalitsüülhappega on näidustatud südame veresoonekonna tromboosinähtude vähendamiseks südame koronaartõvega täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI) ja kellele ei ole manustatud enne PKI protseduuri suukaudset P2Y12 inhibiitorit ja kellel ei ole võimalik või soovitatav kasutada suukaudset ravi P2Y12 inhibiitoritega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kengrexali peab manustama ägeda koronaartõve ravis või koronaarinterventsiooni protseduurides kogenud arst ning see on ette nähtud kasutamiseks eriarstile ägeda seisundi ja haiglaravi tingimustes.

#### Annustamine

Kengrexali soovitatav annus patsientidele, kellele tehakse PKI, on 30 mikrogrammi/kg intravenoosse boolusena, millele järgneb kohe 4 mikrogrammi/kg/min intravenoosne infusioon. Boolust ja infusiooni tuleb alustada enne protseduuri ja jätkata vähemalt kahe tunni jooksul või protseduuri vältel, kui see kestab kauem. Infusiooni võib arsti äranägemisel jätkata kokku nelja tunni jooksul, vt lõik 5.1.

Pikaajaliseks raviks tuleb patsiendid üle viia ravile suukaudse P2Y12-ga. Üleviimiseks tuleb manustada suukaudse P2Y12-ravi (klopidogreel, prasugreel või tikagreloor), nagu on kirjeldatud allpool, vt lõik 4.5:

- Klopidogreel: kohe pärast kangreloori infusiooni lõppu.
- Prasugreel: kohe pärast kangreloori infusiooni lõpetamist. Teise võimalusena võib manustada prasugreeli küllastusannuse kuni 30 minutit enne infusiooni lõppu.
- Tikagreloor: igal ajal kangreloori infusiooni jooksul või kohe pärast kangreloori infusiooni lõppu.

*Kasutamine koos teiste hüübimisvastaste ainetega*

Patsiendid peavad saama PKI protseduuri standardset lisaravi (vt lõik 5.1).

*Eakad*

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ( $\geq 75$  aastat) ei ole vajalik.

*Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge, mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Maksafunktsiooni kahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

*Lapsed*

Kangreloori ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Kengrexal on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks ainult pärast selle manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Kengrexali tuleb manustada intravenoosse tee kaudu. Boolusannuse maht tuleb manustada kiiresti ( $< 1$  minutit) lahjendusega kotist manuaalse intravenoosse tõuke või pumba abil. Enne PKI alustamist veenduge, et boolusannus on täielikult manustatud. Alustage infusiooni kohe pärast boolusannuse manustamist.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Aktiivne verejooks või suurenenud veritsemisrisk hemostaasi halvenemise ja/või pöördumatute hüübimishäirete või hiljutise suurema operatsiooni/trauma või ravile allumatu raske hüpertensiooni tõttu.
- Varasem insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA).
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Veritsemisoht

Ravi Kengrexaliga võib suurendada veritsemisohtu.

Kesksetes uuringutes patsientidega, kellele tehti PKI, esines kangrelooriga ravitud patsientidel GUSTO (strateegiate üldine kasutamine ummistunud arterite avamiseks; *Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*) skaala järgi mõõdukaid ja kergeid veritsemisnähte sagedamini kui klopidoogreeliga ravitud patsientidel, vt lõik 4.8.

Kuigi kangreloori kasutamisega seotud veritsemine tekib enamasti arteri punktsiooni kohal, võib verejooks tekkida ükskõik millises kohas. Seletamatu vererõhu või hematokriti taseme languse korral tuleb alati tõsiselt kaaluda veritsemisnähu olemasolu ja lõpetada kangreloori manustamine. Kangreloori kasutamisel patsientidel, kellel on suurenenud veritsemisriskiga seotud haigusseisund, tuleb olla ettevaatlik. Kangreloori kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kes kasutavad potentsiaalselt veritsemisriski suurendavaid ravimeid.

Kangreloori poolväärtusaeg on kolm kuni kuus minutit. Trombotsüütide funktsioon taastub 60 minuti jooksul pärast infusiooni lõppu.

#### Intrakraniaalne verejooks

Ravi Kengrexaliga võib suurendada intrakraniaalse verejooksu ohtu. Kesksetes uuringutes patsientidega, kellele tehti PKI, oli 30 päeva möödumisel protseduurist intrakraniaalseid verejooke esinenud rohkem kangreloori kasutamisel (0,07%) kui klopidooreli kasutamisel (0,02%), neist 4 verejooksu kangreloori kasutamisel ja 1 verejooks klopidooreli kasutamisel lõppesid surmaga. Kangreloor on vastunäidustatud patsientidele, kellel on esinenud insult/TIA (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

#### Südametamponaad

Ravi Kengrexaliga võib suurendada südametamponaadi riski. Kesksetes uuringutes patsientidega, kellele tehti PKI, oli 30 päeva möödumisel protseduurist südametamponaade esinenud rohkem kangreloori kasutamisel (0,12%) kui klopidooreli kasutamisel (0,02%) (vt lõik 4.8).

#### Toimed neerufunktsioonile

Kesksetes uuringutes patsientidega, kellele tehti PKI, esines pärast kangreloori manustamist kliinilistes uuringutes ägeda neerupuudulikkuse (0,1%), neerupuudulikkuse (0,1%) ja seerumi kreatiniinitaseme tõusu (0,2%) juhtumeid (vt lõik 4.8). Raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) patsientidel esines kangreloori rühmas neerufunktsiooni halvenemist sagedamini (3,2%) kui klopidooreli kasutamisel (1,4%). Peale selle esines kangreloori rühmas sagedamini GUSTO skaala järgi mõõdukat veritsemist (6,7%) kui klopidooreli rühmas (1,4%). Kangreloori kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

#### Ülitundlikkus

Pärast ravi Kengrexaliga võib tekkida ülitundlikkusreaktsioone. Kangreloori kasutamisel registreeriti tõsiseid ülitundlikkuse juhte sagedamini (0,05%) kui kontrollrühmas (0,007%). Sealhulgas esines anafülaktilise reaktsiooni/šoki ja angioödeemi juhtumeid (vt lõik 4.8).

#### Düspnoe tekkimise risk

Ravi Kengrexaliga võib suurendada düspnoe tekkimise ohtu. Kesksetes uuringutes patsientidega, kellele tehti PKI, esines düspnoed (sealhulgas pingutusdüspnoed) kangrelooriga ravitud patsientidel sagedamini (1,3%) kui klopidooreli kasutamisel (0,4%). Enamik düspnoenähte olid kerge või mõõduka raskusega ja düspnoe keskmine kestus oli kangreloori kasutanud patsientidel kaks tundi (vt lõik 4.8).

#### Fruktoosi talumatus

Ravim sisaldab 52,2 mg sorbitooli ühes viaalis. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Suukaudsed P2Y12 ravimid (klopidogreel, prasugreel, tikagreloor)

Klopidogreeli manustamisel kangreloori infusiooni ajal klopidogreeli eeldatavat inhibeerivat toimet trombotsüütidele ei saavutata. Eeldatav täielik farmakodünaamiline toime tekib 600 mg klopidogreeli manustamisel kohe pärast kangreloori infusiooni. III faasi uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulist P2Y12 inhibeerimise katkemist 600 mg klopidogreeli manustamisel kohe pärast kangreloori infusiooni lõppu.

Kangreloori ja prasugreeliga on läbi viidud farmakodünaamiline koostoime uuring, mis näitas, et kangreloori võib manustada samaaegselt prasugreeliga. Patsiendid võib viia üle kangreloori kasutamisel prasugreeli kasutamisele, kui prasugreeli manustada kohe pärast kangreloori infusiooni lõppu või kuni ühe tunni jooksul enne lõppu, optimaalselt 30 minuti jooksul enne kangreloori infusiooni lõppu, et piirata trombotsüütide reageerimise taastumist.

Farmakodünaamiline koostoime uuring on tehtud ka kangreloori ja tikagrelooriga. Koostoimet kangrelooriga ei täheldatud. Patsiendid võib viia üle kangreloori kasutamisel tikagreloori kasutamisele trombotsüütidevastast toimet katkestamata, vt lõik 4.2.

### Farmakodünaamilised toimed

Kangreloor inhibeerib trombotsüütide aktiveerumist ja agregatsiooni, nagu näitavad agregomeetria (valguse edastamine ja takistus) määramised, näiteks VerifyNow P2Y12 test, VASP-P ja vooltsütomeetria.

Pärast boolusannuse 30 mikrogrammi/kg ja seejärel infusiooni 4 mikrogrammi/kg/min manustamist (PKI annus) täheldatakse trombotsüütide inhibeerimise tekkimist kahe minuti jooksul. Kangreloori farmakokineetiline/farmakodünaamiline toime püsib infusiooni jooksul samal tasemel.

Olenemata annusest vähenevad pärast infusiooni lõppu kangreloori tasemed veres kiiresti ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub ühe tunni jooksul.

### Atsetüülsalitsüülhape, hepariin, nitroglütseriin

Koostoimete uuringus aspiriini, hepariini ja nitroglütseriiniga farmakokineetilist ega farmakodünaamilist koostoimet kangrelooriga ei täheldatud.

### Bivalirudiin, madala molekulmassiga hepariin, fondaparinuks ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid

Kliinilistes uuringutes on kangreloori manustatud koos bivalirudiini, madala molekulmassiga hepariini, fondaparinuksi ja glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (abtsiksimab, eptifibatid, tirofibaan), täheldamata toimeid kangreloori farmakokineetikale ega farmakodünaamikale.

### Tsütokroom P450 (CYP)

Kangreloori metabolism ei sõltu CYP-idest ning kangreloor ega selle tähtsamad metaboliidid terapeutilistel kontsentratsioonidel CYP-isoensüüme ei inhibeeri.

### Rinnavähi resistentsusvalk (BCRP)

Täheldati BCRP *in vitro* inhibeerimist metaboliidi ARC-69712XX toimel kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel. Võimalikku mõju *in vivo* ei ole uuritud, kuid kangreloori kasutamisel koos BCRP substraadiga on soovitatav olla ettevaatlik.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Kengrexali kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Kengrexali ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

### Imetamine

Ei ole teada, kas Kengrexal eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

### Fertiilsus

Loomkatsetes Kengrexaliga toimeid emasloomade fertiilsusele ei täheldatud. Kengrexaliga ravitud isastel rottidel täheldati pöörduvat toimet viljakusele (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kengrexal ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kangreloori kõige sagedamad kõrvaltoimed on kerge ja mõõdukas veritsemine ja düspnoe. Südame koronaartõvega patsientidel seoses kangreloori kasutamisega esinenud tõsised kõrvaltoimed on raske/eluohtlik veritsemine ja ülitundlikkus.

### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on kirjeldatud kõrvaltoimeid, mis on määratud kindlaks kõikide CHAMPION-uuringute koondandmete põhjal. Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja organsüsteemide järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiste rühmadena: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabel 1. Kangreloori kõrvaltoimed uuringute CHAMPION koondandmete põhjal 48 tunni jooksul**

| Organsüsteemi klass                                                           | Sage                                | Aeg-ajalt                                                                                 | Harv                                                           | Väga harv                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                              |                                     |                                                                                           |                                                                | Hematoomi infektsioon          |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid) |                                     |                                                                                           |                                                                | Naha neoplasmi veritsemine     |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                                                  |                                     |                                                                                           | Aneemia, trombotsütopeenia                                     |                                |
| Immuunsüsteemi häired                                                         |                                     |                                                                                           | Anafülaktiline reaktsioon (anafülaktiline šokk), ülitundlikkus |                                |
| Närvisüsteemi häired                                                          |                                     |                                                                                           | Intrakraniaalne verejooks <sup>d*</sup>                        |                                |
| Silma kahjustused                                                             |                                     |                                                                                           | Silma veritsemine                                              |                                |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                                                |                                     |                                                                                           |                                                                | Kõrva veritsemine              |
| Südame häired                                                                 |                                     | Südametamponaad (perikardi verejooks)                                                     |                                                                |                                |
| Vaskulaarsed häired                                                           | Hematoom < 5 cm, veritsemine        | Hemodünaamiline ebastabiilsus                                                             | Haava veritsemine, vaskulaarne pseudoaneurüsm                  |                                |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired                              | Düspnoe (pingutusdüspnoe)           | Ninaverejooks, hemoptüüs                                                                  | Kopsuverejooks                                                 |                                |
| Seedetrakti häired                                                            |                                     | Retroperitoneaalne verejooks,* peritoneaalne hematoom, seedetrakti verejooks <sup>a</sup> |                                                                |                                |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                                               | Ekhümoos (petehhiad, purpur)        | Lööve, kihelus, nõgestõbi <sup>f</sup>                                                    | Angioödeem                                                     |                                |
| Neerude ja kuseteede häired                                                   |                                     | Kuseteede verejooks, <sup>e</sup> äge neerupuudulikkus (neerupuudulikkus)                 |                                                                |                                |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired                                 |                                     |                                                                                           | Vaagnapiirkonna verejooks                                      | Menorraagia, peenise verejooks |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid                                 | Eritis veresoone punktsiooni kohalt | Hematoom veresoone punktsiooni kohal <sup>b</sup>                                         |                                                                |                                |

| Organsüsteemi klass                           | Sage                                                   | Aeg-ajalt                   | Harv                                                                                                                   | Väga harv                                     |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Uuringud                                      | Hematokriti taseme langus, hemoglobiinitaseme langus** | Vere kreatiniinitaseme tõus | Trombotsüütide arvu vähenemine, punaliblede arvu vähenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu tõus <sup>c</sup> |                                               |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Hematoom $\geq 5$ cm                                   |                             | Põrutus                                                                                                                | Periorbitaalne hematoom, subkutaanne hematoom |

Tabelis on mõningad lähedased kõrvaltoimete terminid ühte rühma koondatud ja hõlmavad ka muid meditsiinilisi termineid, nagu allpool kirjeldatud:

- Seedetrakti ülaosa verejooks, suu verejooks, igemete veritsemine, söögitoru verejooks, kaksteistsõrmiksoole haavandi verejooks, hematomees, seedetrakti alaosa verejooks, rektaalne verejooks, hemorroidide veritsemine, hematokeesia
  - Manustamiskoha verejooks, verejooks või hematoom kateetri paigaldamiskohal, verejooks või hematoom infusioonikohal
  - Ebanormaalne hüübimisaeg, protrombiiniaja pikenemine
  - Ajuverejooks, insult
  - Hematuuria, vere sisaldumine uriinis, kusiti veritsemine
  - Erüteem, erütematoosne lööve, kihelev lööve
- \* Sealhulgas surmaga lõppevad juhtumid
- \*\* Aeg-ajalt esines vereülekande kasutamist 101/12 565 (0,8%)

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM ja PCI) mõõdeti verejooksu GUSTO skaala järgi. Koronaararterite šunteerimisega mitteseotud verejooksude analüüs on esitatud tabelis 2.

PCI tingimustes kasutamisel seondus kangreloori kasutamisega GUSTO skaala kerge verejooksu suurem esinemissagedus kui klopidooreli kasutamisel. GUSTO skaala kergete verejooksude edasine analüüs näitas, et suure osa kerge verejooksu nähtudest moodustasid ekhümoosi, immitsemise ja  $< 5$  cm hematoomi juhud. Vereülekannete ja GUSTO skaala raskete/eluohtlike verejooksude esinemissagedus oli sarnane. Uuringute CHAMPION ohutusalase populatsiooni koondanalüüsis oli surmaga lõppenud verejooksude esinemissagedus 30 päeva jooksul annustamisest väike ning oli kangreloori ja klopidooreli kasutanud patsientidel (8 [0,1%] vs 9 [0,1%]) sarnane.

Kangreloori kasutamisel ravieelsed demograafilised tegurid suhtelist veritsemisriski ei mõjutanud.

**Tabel 2. Koronaararterite šunteerimisega mitteseotud verejooksud**

| <b>GUSTO skaala järgi verejooks n (%)</b>                |                                    |                                      |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>CHAMPION koond</b>                                    | <b>Kangreloor<br/>(N = 12 565)</b> | <b>Klopidogreel<br/>(N = 12 542)</b> |
| Ükskõik milline GUSTO skaala verejooks                   | 2196 (17,5)                        | 1696 (13,5)                          |
| Raske/eluohhtlik                                         | 28 (0,2)                           | 23 (0,2)                             |
| Keskmine                                                 | 76 (0,6)                           | 56 (0,4)                             |
| Kerge <sup>a</sup>                                       | 2109 (16,8)                        | 1627 (13,0)                          |
| Kerge ilma ekhümoosita, immitsemiseta ja hematoom < 5 cm | 707 (5,6)                          | 515 (4,1)                            |
| Vereülekannet saanud patsiendid                          | 90 (0,7)                           | 70 (0,6)                             |
| <b>CHAMPION PHOENIX</b>                                  | <b>Kangreloor<br/>(N = 5529)</b>   | <b>Klopidogreel<br/>(N = 5527)</b>   |
| Ükskõik milline GUSTO skaala verejooks                   | 178 (3,2)                          | 107 (1,9)                            |
| Raske/eluohhtlik                                         | 9 (0,2)                            | 6 (0,1)                              |
| Keskmine                                                 | 22 (0,4)                           | 13 (0,2)                             |
| Kerge <sup>b</sup>                                       | 150 (2,7)                          | 88 (1,6)                             |
| Kerge ilma ekhümoosita, immitsemiseta ja hematoom < 5 cm | 98 (1,8)                           | 51 (0,9)                             |
| Vereülekannet saanud patsiendid                          | 25 (0,5)                           | 16 (0,3)                             |

GUSTO: strateegiate üldine kasutamine ummistunud arterite avamiseks;

<sup>a</sup> Uuringute CHAMPION koondanalüüsis määratleti GUSTO skaala järgi kerget verejooksu muu verejooksuna, mis ei vaja vereülekannet ega kahjusta hemodünaamilist seisundit.

<sup>b</sup> Uuringus CHAMPION PHOENIX määratleti GUSTO skaala järgi kerget verejooksu muu verejooksuna, mis vajab sekkumist, kuid ei vaja vereülekannet ega kahjusta hemodünaamilist seisundit.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes manustati tervetele vabatahtlikele ettenähtud ööpäevasest annusest kuni kaks korda suurem annus. Kliinilistes uuringutes ületas maksimaalne juhuslik üleannus 10 korda (boolusannus) või 3,5 korda tavapärasest manustatavat infusiooniannust ning kõige sagedam täheldatud kõrvaltoime oli verejooks.

Verejooks on üleannustamise kõige tõenäolisem farmakoloogiline kõrvaltoime. Verejooksu tekkimisel tuleb kasutada sobivaid toetavaid meetmeid, sealhulgas vajaduse korral ravimi manustamine katkestada, et trombotsüütide funktsioon taastuks.

Kengrexalil antidoot puudub, kuid Kengrexali farmakokineetiline poolväärtusaeg on kolm kuni kuus minutit. Trombotsüütide funktsioon taastub 60 minuti jooksul pärast infusiooni lõppu.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC25.

## Toimemehhanism

Kengrexal sisaldab kangreloori, mis on vahetu P2Y<sub>12</sub> trombotsüütide retseptori antagonist, mis blokeerib adenosiindifosfaadist (ADP) indutseeritud trombotsüütide aktiveerimist ja agregatsiooni *in vitro* ja *ex vivo*. Kangreloor seondub selektiivselt ja pöörduvalt P2Y<sub>12</sub> retseptoriga, et takistada edasist signaalide edastamist ja trombotsüütide aktiveerumist.

## Farmakodünaamilised toimed

Kangreloor inhibeerib trombotsüütide aktiveerumist ja agregatsiooni, nagu näitavad agregomeetria (valguse edastamine ja takistus) määramised ravi kohal, näiteks VerifyNow P2Y<sub>12</sub> test, VASP-P ja vooltsütomeetria. P2Y<sub>12</sub> inhibeerimine tekib pärast kangreloori manustamist kiiresti.

Pärast boolusannuse 30 mikrogrammi/kg ja seejärel infusiooni 4 mikrogrammi/kg/min manustamist täheldatakse trombotsüütide inhibeerimist kahe minuti jooksul. Kangreloori farmakokineetiline/farmakodünaamiline toime püsib infusiooni jooksul samal tasemel.

Olenemata annusest vähenevad pärast infusiooni lõppu kangreloori tasemed veres kiiresti ja trombotsüütide funktsioon taastub ühe tunni jooksul.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kangreloori kliinilist efektiivsust tõestati eelkõige uuringuga CHAMPION PHOENIX, mis on randomiseeritud, topeltpime uuring, milles võrreldi kangreloori (n = 5472) kasutamist klopidoogreeli (n = 5470) kasutamisega, mida mõlemat manustatakse koos aspiriini ja muu tavaraviga, sealhulgas fraktsioneerimata hepariini (78%), bivalirudiini (23%), madala molekulmassiga hepariini (14%) või fondaparinuksiga (2,7%). Kangreloori infusiooni keskmine kestus oli 129 minutit. Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid lubati kasutada ainult päästva ravimina ja neid kasutati 2,9% patsientidest. Uuringusse kaasati koronaararterite ateroskleroosiga patsiente, kes vajasisid PKI-d stabiilse stenokardia (58%), ST-segmendi tõusuta ägeda koronaarsündroomi (*non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEMI) (26%) või ST-segmendi tõusuga müokardiinfarkti (*ST-elevation myocardial infarction*, STEMI) (16%) tõttu.

Täiendavat kliinilist toetust ohutusandmetele võimaldavad uuringute CHAMPION populatsiooni koondandmed rohkem kui 25 000 PKI patsiendi kohta.

Uuringus CHAMPION PHOENIX vähendas kangreloor oluliselt (suhtelise riski vähenemine 22%; absoluutse riski vähenemine 1,2%) kõikidel põhjustel suremuse, müokardiinfarkti (MI), isheemia tõttu teostatud revaskularisatsiooni (*ischaemia-driven revascularisation*, IDR) ja stendi tromboosi (ST) esmast liitlülenduse näitajat võrreldes klopidoogreeliga 48 tunni jooksul (tabel 3).

**Tabel 3. Tromboosinähud 48 tunni jooksul uuringus CHAMPION PHOENIX (mITT populatsioon)**

|                                                             | Kangreloor vs klopidooreel |                          |                   |           |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------|-----------|
| n (%)                                                       | Kangreloor<br>N = 5470     | Klopidooreel<br>N = 5469 | OR (95% CI)       | p-väärtus |
| <b>Esmane tulemusnäitaja</b><br>Surm/MI/IDR/ST <sup>a</sup> | 257 (4,7)                  | 322 (5,9)                | 0,78 (0,66, 0,93) | 0,005     |
| <b>Põhiline sekundaarne tulemusnäitaja</b>                  |                            |                          |                   |           |
| Stendi tromboos                                             | 46 (0,8)                   | 74 (1,4)                 | 0,62 (0,43, 0,90) | 0,010     |
| Surm                                                        | 18 (0,3)                   | 18 (0,3)                 | 1,00 (0,52, 1,92) | > 0,999   |
| Müokardiinfarkt                                             | 207 (3,8)                  | 255 (4,7)                | 0,80 (0,67, 0,97) | 0,022     |
| Isheemia tõttu teostatud revaskularisatsioon                | 28 (0,5)                   | 38 (0,7)                 | 0,74 (0,45, 1,20) | 0,217     |

<sup>a</sup> Esmane tulemusnäitaja logistilise regressiooni põhjal, kohandatud küllastusannuse ja patsiendi seisundi põhjal. Teiseste tulemusnäitajate p-väärtused põhinevad hii-ruut testil.

OR = riskisuhe; CI = usaldusvahemik; IDR = isheemia tõttu teostatud revaskularisatsioon; MI = müokardiinfarkt; mITT = muudetud ravikavatsuslik populatsioon; ST = stendi tromboos.

Kangreloori rühmas täheldatud surma/MI/IDR/ST ja ST oluline vähenemine 48 tunni möödumisel püsis 30 päeva jooksul (tabel 4).

**Tabel 4. Tromboosinähud 30 päeva jooksul uuringus CHAMPION PHOENIX (mITT populatsioon)**

|                                                | Kangreloor vs klopidooreel |                          |                   |                        |
|------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------|
| n (%)                                          | Kangreloor<br>N = 5462     | Klopidooreel<br>N = 5457 | OR (95% CI)       | p-väärtus <sup>a</sup> |
| <b>Esmane tulemusnäitaja</b><br>Surm/MI/IDR/ST | 326 (6,0)                  | 380 (7,0)                | 0,85 (0,73, 0,99) | 0,035                  |
| <b>Põhiline sekundaarne tulemusnäitaja</b>     |                            |                          |                   |                        |
| Stendi tromboos                                | 71 (1,3)                   | 104 (1,9)                | 0,68 (0,50, 0,92) | 0,012                  |
| Surm                                           | 60 (1,1)                   | 55 (1,0)                 | 1,09 (0,76, 1,58) | 0,643                  |
| Müokardiinfarkt                                | 225 (4,1)                  | 272 (5,0)                | 0,82 (0,68, 0,98) | 0,030                  |
| Isheemia tõttu teostatud revaskularisatsioon   | 56 (1,0)                   | 66 (1,2)                 | 0,85 (0,59, 1,21) | 0,360                  |

<sup>a</sup> p-väärtused põhinevad hii-ruut testil.

OR = riskisuhe; CI = usaldusvahemik; IDR = isheemia tõttu teostatud revaskularisatsioon; MI = müokardiinfarkt; mITT = muudetud ravikavatsuslik populatsioon; ST = stendi tromboos.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Kengrexaliga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta manustamiskohaga mitteseotud spetsiifilise emboolia või tromboolia ennetamise korral lastel, kellele tehakse perkutaanseid diagnostilisi ja/või raviprotseduure, tromboosi ravi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Prospektiivses ühe ravirühmaga mitmekeskuselises avatud I faasi uuringus hinnati kangreloori kahte annust – 0,5 ja 0,25 mikrogrammi/kg/min – viieteistkümnelt ≤ 28 päeva vanusel vastsündinul, kelle kaasasündinud südamehaiguse leevendamiseks oli vaja kasutada süsteemse vereringe ja kopsuarteri vahelist šunti, parema vatsakese ja kopsuarteri vahelist šunti või arterioosjuha stenti (vt lõik 4.2).

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimist hinnati latentse transitsiooni analüüsi (*latent transition analysis*, LTA) vastusega stimulatsioonile 20 ja 5 µM ADP-ga. Allolevas tabelis on kokku võetud maksimaalse agregatsiooni inhibeerimise osakaal 45 minuti jooksul pärast kangreloori infusiooni alustamist ja uuritavate arv, kellel oli trombotsüütide maksimaalse agregatsiooni inhibeerimise ulatus > 90%.

|                                                                                                                                                           | Kangreloor 0,5 µg/kg/min<br>N = 8 |                      | Kangreloor 0,25 µg/kg/min<br>N = 7 |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| <b>LTA meetod</b>                                                                                                                                         | ADP annusega<br>20 µM             | ADP annusega<br>5 µM | ADP annusega<br>20 µM              | ADP annusega<br>5 µM |
| <b>N</b>                                                                                                                                                  | 6                                 | 5                    | 7                                  | 5                    |
| Maksimaalse agregatsiooni inhibeerimise osakaal 45 minuti jooksul pärast infusiooni alustamist, keskmine (standardhälve – <i>standard deviation</i> , SD) | 89,0 (11,42)                      | 93,7 (6,45)          | 76,3 (16,89)                       | 88,2 (13,49)         |
| mediaan (miinimum, maksimum)                                                                                                                              | 91,2 (69,0; 100,0)                | 92,9 (84,8; 100,0)   | 69,6 (53,2; 98,3)                  | 96,0 (68,1; 100,0)   |
| Uuritavad, kellel oli trombotsüütide maksimaalse agregatsiooni inhibeerimise ulatus > 90%,<br>n (%)                                                       | 3 (50)                            | 4 (80)               | 2 (28,6)                           | 3 (60)               |

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Kangreloori biosaadavus on täielik ja kohene. Kangreloor jaotub kiiresti,  $C_{max}$  saavutatakse kahe minuti jooksul alates intravenoosse booluse manustamisest, millele järgneb infusioon. Pideva intravenoosse infusiooni ajal on kangreloori keskmine kontsentratsioon püsikontsentratsioonil 4 mikrogrammi/kg/min 488 ng/ml.

### Jaotumine

Kangreloori jaotusmaht on 3,9 l. Kangreloor seondub 97...98% ulatuses plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Kangreloor deaktiveerub plasmas kiiresti defosforülatsiooni teel, mille tulemusena moodustub selle esmane metaboliit, nukleosiid. Kangreloori metabolism ei sõltu elundite talitlusest ega avalda toimet ravimitele, mida metaboliseerivad maksaensüümid.

### Eritumine

Kengrexali poolväärtusaeg on kolm kuni kuus minutit olenemata annusest. Pärast [ $^3H$ ] kangreloori intravenooset manustamist 2 mikrogrammi/kg/min infusioonina tervetele meessoost vabatahtlikele eritus 93% kogu radioaktiivsusest. Eritunud materjalist väljus 58% uriiniga ja ülejäänud 35% väljaheitega, eeldatavalt sapi kaudu. Algne eritumine toimus kiiresti, ligikaudu 50% manustatud radioaktiivsusest eritus esimese 24 tunni jooksul ja 75% väljus 48 tunni jooksul. Keskmine kliirens oli ligikaudu 43,2 l/kg.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Kangreloori farmakokineetiliste omaduste hindamisel leiti need olevat patsientidel ja tervetel vabatahtlikel lineaarsed.

## Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

### *Erirühmad*

Sugu, vanus või neerude või maksa seisund kangreloori farmakokineetikat ei mõjutanud. Neil rühmadel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Lapsed*

Kangreloori infusiooni annustes 0,25 ja 0,5 mikrogrammi/kg/min on hinnatud vastsündinutel (vanus sünnist kuni 28 päevani). Maksimaalsed kontsentratsioonid olid vastavalt 19 ng/ml ja 60 ng/ml, mida täheldati ligikaudu 45 minutit pärast infusiooni algust. Vastsündinutel metaboliseerub kangreloor kiiresti peamiseks metaboliidiks AR-C69712XX-ks. Ligikaudu 5...10 minutit pärast infusiooni oli kangreloorisaldus väga väike või mittemääratav ja metaboliidisaldus suhteliselt suur.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, mutageensuse ja potentsiaalse klastogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensust ei ole uuritud.

Kangreloori kõrvaltoimed rottidel ja koertel tekkisid eelkõige kuseteede ülaosas ja seisnesid neerutuubulite, neeruvaagna ja kusiti kahjustustes. Anatoomilised muutused olid kooskõlas plasma kreatiniinitaseme ja uriini ureeataseme, albumiinitaseme ja punaliblede sisalduse tõusuga. Kuseteede kahjustused rottide uurimuslikus uuringus olid pöörduvad pärast annustamise lõpetamist.

## Reproduktsoonitoksilisus

Kangreloor põhjustas annusega seotud loote kasvu aeglustumist, millele oli iseloomulik puuduliku luustumise ja tagajäsemete metatarsaalluude mitteluustumise esinemissageduse suurenemine rottidel. Küülikutel seostati kangreloori abortide ja emakasiseste kadude sagenemisega, samuti loote kasvu aeglustumisega suuremate annuste korral, mis võis tuleneda emasloomal avaldunud toksilisusest. Kangreloor ei põhjustanud rottide ega küülikute reproduktiooni uuringutes väärarenguid.

## Fertiilsuse kahjustamine

Isaste rottide fertiilsuse uuringus täheldati kangreloori manustamisel annustes, mis vastasid 1,8-kordsetele inimesele soovitatavatele PKI-annustele, toimeid fertiilsusele, emaslooma(de) tiinestamise võimele, sperma morfoloogiale ja sperma motiilsusele. Väiksemate annuste korral neid toimeid ei tekkinud ning need olid pärast annustamise lõpetamist pöörduvad. Selles uuringus tehti spermanalüüs pärast 8-nädalast pidevat ravi.

Emasloomade fertiilsust ravim üheski annuses ei mõjutanud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool

Sorbitool

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

## 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks vahetult enne lahjendamist ja kasutamist. Mitte hoida külmkapis.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber 10 ml (I tüüpi) klaasviaalides, mis on suletud Flurotec-kattega butüülkummist punnkorgi ja gofreeritud alumiiniumkaanega.

Kengrexal on saadaval 10 viaaliga pakendis.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Valmistamisjuhised

Kengrexali valmistamisel tuleb järgida aseptilisi protseduure.

Ravim tuleb muuta manustamiskõlblikuks vahetult enne lahjendamist ja kasutamist. Ühe 50 mg pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks viaalis tuleb sellesse lisada 5 ml steriilset süstevett. Keerutada ettevaatlikult kuni kogu materjali lahustumiseni. Vältida tugevat segamist. Lasta vahul settida. Veenduda, et viaali sisu on täielikult lahustunud ning et manustamiskõlblikuks muudetud materjal on selge, värvitu kuni helekollane.

Lahjendamata lahust mitte kasutada. Enne manustamist tuleb ühest viaalist võtta 5 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja see lahjendada täiendavalt 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi (5%) süstelahusega. Koti sisu tuleb hoolikalt segada.

Ravimit tuleb pärast manustamiskõlblikuks muutmist visuaalselt kontrollida osakeste puudumise suhtes.

Kengrexali manustatakse kehakaalul põhineva raviskeemi järgi, mis koosneb algsest intravenoossest boolusannusest, millele järgneb intravenoosne infusioon. Boolusannuse ja infusiooni manustamiseks tuleb kasutada infusioonilahust.

Selle lahjendamise tulemuseks on kontsentratsioon 200 mikrogrammi/ml ning vajadusel peaks sellest piisama, et annustada vähemalt kahe tunni jooksul. Patsientidel kehakaaluga 100 kg või rohkem tuleb kasutada vähemalt kahte kotti.

### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/994/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. detsember 2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kengrexal 50 mg süste-/infusioonilahuse kontsentradi pulber kangreloor

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab tetranaatriumkangreloori koguses, mis vastab 50 mg kangreloorile.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml 10 mg kangreloori.  
Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml 200 mikrogrammi kangreloori.

**3. ABIAINED**

Mannitool  
Sorbitool  
Naatriumhüdroksiid

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süste-/infusioonilahuse kontsentradi pulber.  
10 viaali

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Pulber tuleb lahustada vahetult enne lahjendamist ja kasutamist. Mitte lasta külmuda. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/994/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Kengrexal 50 mg kontsentradi pulber  
kangreloor  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Kengrexal 50 mg süste-/infusioonilahuse kontsentraadi pulber kangreloor**

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Kengrexal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kengrexali kasutamist
3. Kuidas Kengrexali kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kengrexali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Kengrexal ja milleks seda kasutatakse**

Kengrexal on trombotsüütidevastane ravim, mis sisaldab toimeainena kangreloori.

Trombotsüüdid on veres sisalduvad väga väikesed rakud, mis võivad moodustada klompe ja aidata verel hüübida. Kahjustatud veresoones, näiteks südamearteris võib vahel moodustuda verehüübeid, mis on väga ohtlik, sest verehüüve võib katkestada verevarustuse (tromboosinäht) ja põhjustada südameinfarkti (müokardiinfarkt).

Kengrexal vähendab trombotsüütide klompi tõmbumist ja seega verehüüvete tekkimise tõenäosust.

Kengrexal on teile välja kirjutatud, sest teie südame veresooned on ummistunud (koronaararterite haigus) ja teile on vaja teha protseduur ummistuse kõrvaldamiseks (nimetusega perkutaanne koronaarinterventsioon, PKI). Selle protseduuri käigus võidakse sisestada teie veresoonde stent, mis aitab seda avatuna hoida. Kengrexali kasutamine vähendab riski, et see protseduur võib põhjustada verehüübe moodustumist ja veresooni uuesti ummistada.

Kengrexal on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanutel.

#### **2. Mida on vaja teada enne Kengrexali kasutamist**

##### **Kengrexali ei tohi kasutada**

- kui olete kangreloori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on haigusseisund, mis teil praegu verejookse, näiteks mao- või sooleverejookse põhjustab või seisund, mis põhjustab kalduvust ravile allumatute verejooksude tekkimisele (halvenenud hemostaas või pöördumatud hüübimishäired);
- kui teil on olnud hiljuti suurem operatsioon või tõsine kehaline trauma, näiteks luumurd või liiklusõnnetus;
- kui teil on ravile allumatu väga kõrge vererõhk;
- kui teil on kunagi esinenud insulti või miniinsulti (teise nimetusega transitoorne isheemiline atakk), mida põhjustab aju verevarustuse ajutine katkemine.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Kengrexali kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on või arvate, et teil on suurenenud veritsemisrisk. Näiteks kui teil on haigusseisund, mis mõjutab vere hüübimist, või muu haigusseisund, mis võib suurendada veritsemisriski, näiteks hiljutine tõsine vigastus, hiljutine operatsioon, varem esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk või hiljutine mao- või sooleverejooks;
- kui teil on neerufunktsiooni kahjustus või vajate dialüüsi;
- kui teil on tekkinud Kengrexali või ükskõik millise selle koostisaine suhtes allergiline reaktsioon;
- kui teil on hingamisraskused, näiteks astma;
- kui arst on teile öelnud, et teil on teatatud suhkru talumatus.

### **Lapsed ja noorukid**

Kengrexali ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

### **Muud ravimid ja Kengrexal**

Kengrexali või muud tüüpi trombotsüütidevastase ravimiga (nt klopidoogreel) ravi ajal võidakse teile anda atsetüülsalitsüülhapet enne või pärast Kengrexali manustamist.

Öelge oma arstile, kui te võtate muid ravimeid, mis võivad suurendada kõrvaltoimete, näiteks veejooksude tekkimise riski, näiteks verd vedeldavaid aineid (hüübimisvastased ained, nt varfariin).

Teatage oma arstile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Kengrexali ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kengrexali toime kaob kiiresti ja see tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Kengrexal sisaldab naatriumi ja sorbitooli**

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil esineb pärilik fruktoositalumatus.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Kengrexali kasutada**

Teie ravi Kengrexaliga toimub südamehaiguste ravis kogenud arsti järelevalve all. Arst otsustab, kui palju teile Kengrexali manustatakse, ja valmistab ravimi ette.

Kengrexal on ette nähtud süstimiseks ja seejärel (tilkinfusioonina) veeni infundeerimiseks. Manustatav annus sõltub teie kehakaalust.

Soovitatav annus on:

- süstimise teel 30 mikrogrammi kehakaalu kilogrammi kohta, millele järgneb kohe
- (tilk)infusioonina 4 mikrogrammi kehakaalu kilogrammi kohta minutis vähemalt 2 tunni jooksul. Arst otsustab, kas vajate pikemaajalist ravi.

### Kui te kasutate Kengrexali rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile tervishoiutöötaja. Teie arst otsustab, kuidas teid ravida, sealhulgas ravimi kasutamise lõpetamise ja kõrvaltoimete tekkimise suhtes jälgimise üle.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad vajada arsti poole pöördumist.

Öelge oma arstile **kohe**, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- Verejooks keha ükskõik millises kohas. Verejooks on Kengrexal-ravi sage kõrvaltoime (võib esineda kuni 1 inimesel 10st). Verejooks võib olla tõsine ja on esinenud ka surmaga lõppenud juhtumeid.
- Allergiline reaktsioon (lööve, kihelus, pitsitustunne kõris / kõriturse, keele või huulte turse, hingamisraskused). Allergiline reaktsioon on Kengrexal-ravi harv kõrvaltoime (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st), kuid võib olla tõsine.

*Sagedad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st*

- Kerged verevalumid võivad tekkida ükskõik millises keha piirkonnas (sealhulgas väikesed punased verevalumid nahal või süstekohal naha all, mis põhjustavad turset);
- düspnoe (õhupuudus);
- veremahu vähenemist või punaliblede arvu vähenemist põhjustav verejooks;
- vedeliku eritumine süstekohalt või kateetri paigaldamiskohalt.

*Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st*

- Vedeliku kogunemist südame ümbrusesse põhjustav verejooks, vere sisaldumine rinnaõõnes või ninaverejooks, seedetrakti verejooks, verejooks kõhupiirkonnas või vere sisaldumine uriinis või verejooks süstekohalt või kateetri paigaldamiskohalt;
- kreatiniinisalduse suurenemine veres (tehakse kindlaks vereanalüüsiga), mis näitab neerufunktsiooni halvenemist;
- vererõhu muutused;
- lööve, kihelus, nõgestõbi;
- verevalum veresoone punktsiooni kohas.

*Harvad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st*

- Trombotsüütide arvu vähenemist või aneemiat põhjustav verejooks;
- silmaverejooks, ajuverejooks (sealhulgas insult), vaagnapiirkonna verejooks ja kopsuverejooks;
- verejooks haavadest;
- õhupallisarnane turse arteris või südameseinas, mis hõlmab ainult mõnda veresoonekihti;
- rasked allergilised reaktsioonid;
- vere hüübimise vähenemine;
- verevalumite teke;
- näoturse.

*Väga harvad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st*

- Nahaalune või silmaümbruse verejooks;
- veritsemiskohtade infektsioon;
- rohke vereeritusega menstruatsioon;
- peenise, kõrva või olemasolevate nahakasvajate veritsemine.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Kengrexali säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus: pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks vahetult enne lahjendamist ja kasutamist. Mitte hoida külmkapis.

Lahjendatud lahus: Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Kengrexal sisaldab**

Toimeaine on kangreloor. Üks viaal sisaldab 50 mg kangreloori. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 10 mg kangreloori ja pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 200 mikrogrammi kangreloori.

Teised koostisosad on mannitool, sorbitool ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks.

#### **Kuidas Kengrexal välja näeb ja pakendi sisu**

Süste-/infusioonilahuse kontsentraadi pulber klaasviaalis.

Kengrexal on valge kuni valkjas külmkuivatatud pulber.

Kengrexal on saadaval 10 viaaliga pakendis.

#### **Müügiloo hoidja**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Itaalia

#### **Tootja**

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Saksamaa

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Irland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

via San Leonardo, 96

43122 Parma,

Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Ferrer Benelux B.V.

Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

**Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

**Danmark**

Chiesi Pharma AB

Tlf.: +46 8 753 35 20

**Deutschland**

Ferrer Deutschland GmbH

Tel: +49 (0) 2407 502311-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

Ferrer Farma, S.A.

Tel: +34 93 600 3700

**France**

Bioprojet Pharma

+33 (0)1 47 03 66 33

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

Ferrer Benelux B.V.

Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

**Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

**Nederland**

Ferrer Benelux B.V.

Tél/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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Kengrexali peab manustama ägeda koronaartõve ravis või koronaarinterventsiooni protseduurides kogenud arst ning see on ette nähtud kasutamiseks eriarstile ägeda seisundi ja haiglaravi tingimustes.

#### Annustamine

Kengrexali soovitatav annus patsientidele, kellele tehakse PKI, on 30 mikrogrammi/kg intravenoosse boolusena, millele järgneb kohe 4 mikrogrammi/kg/min intravenoosne infusioon. Boolust ja infusiooni tuleb alustada enne protseduuri ja jätkata vähemalt kahe tunni jooksul või protseduuri vältel, kui see kestab kauem. Infusiooni või arsti äranägemisel jätkata kokku nelja tunni jooksul, vt lõik 5.1.

Pikaajaliseks raviks tuleb patsiendid üle viia ravile suukaudse P2Y12-ga. Üleviimiseks tuleb manustada suukaudse P2Y12-ravi (klopidogreel, tikagreloor või prasugreel) küllastusannus kohe pärast kangreloori infusiooni lõpetamist. Teise võimalusena võib manustada prasugreeli (kuid mitte klopidogreeli) küllastusannuse kuni 30 minutit enne infusiooni lõppu. Tikagreloori standardse küllastusannuse võib manustada igal ajal kangreloori infusiooni jooksul, vt lõik 4.5.

#### Valmistamisjuhised

Kengrexali valmistamisel tuleb järgida aseptilisi protseduure.

Ravim tuleb muuta manustamiskõlblikuks vahetult enne lahjendamist ja kasutamist. Iga 50 mg pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks viaalis lisage sellesse 5 ml steriilset süstevett. Keerutage ettevaatlikult kuni kogu materjali lahustumiseni. Vältida tugevat segamist. Lasta vahul settida. Veenduda, et viaali sisu on täielikult lahustunud ning et manustamiskõlblikuks muudetud materjal on selge, värvitu kuni helekollane.

Lahjendamata lahust mitte kasutada. Enne manustamist tuleb ühest viaalist võtta 5 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja see lahjendada täiendavalt 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi (5%) süstelahusega. Koti sisu tuleb hoolikalt segada.

Ravimit tuleb pärast manustamiskõlblikuks muutmist visuaalselt kontrollida osakeste puudumise suhtes.

Kengrexali manustatakse kehakaalul põhineva raviskeemi järgi, mis koosneb algsest intravenoossest boolusannusest, millele järgneb intravenoosne infusioon. Boolusannuse ja infusiooni manustamiseks tuleb kasutada infusioonilahust.

Selle lahjendamise tulemuseks on kontsentratsioon 200 mikrogrammi/ml ning vajadusel peaks sellest piisama, et annustada vähemalt kahe tunni jooksul. Patsientidel kehakaaluga 100 kg või rohkem tuleb kasutada vähemalt kahte kotti.