

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kengrexal 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo sisältää kangreloritetranatriumia, joka vastaa 50 milligrammaa kangreloria. Käyttökuntoon saatettuna 1 ml konsentraattia sisältää 10 mg kangreloria. Laimennettuna 1 ml liuosta sisältää 200 mikrogrammaa kangreloria.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Kukin injektiopullo sisältää 52,2 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
Valkoinen tai lähes valkoinen pakastekuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Asetyylisalisylilihapon (ASA:n) kanssa käytettävä Kengrexal on tarkoitettu tromboottisten kardiovaskulaaristen tapahtumien vähentämiseen aikuisille sepelvaltimotautipotilaille, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja jotka eivät ole saaneet suun kautta otettavia P2Y12-estäjiä ennen PCI-toimenpidettä ja joilla suun kautta otettavien P2Y12-estäjien käyttö ei ole mahdollista tai toivottavaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Kengrexal-valmistetta saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta joko akuuttien sepelvaltimotautikohtausten hoidosta tai angioplastiatoimenpiteistä. Valmiste on tarkoitettu akuutin hoidon yhteydessä sairaalassa tehtäviin erikoistoimenpiteisiin.

Annostus

Suosittelua Kengrexal-annos PCI-toimenpidetäville on 30 mikrogrammaa/kg boluksena laskimoon ja välittömästi sen jälkeen 4 mikrogrammaa/kg/minuutissa infuusiona laskimoon. Bolus ja infuusio on aloitettava ennen toimenpidettä. Niitä on jatkettava vähintään kahden tunnin ajan tai koko toimenpiteen ajan, jos se kestää yli kaksi tuntia. Lääkärin harkinnan mukaan infuusiota voidaan jatkaa yhteensä neljä tuntia (ks. kohta 5.1).

Potilaan pitkäaikaishoidoksi on vaihdettava suun kautta otettava P2Y12-lääkitys. Vaihdon yhteydessä annetaan P2Y12-hoidon (klopidogreeli, tikagrelori tai prasugreeli) latausannos suun kautta välittömästi kangrelori-infusion päätyttyä. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa latausannos tikagreloria tai prasugreelia, mutta ei klopidogreelia, 30 minuuttia ennen infusion päättymistä (ks. kohta 4.5).

Käyttö samanaikaisesti muiden antikoagulanttien kanssa

PCI-toimenpiteen yhteydessä potilaille on annettava vakiokäytännön mukaista lisähoitoa (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden (≥ 75 -vuotiaiden) annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Kangrelorin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Kengrexal on tarkoitettu annosteltavaksi laskimoon ainoastaan käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

Kengrexal on annettava potilaalle laskimoyhteyden kautta. Bolus annetaan nopeasti (<1 minuutti) laimennospussista manuaalisesti nopeana injektiona tai pumpun avulla. Varmista, että bolus on annettu kokonaan ennen PCI-toimenpiteen alkua. Aloita infuusio välittömästi boluksen annon jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Aktiivinen verenvuoto tai tavallista suurempi verenvuotoriski, jonka aiheuttaa heikentynyt hemostaasi ja/tai irreversiibeli hyytymishäiriö tai äskettäinen laajamittainen leikkaus/trauma tai hallitsematon vaikea hypertensio
- Aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö (TIA)
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

Kengrexal-hoito voi lisätä verenvuodon riskiä.

PCI-toimenpidepotilaiden keskeisissä tutkimuksissa GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) -luokituksen mukaisia kohtalaisia ja lieviä verenvuototapauksia esiintyi useammin kangreloria saaneilla potilailla kuin klopidoogreelia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Suurin osa kangrelorin käyttöön liittyneistä verenvuodoista tapahtui valtimopunktiokohdassa, mutta verenvuotoa voi esiintyä missä tahansa. Selittämätön lasku potilaan verenpaineessa tai hematokriittiarvossa saattaa viitata verenvuotoon, jolloin kangrelorin annon lopettamista on tarkoin harkittava. Kangreloria on annettava varoen potilaille, joilla on sairaus tai tila, johon liittyy tavallista suurempi verenvuotoriski. Kangreloria on annettava varoen potilaille, jotka saavat verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavaa lääkitystä.

Kangrelorin puoliintumisaika on kolmesta kuuteen minuuttia. Verihiutaletoisinta palautuu 60 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä.

Intrakraniaalinen verenvuoto

Kengrexal-hoito voi lisätä intrakraniaalisen verenvuodon riskiä. PCI-potilaiden keskeisissä tutkimuksissa esiintyi intrakraniaalista verenvuotoa 30 päivän sisällä useammin kangreloria saaneilla potilailla (0,07 %) kuin klopidoogreelia saaneilla potilailla (0,02 %). Neljä verenvuotoa kangreloria saaneilla potilailla ja yksi verenvuoto klopidoogreelia saaneella potilaalla johti kuolemaan. Kangrelorin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on aiemmin ollut aivohalvaus/TIA (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Sydämen tamponaatio

Kengrexal-hoito voi lisätä sydäntamponaation riskiä. PCI-potilaiden keskeisissä tutkimuksissa esiintyi sydämen tamponaatiota 30 päivän sisällä useammin kangreloria saaneilla potilailla (0,12 %) kuin klopidoogreelia saaneilla potilailla (0,02 %) (ks. kohta 4.8).

Vaikutus munuaistoimintaan

PCI-potilaiden keskeisissä tutkimuksissa ilmoitettiin munuaisten akuutin vajaatoiminnan (0,1 %), munuaisten vajaatoiminnan (0,1 %) ja seerumin kreatiniiniarvon nousun (0,2 %) esiintymisestä, kun potilaille oli annettu kangreloria kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) munuaisten toiminta heikkeni useammin kangreloriryhmässä (3,2 %) kuin klopidoogreeliryhmässä (1,4 %). Lisäksi kangreloriryhmässä (6,7 %) esiintyi useammin GUSTO-luokituksen mukaan kohtalaista verenvuotoa kuin klopidoogreeliryhmässä (1,4 %). Kangreloria on käytettävä varoen näille potilaille.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä Kengrexal-hoidon jälkeen. Kangreloriryhmässä (0,05 %) esiintyi enemmän vakavia yliherkkyystapauksia kuin kontrolliryhmässä (0,007 %). Näihin tapauksiin sisältyi anafylaktisia reaktioita / sokkia ja angioedeemaa (ks. kohta 4.8).

Dyspnean riski

Kengrexal-hoito voi lisätä dyspnean riskiä. PCI-potilaiden keskeisissä tutkimuksissa esiintyi dyspneaa (mukaan lukien rasitukseen liittyvää dyspneaa) useammin kangreloria saaneilla potilailla (1,3 %) kuin klopidoogreelia saaneilla potilailla (0,4 %). Useimmat dyspneatapahtumat olivat vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Niiden keskikesto kangreloria saavilla potilailla oli kaksi tuntia (ks. kohta 4.8).

Fruktoosi-intoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää 52,2 mg sorbitolia per injektio-pullo. Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Suun kautta otettavat P2Y₁₂-valmisteet (klopidoogreeli, prasugreeli, tikagrelori)

Klopidoogreelin verihituleiden toimintaa estävä vaikutus ei toteudu, kun lääke annetaan potilaalle kangrelori-infusion aikana. Klopidoogreelin täydellinen farmakodynaaminen vaikutus voidaan varmistaa antamalla potilaalle 600 mg:n klopidoogreeliannos välittömästi kangrelori-infusion

päätyttyä. Vaiheen III tutkimuksissa ei todettu kliinisesti olennaisia P2Y₁₂-eston keskeytyksiä, kun potilaille annettiin 600 mg klopido greelia välittömästi kangrelori-infuusion päätyttyä.

Kangrelorin ja prasugreelin farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa osoitettiin, että kangreloria ja prasugreelia voi antaa samanaikaisesti. Potilaan lääkitys voidaan vaihtaa kangrelorista prasugreeliin, kun prasugreeli annetaan välittömästi kangrelori-infuusion päätyttyä tai enintään tuntia aikaisemmin. Paras anto aika on 30 minuuttia ennen kangrelori-infuusion päättymistä, jotta voidaan rajoittaa verihiutaleiden reaktiivisuuden palautumista.

Kangrelorin ja tikagrelorin farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutusta kangrelorin kanssa. Potilaan lääkitys voidaan vaihtaa kangrelorista tikagreloriin ilman, että verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus keskeytyy.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aggregometrian (valon transmissio ja impedanssi), vieritestauksen (esim. VerifyNow P2Y₁₂ -testin), VASP-P-menetelmän (fosfoproteiinin vasodilataattori-stimuloitu fosforylaatio) ja virtaussytometrian avulla on todettu, että kangrelori estää verihiutaleiden aktivointia ja aggregaatiota.

Verihiutaleita estävä vaikutus todetaan kahdessa minuutissa siitä, kun potilas saa 30 mikrogrammaa boluksena ja sen jälkeen 4 mikrogrammaa/kg/min infuusiona (PCI-annos). Kangrelorin farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) vaikutus pysyy muuttumattomana koko infuusion ajan.

Annoksesta riippumatta kangrelorin pitoisuus veressä laskee nopeasti ja verihiutaleiden toiminta normalistuu tunnin kuluessa infuusion päättymisestä.

Asetyylisalisyylihappo, hepariini ja nitroglyseriini

Aspiriinia, hepariinia ja nitroglyseriiniä tutkivassa yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia kangrelorin kanssa.

Bivalirudiini, pienimolekyylinen hepariini, fondaparinuxi ja GP IIb/IIIa -estäjät

Kliinisissä tutkimuksissa kangreloria annettiin potilaille samanaikaisesti bivalirudiinin, pienimolekyylisen hepariinin, fondaparinuxin ja GP IIb/IIIa -estäjien (absiksimabin, eptifibatidin ja tirofibaanin) kanssa, mutta kangrelorin farmakokinetiikassa tai farmakodynamiikassa ei havaittu ilmeisiä muutoksia.

Sytokromi P450 (CYP)

Kangrelorin metabolia ei ole riippuvainen CYP-sytokromeista eivätkä kangrelorin tai sen keskeisimpien metaboliittien terapeuttiset pitoisuudet estä CYP-isoentsyymejä.

Rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP)

ARC-69712XX-metaboliitin aikaansaamaa BCRP:n *in vitro* -estoa on todettu kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla. *In vivo* -tilanteen mahdollisia seurauksia ei ole tutkittu, mutta kangreloria on käytettävä varoen samanaikaisesti BCRP-substraattien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Kengrexal-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kengrexal-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Kengrexal ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Hedelmällisyys

Kengrexal-valmisteen eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia naisten hedelmällisyyteen. Kengrexal-valmistetta saaneilla urosrotilla todettiin reversiibeli vaikutus hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kengrexal-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lievä ja kohtalainen verenvuoto ja dyspnea ovat yleisimmät kangrelorin aiheuttamat haittavaikutukset. Kangreloriin liittyviä vakavia haittavaikutuksia sepelvaltimotautipotilailla ovat muun muassa vaikea/hengenvaarallinen verenvuoto ja yliherkkyys.

Haittavaikutustaulukko

Taulukko 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on tunnistettu kaikkien CHAMPION-tutkimusten yhdistetyistä tiedoista. Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden ja elinjärjestelmien mukaan. Yleisyysluokat on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 1: CHAMPION-tutkimusten yhdistettyjen tietojen sisältämät kangreloriin liittyvät haittavaikutukset 48 tunnin kuluessa

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot				hematooma tulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)				ihokasvain verenvuoto
Veri ja imukudos			anemia trombosytope nia	
Immuunijärjestelmä			anafylaktinen reaktio (anafylaktinen sokki) yliherkkyys	
Hermosto			intrakraniaali nen verenvuoto ^{d *}	
Silmät			silmien verenvuoto	
Kuulo ja tasapainoelin				korvien verenvuoto

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Sydän		sydämen tamponaatio (perikardiaalinen verenvuoto)		
Verisuonisto	hematooma <5 cm, verenvuoto	hemodynaaminen epävakaas	haavan verenvuoto vaskulaarinen pseudoaneury sma	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsinat	dyspnea (rasitukseen liittyvä dyspnea)	epistaksis hemoptyyysi	keuhkoverenvuoto	
Ruoansulatuselimistö		retroperitoneaalinen verenvuoto* peritoneaalinen hematooma gastrointestinaalinen verenvuoto ^a		
Iho ja ihonalainen kudos	ekkymoosi (petekiat, purppura)	ihottuma kutina urtikaria ^f	angioedeema	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsatieverenvuoto ^e , munuaisten akuutti vajaatoiminta (munuaisten vajaatoiminta)		
Sukupuolielimet ja rinnat			lantion verenvuoto	menorragia peniksen verenvuoto
Yleisoireet ja antokohdassa todettavat haitat	eritys valtimopunktiokohdasta	hematooma valtimopunktiokohdassa ^b		
Tutkimukset	hematokriittiarvon lasku hemoglobiiniarvon lasku ^{**}	veren kreatiniinipitoisuuden nousu	verihiutalemä ärän lasku punasolumäärän lasku, INR-arvon nousu ^c	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	hematooma ≥5 cm		ruhje	periorbitaalinen hematooma subkutaaninen hematooma

Useita toisiinsa liittyviä haittavaikutuksia on ryhmitelty taulukkoon seuraavasti:

- Ylemmän gastrointestinaalikanavan verenvuoto, suun verenvuoto, ikenien verenvuoto, esofaguksen verenvuoto, pohjukaissuolihaavan verenvuoto, hematemeesi, alemman gastrointestinaalikanavan verenvuoto, rektaalinen verenvuoto, hemorroidaalinen verenvuoto, hematoketsia
- Antokohdan verenvuoto, katetrintikohdan verenvuoto tai hematooma, infuusiokohdan verenvuoto tai hematooma
- Epänormaali koagulaatioaika, pidentynyt protrombiiniaika
- Serebraalinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen tapahtuma
- Hematuria, verta virtsassa, virtsaputken verenvuoto
- Eryteema, punoittava ihottuma, kutiava ihottuma

- * Mukaan lukien fataalit haittatapahtumat
 ** Transfuusio oli melko harvinaista 101/12 565 (0,8 %).

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM ja PCI) -tutkimuksissa verenvuotoa mitattiin GUSTO-asteikolla. Taulukko 2 on analyysi verenvuototapahtumista, jotka eivät liittyneet sepelvaltimon ohitusleikkaukseen (CABG-toimenpiteeseen).

PCI-toimenpiteessä annettuna kangrelori yhdistettiin suurempaan GUSTO-asteikon mukaisen lievän verenvuodon esiintyvyyteen kuin klopidooreli. GUSTO-asteikon mukaisen lievän verenvuodon tarkempi analyysi osoitti, että suuri osa lievästä verenvuodosta oli ekkymooseja, tihkumisia ja < 5 cm:n hematoomia. Transfuusion ja GUSTO-asteikon mukaisen vakavan/hengenvaarallisen verenvuodon esiintyvyydet olivat samankaltaisia. CHAMPION-tutkimusten yhdistetyssä turvallisuuspulaaatiossa fataalin verenvuodon esiintyvyys 30 vuorokauden sisällä lääkevalmisteen annosta oli alhainen, ja kangreloria ja klopidooreelia saaneiden potilaiden arvot olivat lähes samat (8 [0,1 %] ja 9 [0,1 %]).

Kangreloriin liittyvän verenvuodon suhteelliseen riskiin ei vaikuttanut mikään lähtötason demografinen tekijä.

Taulukko 2: Muut kuin sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen (CABG) liittyvät verenvuodot

GUSTO-verenvuoto, n (%)		
CHAMPION, yhdistetty	Kangrelori (N = 12 565)	Klopidooreli (N = 12 542)
Mikä tahansa GUSTO-verenvuoto	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Vaikea/hengenvaarallinen	28 (0,2)	23 (0,2)
Keskivaikea	76 (0,6)	56 (0,4)
Lievä ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Lievä, ei ekkymosia, tihkumista tai hematoomaa <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Potilaat, jotka ovat saaneet jonkin transfuusion	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelori (N = 5 529)	Klopidooreli (N = 5 527)
Mikä tahansa GUSTO-verenvuoto	178 (3,2)	107 (1,9)
Vaikea/hengenvaarallinen	9 (0,2)	6 (0,1)
Keskivaikea	22 (0,4)	13 (0,2)
Lievä ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Lievä, ei ekkymosia, tihkumista tai hematoomaa <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Potilaat, jotka ovat saaneet jonkin transfuusion	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Coronary Artery Bypass Graft Surgery / sepelvaltimoiden ohitusleikkaus; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries

^aYhdistetyssä CHAMPION-analyysissä lievän GUSTO-luokituksen määrittämisessä oli verenvuoto, joka ei edellyttä transfuusiota tai heikennä hemodynaamista tilaa.

^bCHAMPION PHOENIX -analyysissä lievän GUSTO-luokituksen määrittämisessä oli verenvuoto, joka edellyttää toimenpiteitä mutta ei edellyttä transfuusiota tai heikennä hemodynaamista tilaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa terveille vapaaehtoisille annettiin lääkeannoksia, jotka olivat enintään kaksi kertaa suositeltu vuorokausiannos. Tutkimuksissa suurin tahaton yliannos oli 10-kertainen (bolus) tai 3,5-kertainen normaali infuusioannos. Verenvuoto oli yleisin todettu haittavaikutus.

Verenvuoto on yliannostuksen todennäköisin farmakologinen vaikutus. Jos verenvuotoa esiintyy, se on hoidettava tavallisilla tukitoimenpiteillä. Näihin voi kuulua lääkevalmisteen annon lopettaminen, jotta verihiutaleiden toiminta voisi palautua.

Kengrexal-valmisteelle ei ole vastalääkettä. Sen farmakokineettinen puoliintumisaika on kolmesta kuuteen minuuttia, ja verihiutaleiden toiminta palautuu 60 minuutissa infuusion päättymisestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC25.

Vaikutusmekanismi

Kengrexal sisältää kangreloria eli suoraa P2Y₁₂-reseptoriantagonistia, joka estää adenosiinidifosfaatin (ADP:n) aktivoimaa verihiutaletoimintaa ja aggregaatiota *in vitro* ja *ex vivo*. Kangrelori sitoutuu P2Y₁₂-reseptoreihin valikoivasti ja reversiibelisti estääkseen signalointia ja verihiutaleiden aktivointia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aggregometrian (valon transmissio ja impedanssi), vieritestauksen (esim. VerifyNow P2Y₁₂ -testin), VASP-P-menetelmän (fosfoproteiinin vasodilataattori-stimuloitu fosforylaatio) ja virtaussytometrian avulla on todettu, että kangrelori estää verihiutaleiden aktivointia ja aggregaatiota. P2Y₁₂-inhibitio alkaa nopeasti kangrelorin annon jälkeen.

Kun kangreloria annetaan boluksena 30 mikrogrammaa ja sitten infuusiona 4 mikrogrammaa/kg/min, verihiutaleiden inhibitio voidaan todeta kahden minuutin kuluessa. Kangrelorin farmakokineettinen/farmakodynaaminen (PK/PD) vaikutus pysyy muuttumattomana koko infuusion ajan.

Annoksesta riippumatta kangrelorin pitoisuus veressä laskee nopeasti ja verihiutaletoiminta palautuu normaaliksi tunnin kuluessa infuusion päättymisestä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Keskeisin näyttö kangrelorin kliinisestä tehosta perustuu CHAMPION PHOENIX -tutkimukseen. Se on satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin kangreloria (n = 5472) ja klopido greelia (n = 5470). Molempia lääkevalmisteita annettiin aspiriinin ja muun vakiolääkityksen kanssa, mukaan lukien fraktioimaton hepariini (78 %), bivalirudiini (23 %), pienimolekyylinen hepariini (LMWH) (14 %) tai fondaparinuxi (2,7 %). Kangrelori-infuusion keskikesto oli 129 minuuttia. GPIIb/IIIa-estäjät sallittiin vain hätätapauksissa, ja niitä käytettiin 2,9 prosentilla potilaista. Tutkimuksessa oli mukana sepelvaltimoateroskleroosia sairastavia potilaita, jotka tarvitsivat PCI-toimenpidettä stabiilin angina pectoriksen (58 %), sepelvaltimotautikohtauksen ilman ST-nousua (NSTEMI-ACS:n) (26 %) tai ST-nousuinfarktin (STEMI:n) (16 %) hoitoon.

CHAMPION-tutkimuksen yhdistetyssä populaatiossa oli mukana yli 25 000 PCI-potilasta, joiden tiedoista saatiin lisätukea lääkevalmisteen kliiniselle turvallisuudelle.

CHAMPION PHOENIX -tutkimuksessa kangrelori vähensi merkittävästi (suhteellinen riskivähennä 22 %, absoluuttinen riskivähennä 1,2 %) yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman esiintymistä verrattuna klopidoogreeliin 48 tunnin kohdalla. Yhdistettyyn päätetapahtumaan sisältyi kaikista syistä johtuva kuolleisuus, sydäninfarktit (MI), iskemiasta johtuva revaskularisaatio (IDR) ja stentitromboosi (ST) (taulukko 3).

Taulukko 3: Tromboottiset tapahtumat 48 tunnin kohdalla CHAMPION PHOENIX -tutkimuksessa (mITT-populaatio)

	Kangrelori vs. klopidoogreeli			
n (%)	Kangrelori N = 5 470	Klopidoogreeli N = 5 469	Kerroinsuhde (95 % CI)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma Kuolema/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma				
Stentitromboosi	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Kuolema	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

^aEnsisijainen päätetapahtuma perustuu logistiseen regressioon, joka on korjattu latausannoksen ja potilaan tilan mukaan. Toissijaisten päätetapahtumien p-arvot perustuvat Khin neliötestiin. OR = kerroinsuhde (odds ratio); CI = luottamusväli (confidence interval); IDR = iskemiasta johtuva revaskularisaatio (ischaemia-driven revascularisation); MI = sydäninfarkti (myocardial infarction); mITT = muunnettu hoitoaie (modified intent-to-treat); ST = stentitromboosi (stent thrombosis).

Kangreloriryhmässä 48 tunnin kohdalla todettu kuolema-/MI-/IDR-/ST-tapausten sekä ST-tapausten merkittävä väheneminen jatkui 30 päivän ajan (taulukko 4).

Taulukko 4: Tromboottiset tapahtumat 30 päivän kohdalla CHAMPION PHOENIX -tutkimuksessa (mITT-populaatio)

	Kangrelori vs. Klopidoogreeli			
n (%)	Kangrelori N = 5 462	Klopidoogreeli N = 5 457	Kerroinsuhde (95 % CI)	p-arvo ^a
Ensisijainen päätetapahtuma Kuolema/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma				
Stentitromboosi	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Kuolema	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68; 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59; 1,21)	0,360

^ap-arvot perustuvat khiin neliötestiin.

OR = kerroinsuhde (odds ratio); CI = luottamusväli (confidence interval); IDR = iskemiasta johtuva revaskularisaatio (ischaemia-driven revascularisation); MI = sydäninfarkti (myocardial infarction); mITT = muunnettu hoitoaie (modified intent-to-treat); ST = stentitromboosi (stent thrombosis).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Kengrexal-valmisteen käytöstä kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä paikasta riippumattoman embolian ja tromboosin ehkäisyssä sekä tromboosin hoidossa sellaisten pediatristen potilaiden kohdalla, joille tehdään diagnostisia ja/tai terapeuttisia perkutaanisia vaskulaaritoimenpiteitä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Prospektiivisessa, avoimessa ja yksihaarisessa vaiheen I monikeskustutkimuksessa arvioitiin kangreloria kahdella annostasolla, 0,5 ja 0,25 mikrogrammaa/kg/min, 15:llä < 28 vuorokauden ikäisellä vastasyntyneellä, joilla oli synnynnäinen sydänsairaus, joka vaati palliaatiota systeemivierenkierrosta tai oikeasta kammiosta keuhkovaltimoon kulkevalla suntilla tai valtimotiehyen stentillä (ks. kohta 4.2). Verihiutaleiden aggregaation estoa arvioitiin LTA:n (*light transmission aggregometry*) avulla vasteena 20 ja 5 µM:aan ADP:ta. Alla olevassa taulukossa on yhteenveto verihiutaleiden aggregaation maksimaalisen eston prosentuaalisesta osuudesta 45 minuuttia kangrelori-infuusion aloittamisen jälkeen ja niiden tutkittavien lukumäärä, jotka saavuttivat >90 % verihiutaleiden aggregaation maksimaalisesta estosta.

	Kangrelori 0,5 mikrog/kg/min N = 8		Kangrelori 0,25 mikrog/kg/min N = 7	
LTA-menetelmä	ADP 20 µM	ADP 5 µM	ADP 20 µM	ADP 5 µM
N	6	5	7	5
aggregaation maksimaalinen esto-% 45 minuuttia infuusion aloittamisen jälkeen, keskiarvo (keskihajonta) mediaani (min.; maks.)	89,0 (11,42) 91,2 (69,0; 100,0)	93,7 (6,45) 92,9 (84,8; 100,0)	76,3 (16,89) 69,6 (53,2; 98,3)	88,2 (13,49) 96,0 (68,1; 100,0)
Tutkittavat, jotka saavuttivat >90 % verihiutaleiden aggregaation maksimaalisesta estosta, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kangrelorin biologinen hyötyosuus on täydellinen ja se saavutetaan välittömästi. Kangrelori jakautuu nopeasti ja saavuttaa C_{max} -arvon kahdessa minuutissa siitä, kun potilaalle annetaan laskimobolus ja sen jälkeen infuusio. Keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus jatkuvassa laskimoinfuusiossa vauhdilla 4 mikrogrammaa/kg/min on kangrelorilla 488 ng/ml.

Jakautuminen

Kangrelorin jakautumisvolyymi on 3,9 l, ja sen sitoutuminen plasmaproteiineihin on 97–98 %.

Biotransformaatio

Kangrelori deaktivoituu nopeasti plasmassa defosforyloitumalla, mistä on tuloksena kangrelorin ensisijaista metaboliittia, nukleosidia. Kangrelorin metabolia ei ole riippuvainen elinten toiminnasta eikä se vaikuta muihin maksan entsyymien metaboloimiin lääkeaineisiin.

Eliminaatio

Kengrexal-valmisteiden puoliintumisaika on kolmesta kuuteen minuuttia annoksesta riippumatta. Kun kangreloria annettiin laskimoinfuusiona 2 mikrogrammaa/kg/min [³H] terveille miespuolisille vapaaehtoisille, kokonaisradioaktiivisuudesta saatiin talteen 93 %. Tästä materiaalista 58 % löytyi virtsasta ja loput 35 % ulosteesta todennäköisesti sappierityksen kautta. Alkuvaiheessa erittyminen oli nopeaa. Noin 50 % käytetystä radioaktiivisuudesta saatiin talteen ensimmäisen 24 tunnin kuluessa ja 48 tunnin kuluessa talteenotettu määrä oli 75 %. Kangrelorin keskimääräinen puhdistuma oli noin 43,2 l/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kangrelorin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla ja terveillä vapaaehtoisilla ja sen on todettu olevan lineaarista.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Erityisryhmät

Kangrelorin farmakokinetiikkaan ei vaikuta potilaan sukupuoli, ikä tai munuaisten tai maksan toiminta. Erikoisryhmien annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Kangrelori-infuusiota on arvioitu vastasyntyneillä potilailla (ikä 0–28 vrk) annostasoilla 0,25 ja 0,5 mikrogrammaa/kg/min. Suurimmat pitoisuudet olivat 19 ng/ml ja vastaavasti 60 ng/ml, ja ne havaittiin noin 45 minuutin kuluttua infuusion aloittamisesta. Kangrelori metaboloituu vastasyntyneillä nopeasti ensisijaiseksi metaboliitiksi, AR-C69712XX:ksi. 5–10 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen havaittiin vain hyvin pieniä tai alle havaittavan tason jääneitä kangreloripitoisuuksia ja melko suuria ensijaisen metaboliitin pitoisuuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, mutageenisuutta tai klastogeenistä potentiaalia koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Kangrelorin ensisijaiset haittavaikutukset rotilla ja koirilla esiintyivät yleisessä virtsatiessä. Tällaisia vaikutuksia olivat munuaistiehyiden, munuaisaltaan ja virtsanjohtimen vammat. Anatomiset muutokset korreloivat plasman kreatiniini- ja ureapitoisuuksien nousun sekä virtsan albumiini- ja verisolumäärän nousun kanssa. Rottien esitutkimuksissa virtsatievammat olivat palautuvia, kun lääkevalmisteen anto lopetettiin.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla kangrelorin todettiin aiheuttavan sikiökasvun viivästymistä, jossa epätäydellisen luunmuodostuksen ja takaraajan metatarsaaliluiden luutumattomuus esiintyminen lisääntyi. Vaikutukset olivat riippuvaisia lääkeannoksesta. Kaneilla kangrelorin käyttöön liittyi keskenmenon ja sikiökauden aikaisten kuolemien lisääntyminen sekä sikiön kasvun viivästyminen suuremmilla annoksilla. Nämä saattoivat olla maternaalisen toksisuuden sekundaarisia vaikutuksia. Kangrelori ei aiheuttanut epämuodostumia rottien tai kaniin lisääntymistutkimuksissa.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Urosrottien hedelmällisyystutkimuksissa todettiin vaikutuksia hedelmällisyyteen ja kykyyn saada raskaus alkuun naaraspuolisen kumppani(e)n kanssa sekä vaikutuksia sperman morfologiaan ja motiliteettiin, kun kangreloria annettiin rotille annoksina, jotka vastaavat ihmisten annostelussa 1,8-kertaista suositeltua PCI-annosta. Näitä vaikutuksia ei esiintynyt pienemmillä annoksilla ja ne olivat palautuvia, kun lääkevalmisteen käyttö lopetettiin. Tässä tutkimuksessa siemenneste analysoitiin 8 viikon jatkuvan lääkityksen jälkeen.

Naarailla mikään annos ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Sorbitoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Jauhe on laimennettava välittömästi ennen laimennusta ja käyttöä. Ei saa säilyttää jääkaapissa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on syytä käyttää välittömästi, paitsi jos käytettävä valmistamis-/laimennusmenetelmä ehkäisee mikrobiologisen kontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Käyttökuntoon valmistetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Jauhe lasisissa 10 ml:n injektiopulloissa (tyyppi 1), joissa on FluroTec-pinnoitettu butyylikumitulppa ja alumiininen puristustiiviste.

Kengrexal on saatavana 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistusohjeet

Kengrexal on saatettava käyttökuntoon aseptisesti.

Jauhe on liuotettava injektiopullossa välittömästi ennen laimennusta ja käyttöä. Lisää kuhunkin 50 mg:n injektiopulloon 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Sekoita varovasti, kunnes kaikki materiaali liukenee. Vältä voimakasta sekoitusta. Anna vaahdon laskeutua. Varmista, että

injektiopullon sisältö on liennut kokonaan ja että liotettu valmiste on kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä vaalean kellertävään.

Liotettua valmistetta ei saa käyttää laimentamatta. Ennen valmisteen antoa potilaalle on liotettu 5 ml:n liuos vedettävä kustakin injektiopullosta ja laimennettava edelleen lisäämällä 250 ml 9 mg/ml:n natriumkloridi-injektionestettä (0,9 %) tai glukoosi-injektionestettä (5 %). Sekoita pussin sisältö perusteellisesti.

Käyttökuntoon valmistamisen jälkeen lääkevalmiste on tutkittava silmämääräisesti saostumien varalta.

Kengrexal annostellaan potilaan painon mukaan. Ensiksi annetaan laskimoon bolus, jonka jälkeen aloitetaan laskimoinfuusio. Sekä bolus että infuusio ovat infuusioliuosta.

Tämän laimennoksen pitoisuus on 200 mikrogrammaa/ml ja sen pitäisi riittää vähintään kahden tunnin hoitoon tarpeen mukaan. Yli 100 kg painavien potilaiden hoitoon tarvitaan vähintään kaksi pussia.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/994/001

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23 maaliskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 joulukuu 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Diapharm GmbH & Co. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
SAKSA

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kengrexal 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos kangrelori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää kangreloritetranatriumia, joka vastaa 50 milligrammaa kangreloria
Liuotettuna 1 ml sisältää 10 mg kangreloria
Laimennettuna 1 ml sisältää 200 mikrogrammaa kangreloria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli
Sorbitoli
Natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon liuottamisen ja laimentamisen jälkeen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Jauhe on liuotettava välittömästi ennen laimennusta ja käyttöä. Ei saa säilyttää jääkaapissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/994/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kengrexal 50 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
kangrelori
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kengrexal 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos. kangrelori

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kengrexal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kengrexalia
3. Miten Kengrexalia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kengrexalin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kengrexal on ja mihin sitä käytetään

Kengrexal on verihiutaleiden estäjä, jonka aktiivinen aine on kangrelori.

Verihiutaleet ovat veressä olevia pieniä soluja, jotka voivat kasautua ja edistää veren hyytymistä. Joskus hyytymiä muodostuu vaurioituneeseen verisuoneen, kuten sydämen valtimoon. Tämä voi olla erittäin vaarallista, sillä hyytymä voi estää veren saannin (tromboottinen tapahtuma) ja johtaa sydänkohtaukseen (sydäninfarktiin).

Kengrexal vähentää verihiutaleiden kasautumista ja vähentää siten verihyytymien muodostumisen mahdollisuutta.

Sinulle on määrätty Kengrexal-lääkitys, koska sydämessäsi on yksi tai useampi verisuonen tukos (sepelvaltimotauti) ja tarvitset sen hoitoon toimenpiteen, jolla tukos poistetaan (perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide eli PCI). On mahdollista, että toimenpiteen aikana sinulle asennetaan verisuoneen stentti, joka pitää suoniytkeyden avoimena lääkitystä varten. Kengrexalin käyttö pienentää sitä riskiä, että tämä toimenpide aiheuttaa hyytymän ja uuden verisuonen tukoksen.

Kengrexal-lääkevalmistetta annetaan vain aikuisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kengrexalia

Älä käytä Kengrexalia

- jos olet allerginen kangrelorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on sairaus tai tila, joka aiheuttaa parhaillaan verenvuotoa (esim. mahassa tai suolistossa) tai jos sinulla on taipumus hallitsemattomaan verenvuotoon (heikentynyt hemostaasi tai palautumaton hyytymishäiriö)
- jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus tai olet äskettäin saanut jonkinlaisen vakavan fyysisen vamman, kuten luun murtuman tai liikenneonnettomuuden aiheuttamia vammoja
- jos sinulla on erittäin korkea verenpaine, joka ei ole hallinnassa
- jos sinulla on koskaan aiemmin ollut aivoverenvuoto (aivohalvaus) tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus, TIA), jonka on aiheuttanut aivojen verensaannin väliaikainen keskeytyminen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Kengrexalia

- jos sinulla on tai epäilet, että sinulla voisi olla tavallista suurempi verenvuodon riski. Tällä tarkoitetaan esimerkiksi tilanteita, joissa sairaus tai muu tila vaikuttaa veren hyytymiseen tai mahdollisesti suurentaa verenvuodon riskiä, kuten äskettäinen vakava vamma, äskettäinen leikkaus, aiempi halvaus tai aivojen verenkiertohäiriö tai aiempi mahan tai suoliston verenvuoto.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoimintaa tai tarvitset dialyysia
- jos Kengrexal tai sen ainesosat ovat koskaan aiheuttaneet sinulle allergisia reaktioita
- jos sinulla on hengitysvaikeuksia, kuten astma
- jos lääkäri on todennut sinulla intoleranssin joillekin sokerityypeille.

Lapset ja nuoret

Kengrexalia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Kengrexal

Kengrexal-lääkityksen tai muun verihäiriötautihoitoa estävän lääkityksen (esim. klopidoogreelin) aikana tai sitä ennen sinulle saatetaan antaa asetyylisalisyylihappoa (ASA).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä, jotka saattavat suurentaa joidenkin haittavaikutusten (kuten verenvuodon) riskiä, mukaan lukien verenohennuslääkkeet (eli antikoagulantit, esim. varfariini).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Kengrexalin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kengrexalin vaikutus häviää nopeasti, eikä se todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Kengrexal sisältää natriumia ja sorbitolia

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, mikäli sinulla on HFI.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kengrexalia käytetään

Kengrexalia käytetään sydäntautipotilaiden hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Lääkäri päättää, kuinka paljon Kengrexalia tarvitset, ja saattaa lääkkeen käyttökuntoon.

Kengrexal annetaan ruiskeena suoneen, jota seuraa infuusio (tiputus). Annos määräytyy potilaan painon mukaan.

Suosittelut annos on:

- 30 mikrogrammaa per painokilo ruiskeena, minkä jälkeen välittömästi
- 4 mikrogrammaa per painokilo minuutissa infuusiona (tiputuksena) vähintään kahden tunnin ajan. Lääkäri arvioi, tarvitsetko lääkitystä pidemmäksi aikaa.

Jos käytät enemmän Kengrexalia kuin sinun pitäisi

Tämän lääkevalmisteen antaa sinulle hoitohenkilökunnan jäsen. Lääkäri päättää, mitä hoitoa tarvitset, milloin hoito lopetetaan ja miten sinua valvotaan mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos haittavaikutuksia esiintyy, ne saattavat edellyttää hoitoa.

Kerro lääkärille **välittömästi**, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

- Verenvuotoa missä tahansa. Verenvuoto on Kengrexal-hoidon yleinen haittavaikutus (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä). Verenvuoto voi olla vakavaa, ja tiedossa on myös kuolemaan johtaneita tapauksia.
- Allerginen reaktio (ihottuma, kutina, kuristava tunne tai turvotusta kurkussa, turvotusta kielessä tai huulissa, hengitysvaikeudet). Allergiset reaktiot ovat Kengrexal-hoidon harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta).

Yleiset haittavaikutukset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- vähäisiä mustelmia eri puolilla kehoa (mukaan lukien pienet punoittavat mustelmat iholla tai ihon alla injektiokohdassa, jolloin ne voivat aiheuttaa turvotusta)
- hengenahdistus (dyspnea)
- verenvuoto, josta voi seurata veritilavuuden vaje tai punasolujen määrän väheneminen
- nestevuoto pistos- tai katetrintikohdista.

Melko harvinaiset haittavaikutukset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- verenvuoto, josta voi seurata nesteen kertyminen sydämen ympärille, veren kertyminen rintaonteloon tai verenvuoto nenästä, maha-suolikanavasta tai mahasta tai verenvuoto virtsaan tai pistos- tai katetrintikohdista
- kreatiniinin määrän nousu veressä (todettu verikokeissa), mikä viittaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen
- verenpaineen vaihtelut
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma
- verenpurkauma suonen pistoskohdassa.

Harvinaiset haittavaikutukset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta

- verihutale määrän vähenemiseen tai anemiaan johtava verenvuoto
- verenvuoto silmässä, aivoissa (mukaan lukien aivohalvaus), lantion alueella ja keuhkoissa
- verenvuoto haavakohdista
- pallomainen turvotus valtimossa tai sydämen seinämässä, koskien verisuonen seinämästä vain muutamia kerroksia
- vaikeat allergiset reaktiot
- veren hyytymisen väheneminen
- mustelmat
- kasvojen turvotus.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta

- verenvuoto ihon alla tai silmän ympärillä
- vuotokohtien infektio
- runsas kuukautisverenvuoto
- verenvuoto peniksestä, korvasta tai jo olemassa olevista ihokasvaimista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kengrexalin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Liuotettu liuos: jauhe on liuotettava välittömästi ennen laimennusta ja käyttöä. Ei saa säilyttää jääkaapissa.

Laimennettu liuos: Mikrobiologiselta kannalta valmiste on syytä käyttää välittömästi, paitsi jos käytettävä valmistamis-/laimennusmenetelmä ehkäisee mikrobiologisen kontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kengrexal sisältää

Vaikuttava aine on kangrelori. Yksi injektio-pullo sisältää 50 mg kangreloria. Käyttökuntoon saatettuna 1 ml konsentraattia sisältää 10 mg kangreloria. Laimennettuna 1 ml liuosta sisältää 200 mikrogrammaa kangreloria. Muut aineet ovat mannitoli, sorbitoli ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos, lasisessa injektio-pullossa.

Kengrexal on pakastekuivattu jauhe, jonka väri vaihtelee valkoisesta lähes valkoiseen.

Kengrexal on saatavana 10 injektio-pullon pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italia

Valmistaja

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Saksa

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Irlanti

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Kengrexal-valmisteen saa antaa potilaalle vain lääkäri, jolla on kokemusta akuutin sepelvaltimotaudin hoidosta tai sepelvaltimotoimenpiteistä. Valmiste on tarkoitettu sairaalaympäristössä tehtäviin erikoistoimenpiteisiin akuutissa hoidossa.

Annostus

Suosittelun Kengrexal-annos PCI-toimenpidetilaille on 30 mikrogrammaa/kg boluksena laskimoon ja välittömästi sen jälkeen 4 mikrogrammaa/kg/minuutissa infuusiona laskimoon. Bolus ja infuusio on aloitettava ennen toimenpidettä. Niitä on jatkettava vähintään kahden tunnin ajan tai koko toimenpiteen ajan, jos se kestää yli kaksi tuntia. Lääkärin harkinnan mukaan infuusiota voi jatkaa yhteensä neljä tuntia (ks. kohta 5.1).

Potilaan pitkäaikaishoidoksi on vaihdettava suun kautta otettava P2Y12-lääkitys. Vaihdon yhteydessä annetaan P2Y12-hoidon (klopidogreeli, tikagrelori tai prasugreeli) latausannos suun kautta välittömästi kangrelori-infuusion päätyttyä. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa latausannos tikagreloria tai prasugreelia, mutta ei klopidogreelia, 30 minuuttia ennen infuusion päättymistä (ks. kohta 4.5).

Valmistusohjeet

Kengrexal on saatettava käyttökuntoon aseptisesti.

Jauhe on liuotettava injektiopullossa välittömästi ennen laimennusta ja käyttöä. Lisää kuhunkin 50 mg:n injektiopulloon 5 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä. Sekoita varovasti, kunnes kaikki materiaali liukenee. Vältä voimakasta sekoitusta. Anna vaahdon laskeutua. Varmista, että injektiopullon sisältö on liennut kokonaan ja että liuotettu valmiste on kirkas liuos, jonka väri vaihtelee värittömästä vaalean kellertävään.

Liuotettua valmistetta ei saa käyttää laimentamatta. Ennen valmisteen antoa potilaalle on liuotettu 5 ml:n liuos vedettävä kustakin injektiopullosta ja laimennettava edelleen lisäämällä siihen 250 ml 9 mg/ml:n natriumkloridi-injektionestettä (0,9 %) tai glukoosi-injektionestettä (5 %). Sekoita pussin sisältö perusteellisesti.

Käyttökuntoon valmistamisen jälkeen parenteraaliset lääkevalmisteet on tutkittava silmämääräisesti saostumien varalta.

Kengrexal annostellaan potilaan painon mukaan. Ensiksi annetaan laskimoon bolus, jonka jälkeen aloitetaan laskimoinfuusio. Sekä bolus että infuusio ovat infuusioliuosta.

Tämän laimennoksen pitoisuus on 200 mikrogrammaa/ml ja sen pitäisi riittää vähintään kahden tunnin hoitoon tarpeen mukaan. Yli 100 kg painavien potilaiden hoitoon tarvitaan vähintään kaksi pussia.