

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kengrexal 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži kangrelortetranatrij što odgovara 50 mg kangrelora. Nakon rekonstitucije, 1 ml koncentrata sadrži 10 mg kangrelora. Nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 200 mikrograma kangrelora.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 52,2 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kengrexal, istodobno primijenjen s acetilsalicilatnom kiselinom (ASK), je indiciran za smanjenje trombotičkih kardiovaskularnih događaja u odraslih bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI), a nisu dobili peroralni inhibitor receptora P2Y12 prije postupka PCI, i u kojih peroralna terapija inhibitorima P2Y12 nije izvediva ili poželjna.

4.2 Doziranje i način primjene

Kengrexal mora primjenjivati liječnik s iskustvom u akutnoj koronarnoj njezi ili u postupcima koronarne intervencije i namijenjen je specijaliziranoj primjeni u akutnom i bolničkom okruženju.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Kengrexal za bolesnike koji se podvrgavaju PCI je intravenski bolus od 30 mikrograma/kg nakon kojeg odmah slijedi intravenska infuzija u dozi od 4 mikrograma/kg/min. Bolus i infuziju treba započeti prije postupka i nastaviti najmanje dva sata ili tijekom cijelog trajanja postupka, ovisno o tome što traje duže. Prema odluci liječnika, infuzija se smije nastaviti do ukupnog trajanja od četiri sata, vidjeti dio 5.1.

Bolesnike se mora prebaciti na peroralnu terapiju inhibitorima P2Y12 receptora za kronično liječenje. Za prijelaz, udarna doza peroralne P2Y12 terapije (klopidogrel, tikagrelor ili prasugrel) mora se primijeniti neposredno nakon prekida infuzije kangrelora. Alternativno, udarna doza tikagrelora ili prasugrela, ali ne i klopidogrela, smije se primijeniti do 30 minuta prije završetka infuzije, vidjeti dio 4.5.

Primjena s drugim antikoagulansima

U bolesnika koji se podvrgavaju PCI mora se provesti standardna proceduralna dodatna terapija (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih (≥ 75 godina) bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kangrelora u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Kengrexal je namijenjen za intravensku primjenu, samo nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Kengrexal se mora primijeniti intravenskom linijom. Volumen bolusa se mora primijeniti brzo (< 1 minute), iz vrećice s razrijeđenom otopinom, ručno brzom intravenskom injekcijom ili pumpom. Uvjerite se da je bolus primijenjen u potpunosti prije početka PCI. Započnite infuziju odmah nakon primjene bolusa.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Aktivno krvarenje ili povećan rizik od krvarenja, zbog narušene hemostaze i/ili ireverzibilnih poremećaja koagulacije ili uslijed nedavne veće operacije/traume ili nekontrolirane teške hipertenzije.
- Bilo kakva anamneza moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA) .
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Liječenje lijekom Kengrexal može povećati rizik od krvarenja.

U pivotalnim ispitivanjima provedenim u bolesnika podvrgnutih PCI, događaji umjerenih i blagih krvarenja prema GUSTO kriterijima (engl., *Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*), bili su češći u bolesnika liječenih kangrelorom nego u bolesnika liječenih klopido-grelom, vidjeti dio 4.8.

Iako se većina krvarenja povezanih s primjenom kangrelora pojavljuje na mjestu punkcije arterije, krvarenje se može pojaviti na bilo kojem mjestu. Svaki neobjašnjivi pad krvnog tlaka ili hematokrita mora potaknuti ozbiljno razmatranje mogućnosti krvarenja i prekid primjene kangrelora. Kangrelor se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s bolesnim stanjima koja su povezana s povećanim rizikom od krvarenja. Kangrelor se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja.

Kangrelor ima poluvijek od tri do šest minuta. Funkcija trombocita se ponovno uspostavlja unutar 60 minuta od prekida infuzije.

Intrakranijalno krvarenje

Liječenje lijekom Kengrexal može povećati rizik od intrakranijalnog krvarenja. U pivotalnim ispitivanjima provedenima u bolesnika podvrgnutih PCI, bilo je više intrakranijalnih krvarenja nakon 30 dana s kangrelorom (0,07%) nego s klopido-grelom (0,02%), od kojih su 4 krvarenja s kangrelorom

i 1 krvarenje s klopidogrelom imala smrtni ishod. Kangrelor je kontraindiciran u bolesnika s bilo kakvom anamnezom moždanog udara/TIA (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Srčana tamponada

Liječenje lijekom Kengrexal može povećati rizik od srčane tamponade. U pivotalnim ispitivanjima provedenima u bolesnika podvrgnutih PCI, bilo je više srčanih tamponada nakon 30 dana s kangrelorom (0,12%) nego s klopidogrelom (0,02%), (vidjeti dio 4.8).

Učinci na bubrežnu funkciju

U pivotalnim ispitivanjima provedenima u bolesnika podvrgnutih PCI, prijavljeni su događaji akutnog zatajenja bubrega (0,1%), zatajenja bubrega (0,1%) i porasta kreatinina u serumu (0,2%) nakon primjene kangrelora u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-30 ml/min) prijavljena je viša stopa pogoršanja bubrežne funkcije (3,2%) u skupini koja je dobivala kangrelor u usporedbi s klopidogrelom (1,4%). Nadalje, prijavljena je viša stopa umjerenog krvarenja prema kriterijima GUSTO u skupini koja je dobivala kangrelor (6,7%) u usporedbi s klopidogrelom (1,4%). Kangrelor treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika.

Preosjetljivost

Nakon liječenja lijekom Kengrexal može doći do reakcija preosjetljivosti. Viša stopa ozbiljnih slučajeva preosjetljivosti zabilježena je s kangrelorom (0,05%) nego s kontrolnim lijekom (0,007%). To je uključivalo slučajeve anafilaktičkih reakcija/šoka i angioedema (vidjeti dio 4.8).

Rizik od dispneje

Liječenje lijekom Kengrexal može povećati rizik od dispneje. U pivotalnim ispitivanjima provedenima u bolesnika podvrgnutih PCI, dispneja (uključujući dispneju u naporu) je zabilježena češće u bolesnika liječenih kangrelorom (1,3%) nego klopidogrelom (0,4%). Većina događaja dispneje bila je blage ili umjerene težine, a medijan trajanja dispneje bio je dva sata u bolesnika koji su primali kangrelor, (vidjeti dio 4.8).

Nepodnošenje fruktoze

Ovaj lijek sadrži 52,2 mg sorbitola u jednoj bočici. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Peroralni P2Y₁₂ lijekovi (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)

Kada se klopidogrel primjenjuje tijekom infuzije kangrelora, ne postiže se očekivani inhibicijski učinak klopidogrela na trombocite. Primjena 600 mg klopidogrela odmah nakon prekida infuzije kangrelora rezultira očekivanim potpunim farmakodinamičkim učinkom. Nije opažen klinički značajan prekid inhibicije P2Y₁₂ u ispitivanjima faze 3 kada je 600 mg klopidogrela primijenjeno neposredno nakon prekida infuzije kangrelora.

Ispitivanje farmakodinamičkih interakcija provedeno je s kangrelorom i prasugrelom, što je dokazalo da se kangrelor i prasugrel mogu primjenjivati istodobno. Bolesnici se mogu prebaciti s kangrelora na prasugrel kada se prasugrel primjenjuje neposredno nakon prekida infuzije kangrelora ili do jednog

sata prije, u najboljem slučaju 30 minuta prije kraja infuzije kangrelora da bi se ograničio oporavak reaktivnosti trombocita.

Ispitivanje farmakodinamičkih interakcija također je provedeno s kangrelorom i tikagrelorom. Nije opažena interakcija s kangrelorom. Bolesnici se mogu prebaciti s kangrelora na tikagrelor bez prekida antitrombotičnog učinka.

Farmakodinamički učinci

Kangrelor inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita kako pokazuju agregometrija (propusnost svjetla i impedancija), pretrage uz bolesnika (engl. *Point-of care assays*), primjerice *VerifyNow P2Y12* test, *VASP-P* i protočna citometrija.

Nakon primjene bolusa od 30 mikrograma/kg iza kojeg slijedi infuzija od 4 mikrograma/kg/min (PCI doza), inhibicija trombocita opažena je unutar dvije minute. Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) učinak kangrelora održava se konstantno za vrijeme trajanja infuzije.

Neovisno o dozi, nakon prekida infuzije razine kangrelora u krvi brzo se smanjuju, a funkcija trombocita vraća se u normalu unutar jednog sata.

Acetilsalicilatna kiselina, heparin, nitroglicerol

Nisu opažene farmakokinetičke niti farmakodinamičke interakcije s kangrelorom u ispitivanju interakcija s aspirinom, heparinom ili nitroglicerolom.

Bivalirudin, heparin male molekulske mase, fondaparinuks i inhibitori glikoproteinskih (GP) receptora Iib/IIIa

U kliničkim ispitivanjima kangrelor je istodobno primijenjen s bivalirudinom, heparinom male molekulske mase, fondaparinuksom i inhibitorima GP Iib/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban) bez vidljivog učinka na farmakokinetiku ili farmakodinamiku kangrelora.

Citokrom P450 (CYP)

Metabolizam kangrelora ne ovisi o enzimima CYP, terapijske koncentracije kangrelora niti njegovih glavnih metabolita ne inhibiraju izoenzime CYP-a.

Protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein, BCRP*)

Opazena je *in vitro* inhibicija BCRP-a od strane metabolita ARC-69712XX pri klinički značajnim koncentracijama. Moguće implikacije za *in vivo* situaciju nisu ispitane, ali se preporučuje oprez kada se kangrelor kombinira sa supstratom BCRP-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Kengrexal u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Kengrexal tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Kengrexal u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi učinci lijeka Kengrexal na parametre plodnosti u ženki. U mužjaka štakora liječenih lijekom Kengrexal opažen je reverzibilan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kengrexal ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave s kangrelorom uključuju blago i umjereno krvarenje i dispneju. Ozbiljne nuspojave povezane s kangrelorom u bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti uključuju teško/po život opasno krvarenje i preosjetljivost.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave koje su zabilježene na temelju objedinjavanja kombiniranih podataka iz svih ispitivanja CHAMPION. Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i prema klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti prikazane su prema sljedećim odrednicama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1: Nuspojave kangrelora u objedinjenim ispitivanjima CHAMPION unutar 48 sati

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije				infekcija hematoma
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				krvarenje iz kožne novotvorine
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija, trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktička reakcija (anafilaktički šok), preosjetljivost	
Poremećaji živčanog sustava			intrakranijalno krvarenje ^{d*}	
Poremećaji oka			krvarenje u oku	
Poremećaji uha i labirinta				krvarenje u uhu
Srčani poremećaji		srčana tamponada (perikardijalno krvarenje)		
Krvožilni poremećaji	hematom < 5 cm, krvarenje	hemodinamska nestabilnost	krvarenje iz rane, vaskularna pseudoaneurizma	

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja (dispneja u naporu)	epistaksa, hemoptiza	plućno krvarenje	
Poremećaji probavnog sustava		retroperitonealno krvarenje,* peritonealni hematoma, krvarenje u probavnom sustavu ^a		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ekhimioza (petehije, purpura)	osip, svrbež, urtikarija ^f	angioedem	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		krvarenje u urinarnom traktu ^e , akutno zatajenje bubrega (zatajenje bubrega)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			krvarenje u zdjelici	menoragija, penilna hemoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	iscjedak na mjestu punkcije žile	hematom na mjestu punkcije žile ^b		
Pretrage	snižen hematokrit, snižen hemoglobin**	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	snižen broj trombocita, snižen broj crvenih krvnih stanica, povišen međunarodni normalizirani omjer ^c	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	hematom ≥ 5 cm		kontuzija	periorbitalni hematoma, supkutani hematoma

Više povezanih termina nuspojava grupirano je zajedno u tablici i uključuju medicinske termine kao što je opisano u nastavku:

- a. krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, krvarenje u ustima, krvarenje iz desni, krvarenje u jednjaku, krvarenje iz duodenalnog ulkusa, hematemeza, krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava, rektalno krvarenje, hemoroidalno krvarenje, hematohezija
 - b. krvarenje na mjestu primjene, krvarenje ili hematoma na mjestu uvođenja katetera, krvarenje ili hematoma na mjestu infuzije
 - c. abnormalno vrijeme koagulacije, produženo protrombinsko vrijeme
 - d. krvarenje u mozgu, cerebrovaskularni incident
 - e. hematurija, prisutnost krvi u mokraći, uretralno krvarenje
 - f. eritem, eritematozni osip, pruritični osip
- * uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom
** transfuzija je bila manje česta 101/12 565 (0,8%)

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM i PCI) izmjerena su krvarenja prema kriterijima skale GUSTO. Analiza krvarenja koje nije povezano s operacijom ugradnje aortokoronarne prenosnice (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) prikazana je u tablici 2.

Kada je primijenjen u okruženju PCI, kangrelor je bio povezan s većom incidencijom blagog krvarenja prema GUSTO kriterijima u usporedbi s klopidogrelom. Daljnja analiza blagog krvarenja prema GUSTO kriterijima pokazala je da su veliki udio događaja blagih krvarenja bili ekhimoza, eksudat i hematoma < 5 cm. Stope transfuzije i teškog/po život opasnog krvarenja prema GUSTO kriterijima bile su slične. U objedinjenim podacima populacije uključene u ispitivanjima sigurnosti CHAMPION, incidencija fatalnog krvarenja unutar 30 dana od primjene doze bila je niska i slična u bolesnika koji su dobivali kangrelor u usporedbi s klopidogrelom (8 [0,1%] naspram 9 [0,1%]).

Nijedan demografski čimbenik na početku ispitivanja nije promijenio relativni rizik od krvarenja s kangrelorom.

Tablica 2: Krvarenje koje nije povezano sa CABG

Krvarenje prema kriterijima GUSTO, n (%)		
Objedinjeni podaci iz ispitivanja CHAMPION	Kangrelor (N= 12 565)	Klopidogrel (N= 12 542)
Bilo kakvo krvarenje prema kriterijima GUSTO	2196 (17,5)	1696 (13,5)
Teško/opasno po život	28 (0,2)	23 (0,2)
Umjereno	76 (0,6)	56 (0,4)
Blago ^a	2109 (16,8)	1627 (13,0)
Blago bez ekhimoze, eksudata i hematoma <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Bolesnici s bilo kakvom transfuzijom	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelor (N= 5529)	Klopidogrel (N= 5527)
Bilo kakvo krvarenje prema kriterijima GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Teško/opasno po život	9 (0,2)	6 (0,1)
Umjereno	22 (0,4)	13 (0,2)
Blago ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Blago bez ekhimoze, eksudata i hematoma <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Bolesnici s bilo kakvom transfuzijom	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: engl. *Coronary Artery Bypass Graft Surgery*, operacija ugradnje aortokoronarne prenosnice; GUSTO: engl. *Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries*, globalna primjena strategija za otvaranje okludiranih arterija

^a U analizi objedinjenih ispitivanja CHAMPION, blagi GUSTO bio je definiran kao druga krvarenja koja ne zahtijevaju transfuziju krvi niti uzrokuju narušavanje hemodinamike.

^b U ispitivanju CHAMPION PHOENIX, blagi GUSTO bio je definiran kao druga krvarenja koja zahtijevaju intervenciju, ali ne zahtijevaju transfuziju krvi niti uzrokuju narušavanje hemodinamike.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima zdravi dobrovoljci dobivali su do dva puta predloženu dnevnu dozu. U kliničkim ispitivanjima, maksimalno slučajno predoziranje bilo je 10 puta (bolus) ili 3,5 puta veće od uobičajeno primijenjene infuzijske doze, a najčešće opaženi štetni događaj bio je krvarenje.

Krvarenje je najvjerojatniji farmakološki učinak predoziranja. Ako dođe do krvarenja, moraju se poduzeti prikladne potporne mjere, koje mogu uključivati prekid primjene lijeka tako da se funkcija trombocita može ponovno uspostaviti.

Ne postoji protulijek za Kengrexal, međutim, farmakokinetički poluvijek lijeka Kengrexal je tri do šest minuta. Funkcija trombocita se ponovno uspostavlja unutar 60 minuta od prekida infuzije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita, izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC25.

Mehanizam djelovanja

Kengrexal sadrži kangrelor, izravan antagonist receptora P2Y12 trombocita koji blokira aktivaciju i agregaciju trombocita izazvanu adozin difosfatom (ADP) *in vitro* i *ex vivo*. Kangrelor se selektivno i reverzibilno veže na receptor P2Y12 kako bi spriječio daljnje signaliziranje i aktivaciju trombocita.

Farmakodinamički učinci

Kangrelor inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita kako pokazuju agregometrija (propusnost svjetla i impedancija), pretrage uz bolesnika (engl. *point-of care assays*), primjerice VerifyNow P2Y12 test, VASP-P i protočna citometrija. Početak inhibicije P2Y12 događa se ubrzo nakon primjene kangrelora.

Nakon primjene bolusa u dozi od 30 mikrograma/kg iza kojeg slijedi infuzija u dozi od 4 mikrograma/kg/min, inhibicija trombocita opažena je unutar dvije minute.

Farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) učinak kangrelora održava se konstantno za vrijeme trajanja infuzije.

Neovisno o dozi, nakon prekida infuzije, razine u krvi brzo se smanjuju, a funkcija trombocita vraća se u normalu unutar jednog sata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primarni klinički dokaz djelotvornosti kangrelora dobiven je u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju CHAMPION PHOENIX, u kojem su uspoređivani kangrelor (n= 5472) i klopidogrel (n= 5470), oba davani u kombinaciji s aspirinom i drugom standardnom terapijom, uključujući nefrakcionirani heparin (78%), bivalirudin (23%), heparin male molekulske mase (14%) ili fondaparinuks (2,7%). Medijan trajanja infuzije kangrelora iznosio je 129 minuta. Inhibitori GPIIb/IIIa bili su dopušteni samo za primjenu u nuždi (tzv. "bailout" primjenu) i korišteni su u 2,9% bolesnika. Uključeni su bolesnici s koronarnom aterosklerozom kojima je trebao PCI za stabilnu anginu (58%), akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (26%), ili infarkt miokarda sa ST-elevacijom (16%).

Podaci objedinjene populacije iz ispitivanja CHAMPION od preko 25 000 bolesnika podvrgnutih PCI pružaju dodatnu kliničku potporu sigurnosti.

U ispitivanju CHAMPION PHOENIX, kangrelor je značajno smanjio (smanjenje relativnog rizika 22%; smanjenje apsolutnog rizika 1,2%) primarni kompozitni ishod mortaliteta svih uzroka, infarkta miokarda (MI), revaskularizacije potaknute ishemijskom (IDR) i tromboze stenta (ST) u usporedbi s klopidogrelom nakon 48 sati (tablica 3).

Tablica 3: Trombotički događaji nakon 48 sati u ispitivanju CHAMPION PHOENIX (populacija mITT)

n (%)	Kangrelor naspram klopidogrela			
	kangrelor N= 5470	klopidogrel N= 5469	OR (95%-tni CI)	p- vrijednost
Primarni ishod Smrt/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Ključni sekundarni ishod				
Tromboza stenta	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Smrt	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	> 0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67; 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45; 1,20)	0,217

^a Primarni ishod iz logističke regresije prilagođen za udarnu dozu i status bolesnika. p-vrijednosti za sekundarne ishode na temelju Hi-kvadrat testa.

OR= omjer šansi; CI= interval pouzdanosti; IDR= engl. *ischaemia-driven revascularisation*, revaskularizacija potaknuta ishemijom; MI=infarkt miokarda; mITT= engl. *modified intent-to-treat*, modificirana populacija s namjerom liječenja; ST= tromboza stenta.

Značajna smanjenja u smrtnosti/MI/IDR/ST i ST opažena u skupini s kangrelorom nakon 48 sati održana su nakon 30 dana (tablica 4).

Tablica 4: Trombotički događaji nakon 30 dana u ispitivanju CHAMPION PHOENIX (populacija mITT)

n (%)	Kangrelor naspram klopidogrela			
	kangrelor N= 5462	klopidogrel N= 5457	OR (95%-tni CI)	p- vrijednost ^a
Primarni ishod Smrt/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Ključni sekundarni ishod				
Tromboza stenta	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Smrt	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68; 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59; 1,21)	0,360

^a p-vrijednosti na temelju Hi-kvadrat testa.

OR= omjer šansi; CI= interval pouzdanosti; IDR= revaskularizacija zbog ishemije; MI=infarkt miokarda; mITT= modificirana ITT populacija; ST= tromboza stenta.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kengrexal u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u prevenciji embolije i tromboze nespecifične lokalizacije, u liječenju tromboze u pedijatrijskih bolesnika podvrgnutih dijagnostičkim i/ili terapijskim perkutanim vaskularnim postupcima. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

U prospektivnom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze I s jednom skupinom ocijenjene su dvije jačine kangrelora, u dozama od 0,5 i od 0,25 mikrograma/kg/min u 15 novorođenčadi starosti ≤ 28 dana s kongenitalnom bolešću srca zbog koje je potrebna palijacija postavljanjem šanta između sistemskog optoka i plućne arterije, šanta između desne klijetke i plućne arterije ili stenta u *ductus arteriosus* (vidjeti dio 4.2). Inhibicija agregacije trombocita nakon stimulacije s 20 i 5 μM ADP-a

ocijenjena je metodom LTA (engl. *light transmission aggregometry*). U tablici u nastavku sažeti su postotak inhibicije maksimalne agregacije 45 minuta nakon početka infuzije kangrelora i broj ispitanika koji su postigli > 90% maksimalne inhibicije agregacije trombocita.

	kangrelor 0,5 µg/kg/min N=8		kangrelor 0,25 µg/kg/min N=7	
metoda LTA	korištenjem 20 µM ADP-a	korištenjem 5 µM ADP-a	korištenjem 20 µM ADP-a	korištenjem 5 µM ADP-a
N	6	5	7	5
% inhibicije maksimalne agregacije 45 minuta nakon početka infuzije, srednja vrijednost (SD) medijan (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)
ispitanici koji su postigli > 90 % maksimalne inhibicije agregacije trombocita, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost kangrelora je potpuna i trenutna. Kangrelor se brzo raspodjeljuje i dostiže C_{max} unutar dvije minute nakon primjene intravenskog bolusa, nakon kojeg slijedi infuzija. Srednja vrijednost koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kangrelora tijekom neprekidne intravenske infuzije od 4 mikrograma/kg/min je 488 ng/ml.

Distribucija

Kangrelor ima volumen distribucije od 3,9 l. Kangrelor se veže za proteine plazme 97-98%.

Biotransformacija

Kangrelor se brzo deaktivira u plazmi defosforilacijom, čime se stvara njegov primarni metabolit, nukleozid. Metabolizam kangrelora ne ovisi o funkciji organa niti interferira s drugim lijekovima koji se metaboliziraju jetrenim enzimima.

Eliminacija

Poluvijek lijeka Kengrexal je tri do šest minuta, neovisno o dozi. Nakon intravenske primjene 2 mikrograma/kg/min infuzije [³H] kangrelora u zdravih muških dobrovoljaca, pronađeno je 93% od ukupne radioaktivnosti. Od pronađenog materijala, 58% je nađeno u mokraći, a preostalih 35% je nađeno u stolici, vjerojatno nakon izlučivanja putem žuči. Početno izlučivanje bilo je brzo, tako da je približno 50% primijenjene radioaktivnosti pronađeno u prvih 24 sata, a 75% je pronađeno do 48 sati. Srednji klirens bio je približno 43,2 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Procijenjena su farmakokinetička svojstva kangrelora i utvrđeno je da su linearna u bolesnika i zdravih dobrovoljaca.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Posebne populacije

Na farmakokinetiku kangrelora ne utječu spol, dob niti stanje bubrega ili jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu za te populacije.

Pedijatrijska populacija

Kangrelor primijenjen infuzijom ispitivan je u bolesne novorođenčadi (u dobi od rođenja do 28 dana) u dozama od 0,25 i 0,5 mikrograma/kg/min. Maksimalne koncentracije iznosile su 19 ng/ml, odnosno 60 ng/ml, a uočene su približno 45 minuta nakon početka infuzije. U novorođenčadi se kangrelor brzo metabolizirao u primarni metabolit AR-C69712XX. Vrlo niske ili nemjerljive razine kangrelora otkrivene su 5 do 10 minuta nakon infuzije, a detektirane su relativno visoke razine primarnog metabolita.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, mutagenosti i klastogenog potencijala.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Primarni štetni učinci kangrelora u štakora i pasa zabilježeni su u gornjem dijelu urinarnog trakta i sastojali su se od ozljede bubrežnih kanalića, bubrežne nakapnice i uretera. Anatomske promjene bile su povezane s povišenim kreatininom i urejom u plazmi te povišenim albuminom i krvnim stanicama u mokraći. Ozljeda urinarnog trakta bila je reverzibilna nakon prekida primjene doze u pokusnom ispitivanju provedenom u štakora.

Reproduktivna toksičnost

Kangrelor je izazvao zastoj u fetalnom rastu povezan s dozom koji je bio karakteriziran povećanim incidencijama nepotpune osifikacije i neosificiranih metatarzalnih dijelova stražnjih nogu u štakora. U kunića, kangrelor je bio povezan s povećanim incidencijama pobačaja i intrauterinim gubicima, te sa zastojem u fetalnom rastu pri višim dozama što je možda bila posljedica toksičnosti za majke. Kangrelor nije izazvao malformacije ni u štakora ni u kunića u ispitivanjima reprodukcije.

Oštećenje plodnosti

Učinci na plodnost, sposobnost postizanja trudnoće sa ženskom partnericom(ama), morfologiju i motilitet spermija opaženi su u ispitivanju plodnosti provedenom na mužjacima štakora kada je kangrelor primijenjen u ljudskim ekvivalentnim dozama jednakim 1,8 puta preporučene PCI doze. Ti učinci nisu bili vidljivi pri nižim dozama i bili su reverzibilni nakon prekida primjene doze. U tom je ispitivanju analiza sjemena provedena nakon 8 tjedana neprekidnog liječenja.

Na plodnost u ženki nije utjecala nijedna doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
sorbitol
natrijev hidroksoid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Prašak se mora rekonstituirati neposredno prije razrjeđivanja i primjene. Ne odlagati u hladnjak. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u staklenim bočicama (staklo tipa 1) od 10 ml, zatvorenih čepom od butilne gume obložene Flurotec-om i aluminijskim zaštitnim prstenom.

Kengrexal je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu

Za pripremu lijeka Kengrexal moraju se primjenjivati aseptičke tehnike.

Bočica se mora rekonstituirati neposredno prije razrjeđivanja i primjene. Rekonstituirajte svaku 50 mg/bočicu dodavanjem 5 ml sterilne vode za injekcije. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Izbjegavajte snažno miješanje. Ako se stvori pjena, pričekajte da nestane. Utvrdite da je sadržaj bočice u potpunosti otopljen i da je rekonstituirani materijal prozima, bezbojna do blijedožuta otopina.

Nemojte koristiti bez razrjeđivanja. Prije primjene, iz svake bočice mora se izvući 5 ml rekonstituirane otopine i dodatno razrijediti sa 250 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze (5%) za injekciju. Temeljito promiješajte sadržaj vrećice.

Lijek se nakon rekonstitucije mora vizualno pregledati na prisutnost čestica.

Kengrexal se primjenjuje režimom temeljenim na tjelesnoj težini koji se sastoji od početnog intravenskog bolusa nakon kojeg slijedi intravenska infuzija. Bolus i infuziju treba primijeniti iz infuzijske otopine.

To će razrjeđivanje dati koncentraciju od 200 mikrograma/ml i treba biti dovoljno za najmanje dva sata doziranja po potrebi. Bolesnicima tjelesne težine od 100 kg i više trebat će najmanje dvije vrećice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/994/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23 ožujak 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16 prosinac 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Kengrexal 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju
kangrelor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži kangrelortetranatrij što odgovara 50 mg kangrelora.
Nakon rekonstitucije, 1 ml sadrži 10 mg kangrelora.
Nakon razrjeđivanja, 1 ml sadrži 200 mikrograma kangrelora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol
Sorbitol
Natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prašak se mora rekonstituirati neposredno prije razrjeđivanja i primjene. Ne odlagati u hladnjak. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/994/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenašćenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kengrexal 50 mg prašak za koncentrat
kangrelor
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kengrexal 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju kangrelor

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kengrexal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kengrexal
3. Kako primjenjivati Kengrexal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kengrexal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kengrexal i za što se koristi

Kengrexal je antitrombocitni lijek koji sadrži djelatnu tvar kangrelor.

Trombociti su vrlo male stanice u krvi koje mogu zajedno tvoriti nakupine i pomoći zgrušavanju krvi. Ponekad se ugrušci mogu stvoriti unutar oštećene krvne žile, npr. arterije u srcu i to može biti vrlo opasno jer ugrušak može prekinuti dotok krvi (trombotički događaj) i prouzročiti srčani udar (infarkt miokarda).

Kengrexal smanjuje nakupljanje trombocita i tako smanjuje mogućnost nastanka krvnog ugruška.

Propisan Vam je Kengrexal jer imate začepljene krvne žile u srcu (koronarna arterijska bolest) i morate se podvrgnuti postupku (koji se naziva perkutana koronarna intervencija – PCI) za uklanjanje začepljenja. Za vrijeme tog postupka možda će Vam u krvnu žilu biti ugrađena potpornica (stent) za održavanje prohodnosti. Primjena lijeka Kengrexal smanjuje rizik od stvaranja ugruška prouzročenog tim postupkom i ponovnog začepljenja krvne žile.

Kengrexal je namijenjen primjeni samo u odraslih osoba.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kengrexal

Nemojte primjenjivati Kengrexal

- ako ste alergični na kangrelor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate medicinsko stanje koje trenutno uzrokuje krvarenje, npr. krvarenje iz želuca ili crijeva, ili imate stanje zbog kojeg ste skloniji nekontroliranom krvarenju (narušena hemostaza ili ireverzibilni poremećaji koagulacije);
- ako ste nedavno podvrgnuti većem kirurškom zahvatu ili ste imali bilo koji oblik ozbiljne fizičke traume, npr. prijelom kosti ili prometnu nesreću;
- ako imate nekontrolirani vrlo visok krvni tlak;
- ako ste ikada imali moždani udar, ili mali moždani udar (još poznat pod nazivom tranzitorna ishemijska ataka, TIA) prouzročen privremenim prekidom dotoka krvi u mozak.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Kengrexal:

- ako imate, ili mislite da biste mogli imati povećan rizik od krvarenja. Primjerice, ako imate medicinsko stanje koje utječe na zgrušavanje krvi ili zbog drugog medicinskog stanja koje može povećati rizik od krvarenja, primjerice nedavnu ozbiljnu ozljedu, bilo kakav nedavni kirurški zahvat, moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku u povijesti bolesti ili nedavno krvarenje iz želuca ili crijeva;
- ako imate oštećenu funkciju bubrega ili Vam je potrebna dijaliza;
- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Kengrexal ili bilo koji od njegovih sastojaka;
- ako imate poteškoće s disanjem, primjerice astmu;
- ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere.

Djeca i adolescenti

Kengrexal se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Kengrexal

Možda dobijete acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) dok se liječite lijekom Kengrexal ili drugu vrstu antitrombotičnog lijeka (npr. klopidoarel) prije i nakon liječenja lijekom Kengrexal.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove koji mogu povećati rizik od nuspojava, primjerice krvarenja, uključujući lijekove za razrjeđivanje krvi (antikoagulanse, npr. varfarin).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne preporučuje se koristiti Kengrexal tijekom trudnoće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Učinak lijeka Kengrexal nestaje brzo i nije vjerojatno da će utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Kengrexal sadrži natrij i sorbitol

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, ne smijete primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Kengrexal

Vaše će liječenje lijekom Kengrexal nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s bolestima srca. Liječnik će odlučiti koliko ćete lijeka Kengrexal primiti i pripremit će lijek.

Kengrexal je namijenjen za injekciju nakon koje slijedi infuzija (kapanje) u venu. Dobivena doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

Preporučena doza je:

- injekcija od 30 mikrograma po kilogramu tjelesne težine, nakon koje odmah slijedi
- infuzija (kapanje) od 4 mikrograma po kilogramu tjelesne težine po minuti tijekom najmanje 2 sata. Liječnik će odlučiti trebate li se liječiti duže vremena.

Ako primijenite više lijeka Kengrexal nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati zdravstveni radnik. Vaš liječnik će odlučiti kako Vas liječiti, uključujući prekid davanja lijeka i praćenje radi uočavanja znakova nuspojava.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se pojave nuspojave, možda će zahtijevati medicinsku pomoć.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- Krvarenje iz bilo kojeg dijela tijela. Krvarenje je česta nuspojava liječenja lijekom Kengrexal (može se javiti u do 1 na 10 osoba). Krvarenje može biti ozbiljno, a prijavljeni su smrtni ishodi.
- Alergijska reakcija (osip, svrbež, stezanje/oticanje grla, oticanje jezika ili usana, poteškoće s disanjem). Alergijska reakcija je rijetka nuspojava liječenja lijekom Kengrexal (može se javiti u do 1 na 1000 osoba), ali može biti ozbiljna.

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Manje modrice mogu se pojaviti bilo gdje na tijelu (uključujući male crvene modrice na koži ili na mjestu injekcije ispod kože što može izazvati oticanje),
- dispneja (nedostatak zraka),
- krvarenje koje dovodi do smanjenja volumena krvi ili broja crvenih krvnih stanica,
- iscjedak tekućine iz mjesta injekcije ili katetera.

Manje česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Krvarenje koje dovodi do nakupljanja tekućine oko srca, krvi u prsnoj šupljini ili krvarenja iz nosa, u probavnom traktu, trbuhu ili mokraći ili iz mjesta injekcije ili katetera,
- povišene razine kreatinina u krvi (utvrđene krvnim pretragama), koje ukazuju na smanjenu funkciju bubrega,
- promjene u krvnom tlaku,
- osip, svrbež, koprivnjača,
- hematoma (podljev) na mjestu uboda u krvnu žilu.

Rijetke nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- Krvarenje koje dovodi do niskog broja trombocita ili anemije,
- krvarenje u oku, mozgu (uključujući moždani udar), zdjelici i plućima,
- krvarenje iz rane,
- proširenje u stijenci arterije ili srca koje izgleda poput balončića, a zahvaća samo nekoliko slojeva stijenke krvnih žila,
- teške alergijske reakcije,
- smanjeno zgrušavanje krvi,
- nastajanje modrica,
- i oticanje lica.

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- Krvarenje ispod kože ili oko očiju,
- infekcija mjesta krvarenja,
- teško menstruacijsko krvarenje,
- krvarenje iz penisa, uha ili već postojećih tumora kože.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kengrexal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rekonstituirana otopina: prašak se mora rekonstituirati neposredno prije razrjeđivanja i primjene. Ne odlagati u hladnjak.

Razrijeđena otopina: S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kengrexal sadrži

Djelatna tvar je kangrelor. Jedna bočica sadrži 50 mg kangrelora. Nakon rekonstitucije, 1 ml koncentrata sadrži 10 mg kangrelora, a nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 200 mikrograma kangrelora.

Drugi sastojci su manitol, sorbitol i natrijev hidroksid za podešavanje pH.

Kako Kengrexal izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju u staklenoj bočici.

Kengrexal je bijeli do gotovo bijeli prašak osušen zamrzavanjem.

Kengrexal je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvođač

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Ferrer Internacional, S.A.

Tél/Tel: +32 15 28 74 15

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Ferrer Internacional, S.A.

Tél/Tel: +32 15 28 74 15

Česká republika
Chiesi CZ s.r.o.
Tel: +420 261221745

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kengrexal mora primjenjivati liječnik s iskustvom u akutnoj koronarnoj njezi ili u postupcima koronarne intervencije i namijenjen je specijaliziranoj primjeni u akutnom i bolničkom okruženju.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Kengrexal za bolesnike podvrgnute PCI je intravenski bolus od 30 mikrograma/kg nakon kojeg odmah slijedi intravenska infuzija od 4 mikrograma/kg/min. Bolus i infuziju se mora započeti prije postupka i nastaviti najmanje dva sata ili tijekom trajanja postupka, ovisno o tome što traje duže. Prema odluci liječnika, infuzija se smije nastaviti do ukupnog trajanja od četiri sata, vidjeti dio 5.1.

Bolesnike se mora prebaciti na peroralnu terapiju inhibitorima P2Y12 receptora za kronično liječenje. Za prijelaz, udarna doza peroralne P2Y12 terapije (klopidogrel, tikagrelor ili prasugrel) mora se primijeniti neposredno nakon prekida infuzije kangrelora. Alternativno, udarna doza tikagrelora ili prasugrela, ali ne i klopidogrela, smije se primijeniti do 30 minuta prije završetka infuzije, vidjeti dio 4.5.

Upute za pripremu

Za pripremu lijeka Kengrexal treba primjenjivati aseptičke tehnike.

Bočica se mora rekonstituirati neposredno prije razrjeđivanja i primjene. Rekonstituirajte svaku 50 mg/bočicu dodavanjem 5 ml sterilne vode za injekcije. Nježno okrećite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Izbjegavajte snažno miješanje. Ako se stvori pjena, pričekajte da nestane. Utvrdite da je sadržaj bočice u potpunosti otopljen i da je rekonstituirani materijal proziran, bezbojan do blijedožuta otopina.

Nemojte koristiti bez razrjeđivanja. Prije primjene, iz svake bočice mora se izvući 5 ml rekonstituirane otopine i dodatno razrijediti s 250 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze (5%) za injekciju. Temeljito promiješajte sadržaj vrećice.

Lijek se nakon rekonstitucije mora vizualno pregledati na prisutnost čestica.

Kengrexal se primjenjuje režimom temeljenim na tjelesnoj težini koji se sastoji od početnog intravenskog bolusa nakon kojeg slijedi intravenska infuzija. Bolus i infuziju treba primijeniti iz infuzijske otopine.

To će razrjeđivanje dati koncentraciju od 200 mikrograma/ml i treba biti dovoljno za najmanje dva sata doziranja po potrebi. Bolesnicima tjelesne težine od 100 kg i više trebat će najmanje dvije vrećice.