

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kengrexal 50 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene cangrelor tetrasodio corrispondente a 50 mg di cangrelor. Dopo la ricostituzione 1 mL di concentrato contiene 10 mg di cangrelor. Dopo la diluizione 1 mL di soluzione contiene 200 microgrammi di cangrelor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 52,2 mg di sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile/per infusione.

Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kengrexal, in co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la riduzione degli eventi cardiovascolari trombotici nei pazienti adulti con cardiopatia coronarica sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI, *percutaneous coronary intervention*) che non hanno ricevuto un inibitore orale del recettore P2Y₁₂ prima della procedura di PCI e nei quali la terapia con gli inibitori del recettore P2Y₁₂ per via orale non è fattibile o auspicabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kengrexal deve essere somministrato da un medico esperto nella terapia coronarica acuta o nelle procedure di intervento coronarico ed è inteso per l'uso specialistico in situazioni acute in ambito ospedaliero.

Posologia

La dose raccomandata di Kengrexal per i pazienti sottoposti a PCI è un bolo endovenoso di 30 microgrammi/kg seguito immediatamente da un'infusione endovenosa di 4 microgrammi/kg/minuto. Il bolo e l'infusione devono essere iniziati prima della procedura e continuati per almeno due ore o per la durata della procedura, a seconda di quale tempo risulti più lungo. A discrezione del medico, l'infusione può essere continuata per una durata totale di quattro ore (vedere paragrafo 5.1).

Per il trattamento cronico, i pazienti devono essere fatti passare alla terapia con gli inibitori del recettore P2Y₁₂ per via orale. Per la transizione, una dose di carico della terapia con gli inibitori del recettore P2Y₁₂ per via orale (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) deve essere somministrata come descritto di seguito, vedere anche il paragrafo 4.5:

- Clopidogrel: immediatamente dopo l'interruzione dell'infusione di cangrelor.
- Prasugrel: immediatamente dopo l'interruzione dell'infusione di cangrelor. In alternativa, può essere somministrata una dose di carico di prasugrel fino a 30 minuti prima della fine dell'infusione.

- Ticagrelor: in qualsiasi momento durante l'infusione di cangrelor o immediatamente dopo la sua interruzione.

Uso con altri agenti anticoagulanti

Nei pazienti sottoposti a PCI, deve essere implementata la terapia aggiuntiva procedurale standard (vedere paragrafo 5.1).

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (≥ 75 anni).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cangrelor nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Kengrexal è inteso per l'uso endovenoso, solo dopo la ricostituzione e la diluizione.

Kengrexal deve essere somministrato tramite una linea endovenosa. Il volume del bolo deve essere somministrato rapidamente (< 1 minuto) dalla sacca della soluzione diluita mediante pompa o push endovenoso manuale. Accertarsi che il bolo sia completamente somministrato prima dell'inizio della procedura di PCI. Avviare l'infusione immediatamente dopo la somministrazione del bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Sanguinamento in atto o aumento del rischio di sanguinamento a causa di compromissione dell'emostasi e/o di disturbi irreversibili della coagulazione o a causa di recente intervento chirurgico/trauma maggiore o di grave ipertensione non controllata.
- Qualsiasi storia di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA).
- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di sanguinamento

Il trattamento con Kengrexal può aumentare il rischio di sanguinamento.

Negli studi clinici registrativi condotti nei pazienti sottoposti a PCI, gli eventi di sanguinamento moderato e lieve secondo i criteri GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*, Uso globale di strategie per aprire le arterie ostruite) sono stati più comuni nei pazienti trattati con cangrelor che nei pazienti trattati con clopidogrel (vedere paragrafo 4.8).

Sebbene la maggior parte dei sanguinamenti associati all'uso di cangrelor si verifichi nella sede della puntura arteriosa, l'emorragia può verificarsi in qualsiasi sede. Qualsiasi calo non spiegato della pressione sanguigna o dell'ematocrito deve condurre alla seria considerazione di un evento emorragico

e all'interruzione della somministrazione di cangrelor. Cangrelor deve essere usato con cautela nei pazienti con stati patologici associati ad un aumentato rischio di sanguinamento. Cangrelor deve essere usato con cautela nei pazienti che assumono medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento.

Cangrelor ha un'emivita che va da 3 a 6 minuti. La funzione piastrinica viene ripristinata entro 60 minuti dall'interruzione dell'infusione.

Emorragia intracranica

Il trattamento con Kengrexal può aumentare il rischio di emorragia intracranica. Negli studi clinici registrativi condotti nei pazienti sottoposti a PCI, si sono verificati più sanguinamenti intracranici a 30 giorni con cangrelor (0,07%) che con clopidogrel (0,02%), di cui 4 sanguinamenti con cangrelor e 1 sanguinamento con clopidogrel sono risultati fatali. Cangrelor è controindicato nei pazienti con qualsiasi storia di ictus/ attacco ischemico transitorio (TIA) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Tamponamento cardiaco

Il trattamento con Kengrexal può aumentare il rischio di tamponamento cardiaco. Negli studi clinici registrativi condotti nei pazienti sottoposti a PCI, si sono verificati più tamponamenti cardiaci a 30 giorni con cangrelor (0,12%) che con clopidogrel (0,02%) (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sulla funzione renale

Negli studi clinici registrativi condotti nei pazienti sottoposti a PCI, sono stati riportati eventi di insufficienza renale acuta (0,1%), insufficienza renale (0,1%) e aumento della creatinina sierica (0,2%) verificatisi dopo la somministrazione di cangrelor negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 15-30 mL/minuto) è stato riportato un tasso superiore di peggioramento della funzione renale (3,2%) nel gruppo trattato con cangrelor rispetto a quello trattato con clopidogrel (1,4%). Inoltre, un tasso superiore di sanguinamento moderato secondo i criteri GUSTO è stato riportato nel gruppo trattato con cangrelor (6,7%) rispetto a quello trattato con clopidogrel (1,4%). Cangrelor deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi dopo il trattamento con Kengrexal. Un tasso superiore di casi gravi di ipersensibilità è stato registrato con cangrelor (0,05%) che con il controllo (0,007%). Questi comprendevano casi di reazioni anafilattiche/shock anafilattico e angioedema (vedere paragrafo 4.8).

Rischio di dispnea

Il trattamento con Kengrexal può aumentare il rischio di dispnea. Negli studi clinici registrativi condotti nei pazienti sottoposti a PCI, la dispnea (compresa la dispnea da sforzo) si è verificata più comunemente nei pazienti trattati con cangrelor (1,3%) che in quelli trattati con clopidogrel (0,4%). La maggior parte degli eventi di dispnea sono stati di gravità lieve o moderata e la durata media della dispnea è stata di due ore nei pazienti che hanno ricevuto cangrelor (vedere paragrafo 4.8).

Intolleranza al fruttosio

Questo medicinale contiene 52,2 mg di sorbitolo per flaconcino. Questo medicinale non deve essere somministrato ai pazienti con intolleranza al fruttosio, se non strettamente necessario.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Agenti P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) somministrati per via orale

Quando clopidogrel viene somministrato durante l'infusione di cangrelor, non si raggiunge l'effetto inibitore previsto di clopidogrel sulle piastrine. La somministrazione di 600 mg di clopidogrel immediatamente dopo la fine dell'infusione di cangrelor provoca il pieno effetto farmacodinamico anticipato. Non è stata osservata un'interruzione clinicamente rilevante dell'inibizione del recettore P2Y₁₂ negli studi di fase III quando 600 mg di clopidogrel sono stati somministrati immediatamente dopo l'interruzione dell'infusione di cangrelor.

Uno studio di interazione farmacodinamica è stato condotto con cangrelor e prasugrel e ha dimostrato che cangrelor e prasugrel possono essere somministrati in concomitanza. I pazienti possono essere fatti passare da cangrelor a prasugrel quando prasugrel viene somministrato immediatamente dopo l'interruzione dell'infusione di cangrelor o fino a un'ora prima, in modo ottimale 30 minuti prima della fine dell'infusione di cangrelor per limitare il ripristino della reattività piastrinica.

Uno studio di interazione farmacodinamica è stato condotto anche con cangrelor e ticagrelor. Non sono state osservate interazioni su cangrelor. I pazienti possono essere fatti passare da cangrelor a ticagrelor senza interruzione dell'effetto antiplastrinico, vedere paragrafo 4.2.

Effetti farmacodinamici

Cangrelor manifesta l'inibizione dell'attivazione e dell'aggregazione delle piastrine come dimostrato dall'aggregometria (a trasmissione di luce e ad impedenza), dalle analisi decentrate (POCT, *point-of care testing*), come il test VerifyNow P2Y₁₂, il test VASP-P e la citometria a flusso.

Dopo la somministrazione di un bolo di 30 microgrammi/kg seguito da un'infusione di 4 microgrammi/kg/minuto (la dose per la procedura di PCI), si osserva l'inibizione delle piastrine entro due minuti. L'effetto farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD) di cangrelor si mantiene costante per la durata dell'infusione.

Indipendentemente dalla dose, dopo la fine dell'infusione, i livelli ematici di cangrelor diminuiscono rapidamente e la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro un'ora.

Acido acetilsalicilico, eparina e nitroglicerina

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche con cangrelor in uno studio delle interazioni con aspirina, eparina o nitroglicerina.

Bivalirudina, eparina a basso peso molecolare, fondaparinux e inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa

Negli studi clinici, cangrelor è stato co-somministrato con bivalirudina, eparina a basso peso molecolare, fondaparinux e gli inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide e tirofiban) senza alcun effetto apparente sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica di cangrelor.

Citocromo P450 (CYP)

Il metabolismo di cangrelor non è dipendente dai CYP e gli isoenzimi CYP non sono inibiti dalle concentrazioni terapeutiche di cangrelor o dei suoi principali metaboliti.

Proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP)

È stata osservata l'inibizione in vitro della BCRP da parte del metabolita ARC-69712XX a concentrazioni clinicamente rilevanti. Le possibili implicazioni per la situazione in vivo non sono state studiate, ma si consiglia cautela quando la somministrazione di cangrelor deve essere associata a un substrato della BCRP.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Kengrexal in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Kengrexal non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Kengrexal sia escreto nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sui parametri della fertilità femminile negli studi di Kengrexal sugli animali. Un effetto reversibile sulla fertilità è stato osservato nei maschi di ratto trattati con Kengrexal (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kengrexal non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse comuni con cangrelor comprende il sanguinamento lieve e moderato e la dispnea. Le reazioni avverse gravi associate a cangrelor nei pazienti con cardiopatia coronarica comprendono il sanguinamento e l'ipersensibilità gravi/con pericolo di vita.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 illustra le reazioni avverse che sono state identificate in base a un'analisi aggregata dei dati combinati di tutti gli studi CHAMPION. Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza e la classificazione sistemico-organica. Le categorie di frequenza sono definite secondo le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1. Reazioni avverse per cangrelor negli studi CHAMPION combinati entro 48 ore

Classificazione sistemico-organica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni				Infezione da ematoma
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)				Sanguinamento o di neoplasia cutanea
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica (shock anafilattico), ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso			Emorragia intracranica ^{d *}	
Patologie dell'occhio			Emorragia oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Emorragia dell'orecchio
Patologie cardiache		Tamponamento cardiaco (emorragia pericardica)		
Patologie vascolari	Ematoma <5 cm, emorragia	Instabilità emodinamica	Emorragia di ferite, pseudoaneurisma vascolare	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (dispnea da sforzo)	Epistassi, emottisi	Emorragia polmonare	
Patologie gastrointestinali		Emorragia retroperitoneale*, ematoma peritoneale, emorragia gastrointestinale ^a		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi (petecchie, porpora)	Eruzione cutanea, prurito, orticaria ^f	Angioedema	
Patologie renali e urinarie		Emorragia delle vie urinarie, ^e insufficienza renale acuta (insufficienza renale)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Emorragia pelvica	Menorragia, emorragia del pene
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Secrezione nella sede della puntura del vaso	Ematoma nella sede della puntura del vaso ^b		

Classificazione sistemico-organica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Esami diagnostici	Riduzione dell'ematocrito, riduzione dell'emoglobina **	Aumento della creatinina ematica	Riduzione della conta piastrinica, riduzione della conta dei globuli rossi, aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR, <i>International Normalised Ratio</i>) ^c	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Ematoma ≥ 5 cm		Contusione	Ematoma periorbitale, ematoma sottocutaneo

I termini di reazioni avverse multiple correlate sono stati raggruppati nella tabella e comprendono i termini medici nel modo descritto di seguito:

- Emorragia gastrointestinale superiore, emorragia del cavo orale, sanguinamento gengivale, emorragia esofagea, emorragia di ulcera duodenale, ematemesi, emorragia gastrointestinale inferiore, emorragia rettale, emorragia emorroidale, ematochezia
 - Sanguinamento nella sede di applicazione, emorragia o ematoma nella sede del catetere, emorragia o ematoma nella sede dell'infusione
 - Tempo di coagulazione anormale, tempo di protrombina prolungato
 - Emorragia cerebrale, accidente cerebrovascolare
 - Ematuria, presenza di sangue nelle urine, emorragia uretrale
 - Eritema, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa
- * Compresi gli eventi con esito fatale
- ** La trasfusione è risultata non comune: 101/12.565 (0,8%)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La scala di sanguinamento secondo i criteri GUSTO è stata misurata negli studi clinici CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM e PCI). Un'analisi del sanguinamento non correlato a un intervento di bypass aorto-coronarico (CABG, *coronary artery bypass graft*) è presentata nella Tabella 2.

Quando è stato somministrato nell'ambito della procedura di PCI, cangrelor è risultato associato ad una maggiore incidenza di sanguinamento lieve secondo i criteri GUSTO rispetto a clopidogrel. L'ulteriore analisi del sanguinamento lieve secondo i criteri GUSTO ha rivelato che una vasta percentuale di eventi di sanguinamento lieve era costituita da ecchimosi, gemizio ed ematomi <5 cm. I tassi di trasfusione e di sanguinamento grave / con pericolo di vita secondo i criteri GUSTO sono risultati simili. Dai dati aggregati sulla safety population (popolazione di sicurezza) degli studi clinici CHAMPION, l'incidenza di sanguinamento fatale entro 30 giorni dalla somministrazione è risultata bassa e simile nei pazienti che avevano ricevuto cangrelor rispetto a quelli che avevano ricevuto clopidogrel (8 [0,1%] rispetto a 9 [0,1%]).

Nessun fattore demografico basale ha modificato il rischio relativo di sanguinamento con cangrelor.

Tabella 2. Sanguinamento non correlato a intervento di bypass aorto-coronarico (CABG)

Sanguinamento secondo i criteri GUSTO, n (%)		
Studi CHAMPION combinati	Cangrelor (N=12.565)	Clopidogrel (N=12.542)
Qualsiasi sanguinamento secondo i criteri GUSTO	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Grave/con pericolo di vita	28 (0,2)	23 (0,2)
Moderato	76 (0,6)	56 (0,4)
Lieve ^a	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Lieve senza ecchimosi, gemizio ed ematoma <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Pazienti con qualsiasi trasfusione	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Cangrelor (N=5.529)	Clopidogrel (N=5.527)
Qualsiasi sanguinamento secondo i criteri GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Grave/con pericolo di vita	9 (0,2)	6 (0,1)
Moderato	22 (0,4)	13 (0,2)
Lieve ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Lieve senza ecchimosi, gemizio ed ematoma <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Pazienti con qualsiasi trasfusione	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Intervento di bypass aorto-coronarico); GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (Uso globale di strategie per aprire le arterie ostruite)

^a Nell'analisi aggregata degli studi CHAMPION, il sanguinamento lieve secondo i criteri GUSTO era definito come altro sanguinamento che non ha richiesto trasfusione ematica o causato una compromissione emodinamica.

^b Nello studio CHAMPION PHOENIX, il sanguinamento lieve secondo i criteri GUSTO era definito come altro sanguinamento che ha richiesto l'intervento ma che non ha richiesto trasfusione ematica o causato una compromissione emodinamica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, i volontari sani hanno ricevuto fino a due volte la dose giornaliera proposta. Negli studi clinici, il sovradosaggio accidentale massimo è risultato 10 volte (bolo) o 3,5 volte la dose dell'infusione normalmente somministrata e il sanguinamento è stato l'evento avverso osservato più frequentemente.

Il sanguinamento è l'effetto farmacologico più probabile del sovradosaggio. Se si verifica il sanguinamento, devono essere adottate le misure di supporto appropriate, che possono comprendere l'interruzione del medicinale così che la funzionalità piastrinica possa essere ripristinata.

Non esiste un antidoto a Kengrexal, tuttavia, l'emivita farmacocinetica di Kengrexal va da 3 a 6 minuti. La funzione piastrinica viene ripristinata entro 60 minuti dall'interruzione dell'infusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'aggregazione piastrinica, esclusa eparina, codice ATC: B01AC25.

Meccanismo d'azione

Kengrexal contiene cangrelor, un antagonista diretto del recettore piastrinico P2Y₁₂ che blocca l'attivazione e l'aggregazione piastrinica indotta *in vitro* ed *ex vivo* dall'adenosina-difosfato (ADP). Cangrelor si lega in modo selettivo e reversibile al recettore piastrinico P2Y₁₂ per prevenire l'ulteriore signalling (segnalazione) e attivazione piastrinica.

Effetti farmacodinamici

Cangrelor manifesta l'inibizione dell'attivazione e dell'aggregazione delle piastrine come dimostrato dall'aggregometria (a trasmissione di luce e ad impedenza), dalle analisi decentrate (POCT), come il test VerifyNow P2Y₁₂, il test VASP-P e la citometria a flusso. L'insorgenza dell'inibizione del recettore P2Y₁₂ si verifica rapidamente a seguito della somministrazione di cangrelor.

Dopo la somministrazione di un bolo di 30 microgrammi/kg seguito da un'infusione di 4 microgrammi/kg/minuto, si osserva l'inibizione delle piastrine entro due minuti. L'effetto farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD) di cangrelor si mantiene costante per la durata dell'infusione.

Indipendentemente dalla dose, dopo la fine dell'infusione, i livelli ematici di cangrelor diminuiscono rapidamente e la funzione piastrinica ritorna alla normalità entro un'ora.

Efficacia e sicurezza clinica

L'evidenza clinica primaria dell'efficacia di cangrelor è derivata dallo studio CHAMPION PHOENIX, uno studio randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato cangrelor (n=5.472) e clopidogrel (n=5.470), entrambi somministrati in associazione con aspirina e con un'altra terapia standard, che comprendeva eparina non frazionata (78%), bivalirudina (23%), eparina a basso peso molecolare (LMWH) (14%) o fondaparinux (2,7%). La durata media dell'infusione di cangrelor è stata di 129 minuti. Gli inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa erano consentiti solo per uso in bailout (salvataggio) e sono stati utilizzati nel 2,9% dei pazienti. Sono stati inclusi pazienti con aterosclerosi coronarica che necessitavano di PCI per angina stabile (58%), sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) (26%) o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) (16%).

I dati aggregati delle popolazioni degli studi CHAMPION di oltre 25.000 pazienti sottoposti a PCI forniscono un supporto clinico aggiuntivo per la sicurezza.

Nello studio CHAMPION PHOENIX, cangrelor ha ridotto in maniera significativa (riduzione del rischio relativo del 22%; riduzione del rischio assoluto dell'1,2%) l'endpoint primario composito di mortalità per tutte le cause, infarto miocardico (MI), rivascolarizzazione determinata da ischemia (IDR) e trombosi dello stent (ST) rispetto a clopidogrel a 48 ore (Tabella 3).

Tabella 3. Eventi trombotici a 48 ore nello studio CHAMPION PHOENIX (popolazione mITT)

	Cangrelor vs. Clopidogrel			
n (%)	Cangrelor N=5.470	Clopidogrel N=5.469	OR (IC del 95%)	valore-p
Endpoint primario Morte/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66-0,93)	0,005
Endpoint secondario chiave				
Trombosi dello stent	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43-0,90)	0,010
Morte	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 Endpoint primario dalla regressione logistica aggiustato per la dose di carico e lo status del paziente. Valori della p per gli endpoint secondari basati sul test del chi-quadro.
OR = odds ratio (rapporto degli odds); IC = intervallo di confidenza; IDR = rivascularizzazione determinata da ischemia; MI = infarto miocardico; mITT = intent-to-treat modificato; ST = trombosi dello stent.

Le riduzioni significative di morte/MI/IDR/ST e ST osservate nel gruppo trattato con cangrelor a 48 ore si sono mantenute a 30 giorni (Tabella 4).

Tabella 4. Eventi trombotici a 30 giorni nello studio CHAMPION PHOENIX (popolazione mITT)

	Cangrelor vs. Clopidogrel			
n (%)	Cangrelor N=5.462	Clopidogrel N=5.457	O (IC del 95%)	valore-p ^a
Endpoint primario Morte/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73-0,99)	0,035
Endpoint secondario chiave				
Trombosi dello stent	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50-0,92)	0,012
Morte	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 valori della p basati sul test del chi-quadro.
OR = odds ratio (rapporto degli odds); IC = intervallo di confidenza; IDR = rivascularizzazione determinata da ischemia; MI = infarto miocardico; mITT = intent-to-treat modificato; ST = trombosi dello stent.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kengrexal in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella prevenzione dell'embolia e della trombosi non sede specifica, per il trattamento della trombosi nei pazienti pediatrici sottoposti a procedure vascolari percutanee diagnostiche e / o terapeutiche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Nel corso di uno studio prospettico di fase I, multicentrico, a braccio singolo, in aperto, cangrelor è stato valutato a due livelli di dose, 0,5 e 0,25 microgrammi/kg/min, in 15 neonati di ≤28 giorni di vita con cardiopatia congenita e con necessità di palliazione mediante shunt arterioso sistemico-polmonare,

shunt tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare, o stent del dotto arterioso (vedere paragrafo 4.2). L'inibizione dell'aggregazione piastrinica è stata valutata mediante aggregometria a trasmissione di luce, LTA (*light transmission aggregometry*) in risposta a stimolazione con 20 e 5 μ M di ADP. La percentuale di inibizione massima dell'aggregazione 45 minuti dopo l'inizio infusione di cangrelor e il numero di soggetti che hanno raggiunto un'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica > al 90% sono riassunti nella tabella sottostante.

	Cangrelor 0,5 mcg/kg/min N=8		Cangrelor 0,25 mcg/kg/min N=7	
Metodo LTA	con 20 μ M di ADP	con 5 μ M di ADP	con 20 μ M di ADP	con 5 μ M di ADP
N	6	5	7	5
% di inibizione massima dell'aggregazione 45 minuti dopo l'inizio infusione, media (DS) mediana (min; max)	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)
Soggetti che hanno raggiunto un'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica > 90%, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di cangrelor è completa e immediata. Cangrelor viene rapidamente distribuito raggiungendo la C_{max} entro due minuti dalla somministrazione di un bolo endovenoso seguito dall'infusione. La concentrazione media allo stato stazionario di cangrelor durante un'infusione endovenosa costante di 4 microgrammi/kg/minuto è pari a 488 ng/mL.

Distribuzione

Cangrelor ha un volume di distribuzione di 3,9 L. Cangrelor si lega alle proteine plasmatiche al 97-98%.

Biotrasformazione

Cangrelor viene disattivato rapidamente nel plasma tramite defosforilazione per formare il suo metabolita primario, un nucleoside. Il metabolismo di cangrelor è indipendente dalla funzionalità degli organi e non interferisce con altri farmaci metabolizzati dagli enzimi epatici.

Eliminazione

L'emivita di Kengrexal va da 3 a 6 minuti, indipendentemente dalla dose. Dopo la somministrazione endovenosa di un'infusione di 2 microgrammi/kg/minuto di cangrelor marcato con [3 H] in volontari maschi sani, è stato recuperato il 93% della radioattività totale. Del materiale recuperato, il 58% è risultato presente nelle urine e il rimanente 35% è risultato presente nelle feci, presumibilmente dopo l'escrezione biliare. L'escrezione iniziale è stata rapida, per cui circa il 50% della radioattività somministrata è stato recuperato nelle prime 24 ore e il 75% è stato recuperato entro 48 ore. La clearance media è stata di circa 43,2 L/kg.

Linearità/non-linearità

Le proprietà farmacocinetiche di cangrelor sono state valutate e sono risultate lineari nei pazienti e nei volontari sani.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Popolazioni speciali

La farmacocinetica di cangrelor non è influenzata dal sesso, dall'età, o dallo status renale o epatico. Non sono necessari aggiustamenti della dose per queste popolazioni.

Popolazione pediatrica

L'infusione di cangrelor è stata valutata in pazienti neonati (dalla nascita ai 28 giorni di vita), a livelli di dose pari a 0,25 e 0,5 microgrammi/kg/min. Le concentrazioni massime, pari rispettivamente a 19 ng/mL e 60 ng/mL, sono state osservate all'incirca 45 minuti dopo l'inizio infusione. Nei neonati, cangrelor viene metabolizzato rapidamente nel suo metabolita principale AR-C69712XX. I livelli di cangrelor nei 5-10 minuti successivi alla fine dell'infusione erano molto bassi o non rilevabili, mentre i livelli rilevati del metabolita primario erano molto elevati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, mutagenicità e potenziale clastogeno.

Gli studi di cancerogenicità non sono stati effettuati.

Gli effetti avversi primari di cangrelor nei ratti e nei cani si sono verificati a livello delle vie urinarie superiori e comprendevano lesioni ai tubuli renali, alla pelvi renale e all'uretere. Le alterazioni anatomiche sono risultate correlate all'aumento della creatinina e dell'urea nel plasma, e all'aumento dell'albumina e di cellule ematiche nelle urine. In uno studio sui ratti le lesioni alle vie urinarie sono risultate reversibili dopo l'interruzione della somministrazione.

Tossicità della riproduzione

Cangrelor ha prodotto un ritardo dose-correlato della crescita fetale caratterizzato dall'aumento delle incidenze di ossificazione incompleta e di mancata ossificazione dei metatarsi degli arti posteriori nei ratti. Nei conigli, cangrelor è risultato associato ad un aumento nelle incidenze di aborto e di perdite intrauterine, oltre al ritardo della crescita fetale a dosi più alte, che può essere stato secondario alla tossicità materna. Cangrelor non ha prodotto malformazioni in studi sulla riproduzione nel ratto o nel coniglio.

Compromissione della fertilità

Effetti sulla fertilità, sulla capacità di avere una gravidanza con le femmine, sulla morfologia degli spermatozoi e sulla motilità degli spermatozoi sono stati osservati in uno studio di fertilità nel ratto maschio quando cangrelor è stato somministrato a dosi umane equivalenti pari a 1,8 volte la dose raccomandata per la procedura di PCI. Questi effetti non sono risultati apparenti a dosi inferiori e sono risultati reversibili dopo l'interruzione della somministrazione. In questo studio, l'analisi del liquido seminale è stata condotta dopo 8 settimane di trattamento continuo.

La fertilità femminile non è risultata affetta a qualsiasi dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sorbitolo
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La polvere deve essere ricostituita immediatamente prima della diluizione e dell'uso. Non refrigerare. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede qualsiasi condizione speciale di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcini di vetro da 10 mL (Tipo 1) dotati di tappo di gomma butilica rivestita di FluroTec e di sigillo di alluminio ghierato.
Kengrexal è disponibile in confezioni di 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la preparazione

Le procedure asettiche devono essere utilizzate per la preparazione di Kengrexal.

Il flaconcino deve essere ricostituito immediatamente prima della diluizione e dell'uso. Ricostituire ciascun flaconcino da 50 mg aggiungendo 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Agitare delicatamente con movimento circolare fino a quando tutto il materiale è disciolto. Evitare la miscelazione vigorosa. Lasciare depositare l'eventuale schiuma formatasi. Accertarsi che il contenuto del flaconcino sia completamente disciolto e che il materiale ricostituito sia una soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

Non usare senza la diluizione. Prima della somministrazione, prelevare da ogni flaconcino 5 ml di soluzione ricostituita e diluirli ulteriormente con 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione iniettabile di glucosio (5%). Miscelare accuratamente la sacca.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di sostanze particellari dopo la ricostituzione.

Kengrexal viene somministrato secondo un regime basato sul peso composto da un bolo endovenoso iniziale seguito da un'infusione endovenosa. Il bolo e l'infusione devono essere somministrati dalla soluzione per l'infusione.

Questa diluizione genera una concentrazione di 200 microgrammi/mL e deve essere sufficiente per almeno due ore di somministrazione come richiesto. Per i pazienti di peso a partire dai 100 kg sono necessarie almeno due sacche.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/994/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2015
Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kengrexal 50 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/per infusione
cangrelor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene cangrelor tetrasodio corrispondente a 50 mg di cangrelor.
Dopo la ricostituzione 1 mL contiene 10 mg di cangrelor.
Dopo la diluizione 1 mL contiene 200 microgrammi di cangrelor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo
Sorbitolo
Sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile/per infusione.
10 flaconcini.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo la ricostituzione e la diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

La polvere deve essere ricostituita immediatamente prima della diluizione e dell'uso. Non refrigerare. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/994/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kengrexal 50 mg polvere per concentrato
cangrelor
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kengrexal 50 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/per infusione cangrelor

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kengrexal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kengrexal
3. Come usare Kengrexal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kengrexal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Kengrexal e a cosa serve

Kengrexal è un medicinale antiplastrinico che contiene il principio attivo cangrelor.

Le piastrine sono cellule molto piccole nel sangue che possono aggregarsi tra di loro e aiutare il sangue a coagulare. A volte possono formarsi dei coaguli all'interno di un vaso sanguigno danneggiato, come in un'arteria del cuore, e ciò può essere molto pericoloso perché il coagulo può interrompere l'apporto di sangue (un evento trombotico), provocando un attacco cardiaco (infarto miocardico).

Kengrexal diminuisce l'aggregazione delle piastrine e riduce in tal modo la possibilità di formazione dei coaguli sanguigni.

Le è stato prescritto Kengrexal perché lei ha vasi sanguigni ostruiti nel cuore (malattia coronarica) e ha bisogno di una procedura (chiamata intervento coronarico percutaneo – PCI) per eliminare l'ostruzione. Durante questa procedura potrà essere inserito uno stent nel suo vaso sanguigno per aiutare a mantenerlo aperto. L'utilizzo di Kengrexal riduce il rischio di formazione di un coagulo e di una nuova ostruzione dei vasi sanguigni causati da questa procedura.

Kengrexal è solo per l'uso negli adulti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Kengrexal

Non usi Kengrexal

- se è allergico a cangrelor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una patologia che causa attualmente il sanguinamento, come sanguinamento dallo stomaco o dall'intestino, o ha una condizione che accresce la sua probabilità di sanguinamento non controllato (compromissione dell'emostasi o disturbi irreversibili della coagulazione).
- se è stato sottoposto recentemente ad un intervento chirurgico importante o ha subito una qualsiasi forma di trauma fisico grave, come una frattura ossea o un incidente stradale.
- se ha la pressione sanguigna molto alta non controllata.
- se ha mai avuto un ictus o un 'mini-ictus' (noto anche come attacco ischemico transitorio, TIA) causato dalla temporanea interruzione dell'apporto di sangue al cervello.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Kengrexal:

- se ha o pensa di poter avere un aumentato rischio di sanguinamento. Per esempio, se ha una patologia che colpisce la coagulazione del sangue o a causa di un'altra patologia che può aumentare il rischio di sanguinamento, come un trauma grave recente, qualsiasi intervento chirurgico recente, una storia di ictus o di attacco ischemico transitorio o recente sanguinamento dallo stomaco o dall'intestino.
- se la sua funzione renale è compromessa o lei ha bisogno di dialisi.
- se ha mai avuto una reazione allergica a Kengrexal o a uno qualsiasi dei suoi componenti.
- se è affetto da difficoltà respiratorie tipo asma.
- se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri.

Bambini e adolescenti

Kengrexal non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Kengrexal

Può ricevere acido acetilsalicilico (ASA) mentre riceve il trattamento con Kengrexal o con un altro tipo di medicinale antiaggregante (ad es. clopidogrel) prima e dopo il trattamento con Kengrexal.

Informi il medico se sta assumendo altri medicinali che possono aumentare il rischio di effetti indesiderati come sanguinamento, compresi i fluidificanti del sangue (anticoagulanti, ad es. warfarin).

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Kengrexal non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'effetto di Kengrexal scompare rapidamente ed è improbabile che influisca sulla sua capacità di guidare o utilizzare macchinari.

Kengrexal contiene sodio e sorbitolo

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se le è stata diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica, non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, che può causare gravi effetti collaterali.

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Kengrexal

La sua terapia con Kengrexal sarà supervisionata da un medico esperto nel trattamento dei pazienti con malattie cardiache. Il medico deciderà quanto Kengrexal lei dovrà ricevere e preparerà il medicinale.

Kengrexal è somministrato mediante iniezione, seguita da un'infusione (fleboclisi) in una vena. La dose somministrata dipende dal suo peso.

La dose raccomandata è:

- 30 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo mediante iniezione, seguiti immediatamente da
- 4 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo per minuto mediante infusione (fleboclisi) per almeno 2 ore. Il medico deciderà se lei dovrà essere trattato per periodi più lunghi.

Se usa più Kengrexal di quanto deve

Questo medicinale le sarà somministrato da un operatore sanitario. Il medico deciderà come trattarla, compresa l'interruzione del medicinale e il monitoraggio per i segni degli effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si verificano, gli effetti indesiderati possono richiedere l'attenzione del medico.

Dica al medico **immediatamente** se nota uno qualsiasi dei seguenti:

- Sanguinamento da qualsiasi parte del corpo. Il sanguinamento è un effetto indesiderato comune del trattamento con Kengrexal (può interessare fino a 1 persona su 10). Il sanguinamento può essere grave e sono stati segnalati esiti fatali.
- Reazione allergica (eruzione cutanea, prurito, costrizione/gonfiore della gola, gonfiore della lingua o delle labbra, difficoltà di respirazione). La reazione allergica è un effetto indesiderato raro del trattamento con Kengrexal (può interessare fino a 1 persona su 1.000) ma può essere potenzialmente grave.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Lividi minori possono verificarsi in qualsiasi parte del corpo (compresi piccoli lividi rossi sulla cute o nella sede di un'iniezione sottocutanea che provocano gonfiore),
- dispnea (mancanza di respiro),
- sanguinamento con conseguente riduzione del volume del sangue o del numero dei globuli rossi nel sangue,
- perdita di fluido dalle sedi dell'iniezione o del catetere.

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- Sanguinamento con conseguente raccolta di fluido attorno al cuore, sangue nella cavità toracica o sanguinamento dal naso, nell'apparato gastrointestinale, nell'addome, nelle urine o dalle sedi dell'iniezione o del catetere,
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (rilevato mediante esami del sangue), che indica una riduzione della funzione renale,
- variazioni della pressione sanguigna,
- eruzione cutanea, prurito, orticaria,
- ematoma in sede di puntura vasale.

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- Sanguinamento con conseguente bassa conta piastrinica o anemia,
- sanguinamento negli occhi, nel cervello (compreso ictus), nella pelvi e nei polmoni,
- sanguinamento dalla sede di ferite,
- rigonfiamento a palloncino in un'arteria o nella parete del cuore, che coinvolge solo pochi strati delle pareti dei vasi sanguigni,
- gravi reazioni allergiche,
- riduzione della coagulazione del sangue,
- formazione di lividi,

- viso gonfio.

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10.000

- Sanguinamento sotto la pelle o attorno agli occhi,
- infezione delle sedi sanguinanti,
- sanguinamento mestruale abbondante,
- sanguinamento dal pene, dall'orecchio o da tumori cutanei preesistenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kengrexal

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede qualsiasi condizione speciale di conservazione.

Soluzione ricostituita: la polvere deve essere ricostituita immediatamente prima della diluizione e dell'uso. Non refrigerare.

Soluzione diluita: Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione /diluizione precluda il rischio di contaminazione microbiologica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kengrexal

Il principio attivo è cangrelor. Ogni flaconcino contiene 50 mg di cangrelor. Dopo la ricostituzione 1 mL di concentrato contiene 10 mg di cangrelor e dopo la diluizione 1 mL di soluzione contiene 200 microgrammi di cangrelor.

Gli altri componenti sono mannitolo, sorbitolo e sodio idrossido per l'aggiustamento del pH.

Descrizione dell'aspetto di Kengrexal e contenuto della confezione

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile/per infusione in un flaconcino di vetro.

Kengrexal è una polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

Kengrexal è disponibile in confezioni da dieci flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italia

Produttore

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Germania

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

Ferrer Farma, S.A.
Tel: +34 93 600 3700

Polska

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

France

Bioprojet Pharma
+33 (0)1 47 03 66 33

Portugal

Ferrer Portugal, S.A
Tel: +351 214449600

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Kengrexal deve essere somministrato da un medico esperto nella terapia coronarica acuta o nelle procedure coronariche ed è inteso per l'uso specialistico in ospedaliere situazioni acute in ambito ospedaliero.

Posologia

La dose raccomandata di Kengrexal per i pazienti sottoposti a PCI è un bolo endovenoso di 30 microgrammi/kg seguito immediatamente da un'infusione endovenosa di 4 microgrammi/kg/minuto. Il bolo e l'infusione devono essere iniziati prima della procedura e continuati per almeno due ore o per la durata della procedura, a seconda di quale tempo risulti più lungo. A discrezione del medico, l'infusione può essere continuata per una durata totale di quattro ore (vedere paragrafo 5.1).

Per il trattamento cronico, i pazienti devono essere fatti passare alla terapia con gli inibitori del recettore P2Y₁₂ per via orale. Per la transizione, una dose di carico della terapia con gli inibitori del recettore P2Y₁₂ per via orale (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) deve essere somministrata subito dopo l'interruzione dell'infusione di cangrelor. In alternativa, può essere somministrata una dose di carico di prasugrel, ma non di clopidogrel, fino a 30 minuti prima della fine dell'infusione. Può essere somministrata una dose di carico standard di ticagrelor in qualsiasi momento durante l'infusione di cangrelor, vedere paragrafo 4.5.

Istruzioni per la preparazione

Le procedure asettiche devono essere utilizzate per la preparazione di Kengrexal.

Il flaconcino deve essere ricostituito immediatamente prima della diluizione e dell'uso. Ricostituire ciascun flaconcino da 50 mg aggiungendo 5 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Agitare delicatamente con movimento circolare fino a quando tutto il materiale è disciolto. Evitare la miscelazione vigorosa. Lasciare depositare l'eventuale schiuma formatasi. Accertarsi che il contenuto

del flaconcino sia completamente disciolto e che il materiale ricostituito sia una soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

Non usare senza la diluizione. Prima della somministrazione, prelevare da ogni flaconcino 5 ml di soluzione ricostituita e diluirli ulteriormente con 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione iniettabile di glucosio (5%). Miscelare accuratamente la sacca.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di sostanze particellari dopo la ricostituzione.

Kengrexal viene somministrato secondo un regime basato sul peso composto da un bolo endovenoso iniziale seguito da un'infusione endovenosa. Il bolo e l'infusione devono essere somministrati dalla soluzione per l'infusione.

Questa diluizione genera una concentrazione di 200 microgrammi/mL e deve essere sufficiente per almeno due ore di somministrazione come richiesto. Per i pazienti di peso a partire dai 100 kg sono necessarie almeno due sacche.