

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kengrexal 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra kangreloro tetranatrio, atitinkančio 50 mg kangreloro. Ištirpinus, 1 ml koncentrato yra 10 mg kangreloro. Praskiedus, 1 ml tirpalo yra 200 mikrogramų kangreloro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 52,2 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kengrexal, vartojamas kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR), skirtas tromboziniais kardiovaskuliniais reiškiniais mažinti suaugusiems pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga, kuriems atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI), kuriems prieš PVAI procedūrą nebuvo skiriamas geriamasis P2Y12 inhibitorius ir kuriems neįmanoma arba nepageidautina skirti gydymo geriamaisiais P2Y12 inhibitoriais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kengrexal turi skirti gydytojas, turintis ūminių vainikinių arterijų ligų gydymo arba vainikinių arterijų intervencijos procedūrų patirties, šis vaistinis preparatas skirtas specializuotam vartojimui ligoninėse ir greitosios medicinos pagalbos skyriuose.

Dozavimas

Rekomenduojama Kengrexal dozė pacientams, kuriems atliekama PVAI, yra į veną suleidžiama 30 mikrogramų/kg smūginė (ang. *bolus*) dozė, po kurios nedelsiant atliekama 4 mikrogramų/kg/min. infuzija į veną. Suleisti smūginę dozę bei pradėti infuziją reikia prieš procedūrą ir po to tęsti mažiausiai dvi valandas arba visos procedūros metu, priklausomai nuo to, kas trunka ilgiau. Gydytojo nuožiūra infuziją galima tęsti iš viso keturias valandas (žr. 5.1 skyrių).

Taikant ilgalaikį gydymą, pacientų gydymą reikia pakeisti gydymu geriamaisiais P2Y12 inhibitoriais. Keičiant gydymą, reikia skirti įsotinamąjį geriamųjų P2Y12 inhibitorių (klopidogrelį, tikagrelorą arba prasugrelį) dozę iš karto po kangreloro infuzijos nutraukimo. Kitas būdas – galima skirti įsotinamąjį tikagrelorą arba prasugrelį, bet ne klopidogrelį dozę, likus 30 minučių iki infuzijos pabaigos (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas su kitais antikoagulantais

Pacientams, kuriems atliekama PVAI, reikia taikyti standartinę procedūros metu taikomą pagalbinį gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems (≥ 75 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų nepakankamumas, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyriuose).

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Kangreloro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Kengrexal skirtas leisti į veną, tik ištirpinus ir praskiedus.

Kengrexal reikia leisti per intraveninę infuzinę sistemą. Greitai (per < 1 minutę) iš praskiesto maišelio reikia suleisti smūginės (*bolus*) dozės turį į veną švirkščiant ranka arba naudojant švirkštinį siurblį. Prieš pradėdami PVAI, įsitikinkite, kad suleista visa smūginė dozė. Suleidę smūginę dozę, nedelsdami pradėkite infuziją.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Aktyvus kraujavimas arba padidėjusi kraujavimo rizika dėl pablogėjusios hemostazės ir (arba) negrįžtamų krešėjimo sutrikimų arba dėl neseniai atliktos didelės operacijos ar patirtos traumos arba nekontroliuojamos sunkios hipertenzijos.
- Anksčiau patirtas insultas arba praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP).
- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Gydymas Kengrexal gali padidinti kraujavimo riziką.

Atliekant pagrindinius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems atliekama PVAI, vidutinio sunkumo ir lengvi kraujavimo reiškiniai pagal GUSTO (angl. *Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*) skalę dažniau nustatyti kangreloru nei klopidoogreliu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Nors kraujavimas, susijęs su kangreloro vartojimu, dažniausiai pasireiškia arterijos dūrio vietoje, kraujavimas gali atsirasti bet kurioje vietoje. Pasireiškus bet kokiam nepaaiškinamam kraujospūdžio ar hematokrito sumažėjimui, reikia rimtai apsvarstyti kraujavimo reiškinio galimybę ir nutraukti kangreloro vartojimą. Kangrelorą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra ligų būklių, susijusių su padidėjusia kraujavimo rizika. Kangrelorą reikia vartoti atsargiai pacientams, vartojantiems vaistų, kurie gali didinti kraujavimo riziką.

Kangreloro pusinės eliminacijos trukmė yra nuo trijų iki šešių minučių. Trombocitų funkcija atkuriama per 60 minučių nuo infuzijos sustabdymo.

Intrakranijinis kraujavimas

Gydymas Kengrexal gali didinti intrakranijinio kraujavimo riziką. Atliekant pagrindinius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems atliekama PVAI, 30 dienų laikotarpiu nustatyta daugiau intrakranijinio kraujavimo atvejų vartojant kangrelorą (0,07 %) nei klopidoogrelį (0,02 %), iš jų

4 kraujavimo atvejai vartojant kangrelorą ir 1 atvejis vartojant klopido­gre­lį baigėsi mirtimi. Kangrelo­ro negalima vartoti pacientams, kurie anksčiau patyrė insultą ir (arba) PSIP (žr. 4.3 ir 4.8 skyriuose).

Širdies tamponada

Gydymas Kengrexal gali didinti širdies tamponados riziką. Atliekant pagrindinius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems atliekama PVAI, 30 dienų laikotarpiu nustatyta daugiau širdies tamponados atvejų vartojant kangrelorą (0,12 %) nei klopido­gre­lį (0,02 %) (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis inkstų funkcijai

Atliekant pagrindinius klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems atliekama PVAI, po kangrelo­ro vartojimo klinikinių tyrimų metu nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo (0,1 %) ir padidėjusio kreatinino kiekio serume (0,2 %) reiškiniai (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas (kreatinino klirensas 15-30 ml/min.), inkstų funkcijos pablogėjimas dažniau nustatytas kangrelo­ro (3,2 %) nei klopido­gre­lio grupėje (1,4 %). Taip pat vidutinio sunkumo kraujavimas pagal GUSTO skalę dažniau nustatytas kangrelo­ro (6,7 %) nei klopido­gre­lio grupėje (1,4 %). Šiems pacientams kangrelorą reikia vartoti atsargiai.

Padidėjęs jautrumas

Po gydymo Kengrexal gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos. Sunkaus padidėjusio jautrumo atvejai dažniau nustatyti vartojusiems kangrelorą (0,05 %) nei kontrolinėje grupėje (0,007 %). Tarp jų buvo anafilaksinų reakcijų / šoko ir angioedemos atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Disp­nėjos rizika

Gydymas Kengrexal gali didinti disp­nėjos riziką. Atliekant pagrindinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems atliekama PVAI, disp­nėja (įskaitant įtampos disp­nėją) dažniau nustatyta pacientams, gydytiems kangrelo­ru (1,3 %) nei klopido­gre­liu (0,4 %). Didžioji dalis disp­nėjos reiš­ki­nių buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo, vidutinė disp­nėjos trukmė kangrelorą vartojusiems pacientams buvo dvi valandos (žr. 4.8 skyrių).

Fruktozės netoleravimas

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 52,2 mg sorbitolio. Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaisto vartoti negalima, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Geriamieji P2Y12 inhibitoriai (klopido­gre­lis, prasugre­lis, tikagrelo­ras)

Kai klopido­gre­lis vartojamas kangrelo­ro infuzijos metu, numatomas slopinamasis klopido­gre­lio poveikis trombocitams nėra pasiekiamas. Vartojant 600 mg klopido­gre­lio iš karto po kangrelo­ro infuzijos užbaigimo, pasiekiamas numatomas visas farmakodinaminis poveikis. III fazės tyrimų metu, vartojant 600 mg klopido­gre­lio iš karto po kangrelo­ro infuzijos nutraukimo, kliniškai reikšmingo P2Y12 slopinimo nutrūkimo nenustatyta.

Buvo atliktas farmakodinaminės kangreloro ir prasugrelio sąveikos tyrimas, kuris parodė, kad kangrelorą ir prasugrelį galima vartoti vienu metu. Pacientams galima skirti vietoj kangreloro pradėti vartoti prasugrelį, kai prasugrelis vartojamas iš karto po kangreloro infuzijos nutraukimo arba likus ne daugiau kaip vienai valandai iki infuzijos nutraukimo, geriausia – likus 30 minučių iki kangreloro infuzijos pabaigos, siekiant sumažinti trombocitų reaktyvumo atsinaujinimą.

Taip pat buvo atliktas kangreloro ir tikagreloro farmakodinaminės sąveikos tyrimas. Sąveikos įtakos kangrelorui nenustatyta. Pacientams galima skirti vietoj kangreloro pradėti vartoti tikagrelorą nenutrūkstam antitrombocitiniam poveikiui.

Farmakodinaminis poveikis

Kangrelorui būdingas trombocitų aktyvinimo ir agregacijos slopinimas, kurį rodo agregometrija (šviesos perdavimas ir impedansas), diagnostikos gydymo vietoje tyrimai (angl. *point-of care assay*), pvz., VerifyNow P2Y12 tyrimas, VASP-P (ang. *vasodilator-stimulated phosphoprotein-P*) ir tēkmės citometrija.

Pavartojus 30 mikrogramų/kg smūginę dozę, po kurios buvo atliekama 4 mikrogramų/kg/min. infuzija (PVAI dozė), trombocitų slopinimas pasireiškė per dvi minutes. Farmakokinetinis / farmakodinaminis (FK/FD) kangreloro poveikis nuolat išlaikomas visos infuzijos metu.

Nepriklausomai nuo dozės, nutraukus infuziją, kangreloro kiekis kraujyje greitai mažėja ir trombocitų funkcija vėl tampa normali per valandą.

Acetilsalicilo rūgštis, heparinas, nitroglicerinas

Atliekant sąveikos su aspirinu, heparinu ar nitroglicerinu tyrimą, farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos su kangreloru nenustatyta.

Bivalirudinas, mažos molekulinės masės heparinas, fondaparinas ir GP IIb/IIIa inhibitoriai

Klinikinių tyrimų metu kangreloras taip pat buvo vartojamas su bivalirudinu, mažos molekulinės masės heparinu, fondaparinu ir GP IIb/IIIa inhibitoriais (abciksimabu, eptifibatidu, tirofibanu), be aiškaus poveikio kangreloro farmakokinetikai arba farmakodinamikai.

Citochromas P450 (CYP)

Kangreloro metabolizmas nepriklauso nuo CYP, CYP izofermentai nėra slopinami vartojant terapines kangreloro ar pagrindinių jo metabolitų koncentracijas.

Atsparumo krūties vėžiui baltymas (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP)

Vartojant kliniškai reikšmingas koncentracijas, *in vitro* nustatyta, kad metabolitas ARC-69712XX slopina BCRP. Galimas poveikis *in vivo* neištirtas, tačiau kangrelorą vartoti derinyje su BCRP substratu reikia atsargiai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Kengrexal vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Kengrexal nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar Kengrexal išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Vaisingumas

Atliekant tyrimus su gyvūnais, Kengrexal poveikio patelių vaisingumo rodikliams nenustatyta. Nustatytas grįžtamas poveikis Kengrexal gydytų žiurkių patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairovi ir valdyti mechanizmus

Kengrexal gebėjimo vairovi ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos vartojant kangrelorą buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kraujavimas ir dispnėja. Pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga, sunkios su kangreloru susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo sunkus / gyvybei pavojingas kraujavimas ir padidėjęs jautrumas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis visų CHAMPION tyrimų metu surinktais bendrais duomenimis. Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal dažnį ir organų sistemų klasę. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

1 lentelė. Kangreloro nepageidaujamos reakcijos, nustatytos jungtinių CHAMPION tyrimų metu per 48 valandas

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas
Infekcijos ir infestacijos				Hematomos infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)				Odos naviko kraujavimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Anemija, trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Anafilaksinė reakcija (anafilaksinis šokas), padidėjęs jautrumas	
Nervų sistemos sutrikimai			Intrakranijinis kraujavimas ^{d*}	
Akių sutrikimai			Kraujavimas akyje	
Ausų ir labirintų sutrikimai				Kraujavimas iš ausies
Širdies sutrikimai		Širdies tamponada (kraujavimas perikardo ertmėje)		

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas
Kraujagyslių sutrikimai	< 5 cm hematoma, kraujavimas	Nestabili hemodinamika	Kraujavimas iš žaizdų, kraujagyslės pseudoaneurizma	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja (įtampos dispėja)	Epistaksė, hemoptizė	Kraujavimas iš plaučių	
Virškinimo trakto sutrikimai		Retroperitoninis kraujavimas*, peritoninė hematoma, kraujavimas iš virškinimo trakto		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Ekchimozė (petechija, rožinis išbėrimas)	Išbėrimas, niežėjimas, urtikarija ^f	Angioedema	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Kraujavimas iš šlapimo takų ^e , Ūminis inkstų nepakankamumas (inkstų nepakankamumas)		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Kraujavimas iš dubens	Menoragija, kraujavimas iš varpos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Išskyros kraujagyslės dūrio vietoje	Hematoma kraujagyslės dūrio vietoje ^b		
Tyrimai	Sumažėjęs hematokritas Sumažėjęs hemoglobino kiekis**	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Sumažėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs eritrocitų kiekis, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis ^c	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	≥ 5 cm hematoma		Kontūzija	Periorbitalinė hematoma, poodinė hematoma

Lentelėje keli susijusių nepageidaujamų reakcijų terminai sugrupuoti kartu, jie apima toliau nurodytus medicininius terminus:

- kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies, kraujavimas iš burnos, dantenų kraujavimas, kraujavimas iš stemplės, kraujavimas iš dvylikapirštės žarnos opos, hematemėzė, kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies, rektalinis kraujavimas, hemoroidinis kraujavimas, šviežias kraujas išmatose (hematoschezija)
- Kraujavimas vartojimo vietoje, kraujavimas arba hematoma kateterio vietoje, kraujavimas arba hematoma infuzijos vietoje
- Nenormalus krešėjimo laikas, pailgėjęs protrombino laikas

- d. Kraujo išsiliejimas į smegenis, insultas
- e. Hematurija, kraujas šlapime, kraujavimas iš šlaplės
- f. Eritema, eriteminis išbėrimas, niežintis išbėrimas
- * Įskaitant reiškinius, kurie baigėsi mirtimi
- ** Transfuzija buvo nedažna 101 iš 12 565 (0,8 %)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas pagal GUSTO skalę buvo vertinamas atliekant CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM ir PVAI) klinikinius tyrimus. Su vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (angl. *coronary artery bypass grafting*, CABG) nesusijusio kraujavimo analizė pateikiama 2 lentelėje.

Vartojant pacientams, kuriems atliekama PVAI, kangreloras buvo susijęs su dažnesniu lengvu kraujavimu pagal GUSTO skalę, palyginti su klopidoogrelis. Tolesnė lengvo kraujavimo pagal GUSTO skalę analizė parodė, kad didelę dalį lengvo kraujavimo reiškinių sudarė ekchimozė, kraujo sunkimas ir <5 cm hematoma. Transfuzijos ir sunkaus / pavojingo gyvybei kraujavimo pagal GUSTO skalę dažnis buvo panašus. CHAMPION tyrimų jungtinėje saugumo populiacijoje mirtino kraujavimo dažnis per 30 vartojimo dienų buvo mažas ir panašus kangrelorą bei klopidoogrelį vartojusiems pacientams (atitinkamai 8 [0,1 %] ir 9 [0,1 %]).

Santykinės kraujavimo rizikos vartojant kangrelorą nepakeitė joks pradinis demografinis veiksnys.

2 lentelė. Su CABG nesusijęs kraujavimas

Kraujavimas pagal GUSTO skalę, n (%)		
Jungtiniai CHAMPION duomenys	Kangreloras (N = 12 565)	Klopidoogrelis (N = 12 542)
Bet koks kraujavimas pagal GUSTO skalę	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Sunkus / pavojingas gyvybei	28 (0,2)	23 (0,2)
Vidutinio sunkumo	76 (0,6)	56 (0,4)
Lengvas ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Lengvas be ekchimozės, prasisunkimas ir < 5 cm hematoma	707 (5,6)	515 (4,1)
Pacientai, kuriems atliekama transfuzija	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangreloras (N = 5 529)	Klopidoogrelis (N = 5 527)
Bet koks kraujavimas pagal GUSTO skalę	178 (3,2)	107 (1,9)
Sunkus / pavojingas gyvybei	9 (0,2)	6 (0,1)
Vidutinio sunkumo	22 (0,4)	13 (0,2)
Lengvas ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Lengvas be ekchimozės, prasisunkimas ir < 5 cm hematoma	98 (1,8)	51 (0,9)
Pacientai, kuriems atliekama transfuzija	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija; GUSTO: visuotinai taikomi gydymo būdai vainikinių arterijų užsikimšimo atveju.

^a CHAMPION jungtinėje analizėje lengvas kraujavimas pagal GUSTO skalę buvo apibrėžiamas kaip kitas kraujavimas, nereikalaujantis kraujo transfuzijos arba nepažeidžiantis hemodinamikos.

^b CHAMPION PHOENIX tyrime lengvas kraujavimas pagal GUSTO skalę buvo apibrėžiamas kaip kitas kraujavimas, reikalaujantis intervencijos, bet nereikalaujantis kraujo perpylimo arba nepažeidžiantis hemodinamikos.

Pranešimas apie įtariamus nepageidaujamus reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamus nepageidaujamus reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamus nepageidaujamus reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams buvo skiriama ne daugiau kaip du kartus siūlomą paros dozę viršijanti dozė. Klinikinių tyrimų metu didžiausias netyčinis perdozavimas 10 kartų (smūginė dozė) arba 3,5 karto viršijo paprastai skiriamą infuzijos dozę, kraujavimas buvo dažniausiai nustatytas nepageidaujamas reiškinys.

Kraujavimas yra labiausiai tikėtinas farmakologinis perdozavimo poveikis. Jei pasireiškė kraujavimas, reikia taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones, tarp kurių gali būti vaistinio preparato vartojimo nutraukimas, kad būtų atkurta trombocitų funkcija.

Priešnuodžio Kengrexal nėra, tačiau farmakokinetinė Kengrexal pusinės eliminacijos trukmė yra nuo trijų iki šešių minučių. Trombocitų funkcija atkurama per 60 minučių nuo infuzijos sustabdymo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC25.

Veikimo mechanizmas

Kengrexal sudėtyje yra kangreloro, tiesioginio P2Y₁₂ trombocitų receptorių antagonisto, kuris blokuoja adenosino difosfato (ADF) skatinamą trombocitų aktyvinimą ir agregaciją *in vitro* bei *ex vivo*. Kangreloras selektyviai ir grįžtamai jungiasi prie P2Y₁₂ receptoriaus ir taip užkerta kelią tolesniems signalams ir trombocitų aktyvinimui.

Farmakodinaminis poveikis

Kangrelorui būdingas trombocitų aktyvinimo ir agregacijos slopinimas, kurį rodo agregometrija (šviesos perdavimas ir impedansas), diagnostikos gydymo vietoje tyrimai (angl. *point-of care assay*), pvz., *VerifyNow* P2Y₁₂ tyrimas, VASP-P ir tėkmės citometrija. P2Y₁₂ slopinimas pasireiškia greitai po kangreloro pavartojimo.

Pavartojus 30 mikrogramų/kg smūginę dozę, po kurios buvo atliekama 4 mikrogramų/kg/min. infuzija, trombocitų slopinimas pasireiškė per dvi minutes. Farmakokinetinis / farmakodinaminis (FK/FD) kangreloro poveikis nuolat išlaikomas visos infuzijos metu.

Nepriklausomai nuo dozės, nutraukus infuziją, kangreloro kiekis kraujyje greitai mažėja ir trombocitų funkcija vėl tampa normali per valandą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pirminiai klinikiniai duomenys apie kangreloro veiksmingumą gauti atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai aklą CHAMPION PHOENIX tyrimą, kurio metu buvo lyginamas kangreloras (n = 5 472) su klopido greliu (n = 5 470), abu skiriami kartu su aspirinu ir kitu standartiniu gydymu, įskaitant nefrakcionuotą hepariną (78 %), bivalirudiną (23 %), mažos molekulinės masės hepariną (MMMh) (14 %) arba fondaparinuxą (2,7 %). Vidutinė kangreloro infuzijos trukmė buvo 129 minutės. GPIIb/IIIa inhibitorių buvo leidžiama vartoti tik skubios pagalbos atvejais, šių vaistinių preparatų vartojo 2,9 % pacientų. Buvo įtraukti pacientai, sergantys vainikinių arterijų ateroskleroze, kuriems buvo reikalinga PVAI stabiliajai krūtinės anginai (58 %), ūminiam vainikinių arterijų sindromui be ST segmento pakilimo (angl. *Non-ST-segment elevation Acute coronary syndrome*, NSTEMI) (26 %) arba miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (angl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI) (16 %) gydyti.

Šiuos klinikinius saugumo duomenis taip pat patvirtino CHAMPION tyrimo jungtinės populiacijos, kurią sudarė daugiau nei 25 000 pacientų, kuriems atliekama PVAI, duomenys.

CHAMPION PHOENIX tyrimo metu kangreloras reikšmingai sumažino (santykinės rizikos sumažėjimas 22 %, absoliučiosios rizikos sumažėjimas 1,2 %) pirminės sudėtinės mirtingumo dėl visų priežasčių vertinamosios baigties, MI, IPR ir ST rodiklius, palyginti su klopidoireliu, praėjus 48 valandoms (3 lentelė).

3 lentelė. Trombozės reiškiniai praėjus 48 valandoms CHAMPION PHOENIX tyrimo metu (mITT populiacija)

	Kangreloras, plg. su klopidoireliu			
n (%)	Kangreloras (N = 5 470)	Klopidoirelis (N = 5 469)	ŠS (95 % PI)	p vertė
Pirminė vertinamoji baigtis Mirtis/MI/IPR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis				
Stento trombozė	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Mirtis	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
IPR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45, 1,20)	0,217

^a Pirminė vertinamoji baigtis, nustatyta taikant logistinę regresiją, pakoreguotą išotinamajai dozei ir pagal paciento būklę. Antrinių vertinamųjų baigčių p vertės paremtos Chi kvadrato kriterijumi. ŠS = šansų santykis; PI = pasikliautinis intervalas; IPR = išemija paremta revaskuliarizacija; MI = miokardo infarktas; mITT = modifikuota ketinama gydyti (angl. *modified intent-to-treat*); ST = stento trombozė.

Reikšmingas mirties / MI / IPR / ST ir ST rodiklių, nustatytų kangreloro grupėje praėjus 48 valandoms, sumažėjimas išliko ir po 30 dienų (4 lentelė).

4 lentelė. Trombozės reiškiniai praėjus 30 dienų CHAMPION PHOENIX tyrimo metu (mITT populiacija)

	Kangreloras, plg. su klopidoireliu			
n (%)	Kangreloras (N = 5 462)	Klopidoirelis (N = 5 457)	ŠS (95 % PI)	p vertė ^a
Pirminė vertinamoji baigtis Mirtis/MI/IPR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis				
Stento trombozė	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Mirtis	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
IPR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59, 1,21)	0,360

^a p vertės paremtos Chi kvadrato kriterijumi. ŠS = šansų santykis; PI = pasikliautinis intervalas; IPR = išemija paremta revaskuliarizacija; MI = miokardo infarktas; mITT = modifikuota ketinama gydyti (angl. *modified intent-to-treat*); ST = stento trombozė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Kengrexal tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis nelokalizotos embolijos ir trombozės profilaktikai ir trombozei gydyti pacientams vaikams, kuriems atliekamos diagnostinės ir (arba) terapinės perkutaninės kraujagyslių procedūros. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Atliekant perspektyvinį, atvirąjį, vienos grupės, daugiacentrį, I fazės tyrimą kangreloras vertintas skiriant 0,5 ir 0,25 mikrogramo/kg/min. dozes 15 naujagimių, kurių amžius buvo ≤ 28 dienos ir kurie sirgo įgimta širdies liga, kuriai palengvinti reikėjo sudaryti sisteminės arterijos ir plautinės arterijos šuntą, dešiniojo skilvelio ir plautinės arterijos šuntą arba įvesti arterinio latako stentą (žr. 4.2 skyrių). Trombocitų agregacijos slopinimas vertintas šviesos perdavimo agregometrijos (angl. *light transmission aggregometry*, LTA) būdu nustatant atsaką į aktyvinimą 20 ir 5 μM ADF. Didžiausios agregacijos % slopinimas 45 minutes atliekant kangreloro infuziją ir tiriamųjų, kuriems pasiekta $>90\%$ didžiausios trombocitų agregacijos slopinimo, skaičius apibendrinami lentelėje toliau.

	0,5 mikrogramo/kg/min. kangreloro N = 8		0,25 mikrogramo/kg/min. kangreloro N = 7	
LTA metodas	naudojant 20 μM ADF	naudojant 5 μM ADF	naudojant 20 μM ADF	naudojant 5 μM ADF
N	6	5	7	5
Didžiausios agregacijos % slopinimas 45 minutes atliekant infuziją; vidurkis (SN) mediana (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)
Tiriamieji, kuriems pasiekta $>90\%$ didžiausios trombocitų agregacijos slopinimo; n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Kangrelor biologinis prieinamumas yra visiškas ir nedelsiamas. Suleidus į veną smūginę dozę ir po to atlikus infuziją, kangreloras greitai pasiskirsto ir pasiekia C_{max} per dvi minutes. Nuolatinės 4 mikrogramų/kg/min. infuzijos į veną metu pusiausvyrinė kangreloro koncentracija yra 488 ng/ml.

Pasiskirstymas

Kangreloro pasiskirstymo tūris yra 3,9 l. 97-98 % kangreloro būna prisijungę prie žmogaus plazmos baltymų.

Biotransformacija

Vykstant defosforilinimui, kangreloras plazmoje greitai padaromas neaktyviu ir susidaro jo pirminis metabolitas, nukleozidas. Kangreloro metabolizmas nepriklauso nuo organų funkcijos ir nepasireiškia sąveika su kitais vaistais, metabolizuojamais kepenų fermentų.

Eliminacija

Kengrexal pusinės eliminacijos trukmė yra nuo trijų iki šešių minučių, nepriklausomai nuo dozės. Sveikiems savanoriams vyrams atlikus 2 mikrogramų/kg/min. [³H] kangreloro infuziją į veną, aptikta 93 % viso radioaktyvumo. 58 % aptiktos medžiagos rasta šlapime, likę 35 % medžiagos aptikta išmatose, tikriausiai po išsiskyrimo su tulžimi. Pradinis išsiskyrimas buvo greitas: maždaug 50 % skirto radioaktyvumo aptikta per pirmąsias 24 valandas, 75 % aptikta praėjus iki 48 valandoms. Vidutinis klirensas buvo maždaug 43,2 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Buvo ištirtos kangreloro farmakokinetikos savybės, pacientams ir sveikiems savanoriams nustatytas tiesinis pobūdis.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Ypatingos populiacijos

Kangreloro farmakokinetikai lytis, amžius arba inkstų ar kepenų būklė įtakos neturėjo. Šioms populiacijoms dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Kangreloro infuzija tirta su naujagimiais (kurių amžius buvo nuo gimimo iki 28 parų) skiriant 0,25 ir 0,5 mikrogramų/kg/min. dozes. Didžiausia koncentracija buvo atitinkamai 19 ng/ml ir 60 ng/ml, ji nustatyta praėjus maždaug 45 minutėms nuo infuzijos pradžios. Naujagimių organizme kangreloras greitai metabolizuojamas į jo pirminį metabolitą AR-C69712XX. Praėjus 5-10 minučių nuo infuzijos pradžios nustatytas labai mažas kangreloro kiekis arba jo neaptinkta ir nustatytas santykinai didelis pirminio metabolito kiekis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, mutageniškumo ir galimo klastogeninio poveikio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Pirminis nepageidaujamas kangreloro poveikis žiurkėms ir šunims pasireiškė viršutiniuose šlapimo takuose, tai buvo inkstų kanalėlių, inksto geldelės ir šlapimtakio pažeidimas. Anatominiai pokyčiai koreliavo su padidėjusiu kreatinino ir šlapalo kiekiu plazmoje bei padidėjusiu albumino ir kraujo ląstelių kiekiu šlapime. Atliekant tiriamąjį tyrimą su žiurkėmis, nutraukus vaistinio preparato davimą, šlapimo takų pažeidimas buvo grįžtamas.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkėms kangreloras sąlygojo su doze susijusį sulėtėjusį vaisiaus augimą, kuriam buvo būdingi dažnesni nevisiško sukaulėjimo ir nesukaulejusių užpakalinių kojų padikaulių atvejai. Triušiams, duodant didesnes dozes, kangreloras buvo susijęs su dažnesniais persileidimo ir vaisiaus žūties gimdoje, taip pat sulėtėjusio vaisiaus augimo atvejais, tai galėjo būti dėl toksinio poveikio patelei. Žiurkių ar triušių reprodukcijos tyrimų metu kangreloras apsigimimų nesukėlė.

Vaisingumo sutrikimas

Žiurkių patinų vaisingumo tyrimo metu, duodant kangreloro dozes, atitinkančias žmogui skiriamas dozes, -1,8 karto didesnes nei skiriant rekomenduojamą PVAI dozę, nustatytas poveikis vaisingumui, gebėjimui apvaisinti patelę (-es), spermos morfologijai ir spermos judrumui. Šis poveikis nebuvo aiškus duodant mažesnes dozes ir, nutraukus vaisto davimą, buvo grįžtamas. Šiame tyrime spermos analizė buvo atliekama po 8 savaičių nuolatinio gydymo.

Patelių vaisingumo jokia dozė neveikė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Sorbitolis
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Miltelius reikia ištirpinti prieš pat skiedžiant ir vartojant. Negalima laikyti šaldytuve. Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent buvo ruošama/skiedžiama taip, kad užteršimo mikroorganizmais rizikos nėra. Jei vaistinis preparatas nėra nedelsiant vartojamas, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai 10 ml stikliniuose flakonuose (1 tipo), užkimštuose *Flurotec* plėvele dengtu butilo kaučiuko kamščiu ir apgaubtuose gofruotu aliumininio gaubteliu.

Kengrexal tiekiamas 10 flakonų pakuotėse.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo instrukcija

Kengrexal reikia ruošti laikantis aseptinių procedūrų.

Flakono turinį reikia paruošti prieš pat skiedžiant ir vartojant. Ištirpinkite viename flakone esančius 50 mg miltelių įpildami 5 ml sterilaus injekcinio vandens. Nesmarkiai pasukiokite, kol visa medžiaga ištirps. Nemašykite stipriai. Palaukite, kol nusės putos. Įsitikinkite, kad visas flakono turinys visiškai ištirpo ir paruošta medžiaga yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas.

Nevartokite nepraskiedę. Prieš vartojant reikia įtraukti iš kiekvieno flakono 5 ml paruošto tirpalo ir dar praskiesti 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba gliukozės (5 %) injekcinio tirpalo. Gerai sumaišykite maišelio turinį.

Paruoštą vaistinį preparatą reikia apžiūrėti patikrinant, ar jame nėra kietųjų dalelių.

Kengrexal vartojamas taikant svoriu paremtą gydymo režimą, kurį sudaro pradinė į veną suleidžiama boliusinė dozė ir po jos atliekama infuzija į veną. Boliusinę dozę ir infuziją reikia atlikti naudojant infuzinį tirpalą.

Taip praskiesto tirpalo koncentracija bus 200 mikrogramų/ml, jo turi užtekti mažiausiai dviems vartojimo valandoms, kaip reikalaujama. Pacientams, kurie sveria 100 kg ir daugiau, reikės mažiausiai dviejų maišelių.

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/994/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. kovo 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. Gruodžio 16 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kengrexal 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui
kangreloras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra kangreloro tetranatrio, atitinkančio 50 mg kangreloro.
Ištirpinus, 1 ml yra 10 mg kangreloro.
Praskiedus, 1 ml yra 200 mikrogramų kangreloro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis
Sorbitolis
Natrio hidroksidas

4. FARMACINĖ forma ir KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Miltelius reikia ištirpinti prieš pat skiedžiant ir vartojant. Negalima laikyti šaldytuve. Jei vaistas nėra nedelsiant vartojamas, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/994/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-ai)**

Kengrexal 50 mg milteliai koncentratui
kangreloras
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kengrexal 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui kangreloras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kengrexal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kengrexal
3. Kaip vartoti Kengrexal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kengrexal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kengrexal ir kam jis vartojamas

Kengrexal yra trombocitų funkciją slopinantis (antitrombocitinis) vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos kangreloro.

Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios gali sulipti viena su kita ir padėti kraujui krešėti. Kartais gali susidaryti krešulių pažeistoje kraujagyslėje, pvz., širdies arterijoje. Tai gali būti labai pavojinga, nes krešulys gali sutrikdyti aprūpinimą krauju (trombozės reiškinys) ir sukelti širdies priepuolį (miokardo infarktą).

Kengrexal mažina trombocitų sulipimą ir taip mažina kraujo krešulių susidarymo riziką.

Jums skyrė vartoti Kengrexal, nes Jums užsikimšo širdies kraujagyslės (vainikinių arterijų liga) ir Jums reikalinga procedūra (vadinama perkutane vainikinių arterijų intervencija – PVAI) šiam užsikimšimui pašalinti. Šios procedūros metu Jums į kraujagyslę gali būti įtaisytas stentas, kad padėtų išlaikyti kraujagyslės praeinamumą. Vartojant Kengrexal, sumažėja rizika, kad dėl šios procedūros susidarys krešulys ir vėl užkimš kraujagysles.

Kengrexal skirtas vartoti tik suaugusiems.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kengrexal

Kengrexal vartoti negalima:

- jeigu yra alergija kangrelorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra sveikatos būklė, dėl kurios dabar yra kraujavimas, pavyzdžiui, kraujavimas iš skrandžio ar žarnų arba jeigu yra būklė, dėl kurios esate labiau linkę į nekontroliuojamą kraujavimą (sutrikusi hemostazė arba negrįžtami krešėjimo sutrikimai);
- jeigu Jums neseniai atlikta didelė operacija arba patyrėte bet kokią sunkią fizinę traumą, pvz., kaulų lūžį arba avariją kelyje;
- jeigu Jums yra nekontroliuojamas labai aukštas kraujospūdis;
- jeigu Jums kada nors yra buvęs insultas arba mikroinsultas (dar vadinamas praeinančiuoju smegenų išemijos priepuoliu (PSIP)), kurį sukėlė laikinai nutrūkęs kraujo tiekimas į smegenis.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Kengrexal, jeigu:

- Jums yra arba manote, kad galbūt yra padidėjusi kraujavimo rizika. Pavyzdžiui, jeigu Jums yra sveikatos būklė, veikianti kraujo krešėjimą, arba kita sveikatos būklė, kuri gali didinti kraujavimo riziką, pvz., neseniai buvęs sunkus sužalojimas, neseniai atlikta operacija, anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis arba neseniai buvęs kraujavimas iš skrandžio ar žarnos;
- Jums yra sutrikusi inkstų veikla arba reikalinga dializė;
- Jums kada nors yra pasireiškusi alerginė reakcija į Kengrexal arba bet kurią sudedamąją jo dalį;
- Jums yra pasunkėjęs kvėpavimas, pvz., astma;
- Gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių.

Vaikams ir paaugliams

Kengrexal nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Kengrexal

Jums gali būti skiriama acetilsalicilo rūgštis (ASR) gydymo Kengrexal metu arba kito tipo trombocitų funkciją slopinantis vaistas (pvz., klopidoogrelis) prieš gydymą Kengrexal ir po gydymo.

Jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali didinti šalutinio poveikio, pvz., kraujavimo, riziką, įskaitant kraują skystinančius vaistus (antikoaguliantus, pvz., varfariną), apie tai pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Kengrexal nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kengrexal poveikis greitai praeina ir gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus veikti neturėtų.

Kengrexal sudėtyje yra natrio ir sorbitolio

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį. Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums yra IFN.

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kengrexal

Gydymą Kengrexal turi prižiūrėti gydytojas, turintis širdies ligą sergančių pacientų priežiūros patirties. Gydytojas nuspręs, kiek Kengrexal Jums reikia vartoti ir paruos Jums vaistą.

Kengrexal skirtas injekcijai, po to atliekant infuziją (lašeline), į veną. Skiriama dozė priklauso nuo Jūsų svorio.

Rekomenduojama dozė yra:

- 30 mikrogramų vienam kilogramui kūno svorio injekcija, po kurios nedelsiant suleidžiama
- 4 mikrogramai kilogramui kūno svorio per minutę darant infuziją (lašelinę), trunkančią mažiausiai 2 valandas. Gydytojas nuspręs, ar Jus reikia gydyti ilgesnius laikotarpius.

Ką daryti pavartojus per didelę Kengrexal dozę?

Šį vaistą Jums skirs sveikatos priežiūros specialistas. Gydytojas nuspręs, kaip Jus gydyti, taip pat, ar reikia nutraukti vaisto vartojimą ir stebės, ar nėra šalutinio poveikio požymių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasireiškus šalutiniam poveikiui, Jums gali būti reikalinga medicininė pagalba.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė bet kuri iš šių būklių:

- Kraujavimas iš bet kurios kūno vietos. Kraujavimas yra dažnas šalutinis gydymo Kengrexal poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių). Kraujavimas gali būti sunkus, kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.
- Alerginė reakcija (išbėrimas, niežėjimas, gerklės veržimas / patinimas, liežuvio ar lūpų patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas). Alerginė reakcija yra retas šalutinis gydymo Kengrexal poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), tačiau jis gali būti sunkus.

Dažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių

- Bet kurioje kūno vietoje gali atsirasti nedidelė kraujosruva (įskaitant mažas raudonas kraujosruvas ant odos arba injekcijos vietoje po oda, sukeliančias patinimą);
- dispnėja (dusulys);
- kraujavimas, dėl kurio sumažėja kraujo tūris arba raudonųjų kraujo ląstelių kiekis;
- skysčio sunkimasis iš injekcijos ar kateterio įvedimo vietų.

Nedažnas šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių

- Kraujavimas, dėl kurio atsiranda skystis aplink širdį, kraujas krūtinės ertmėje arba kraujavimas iš nosies, virškinimo trakto, pilve arba kraujas šlapime arba iš injekcijos ar kateterio įvedimo vietų;
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (nustatomas kraujo tyrimais), kuris rodo susilpnėjusią inkstų funkciją;
- svyruoja kraujospūdis;
- išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė;
- hematoma (kraujosruva) kraujagyslės dūrio vietoje.

Retas šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių

- Kraujavimas, dėl kurio sumažėja trombocitų kiekis arba pasireiškia mažakraujystė;
- kraujavimas akyje, smegenyse (įskaitant insultą), dubens srityje ir plaučiuose;
- kraujavimas iš žaizdų vietų;
- baliono formos patinimas arterijoje arba širdies sienelėje, kuris apima tik kelis kraujagyslių sienelių sluoksnius;
- sunkios alerginės reakcijos;
- sumažėjęs kraujo krešėjimas;
- kraujosruvos;
- patinęs veidas.

Labai retas šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių

- Kraujavimas po oda arba aplink akį;
- kraujavimo vietų infekcija;
- gausus menstruacinis kraujavimas;
- kraujavimas iš varpos, ausies arba jau esančių odos navikų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui.

Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kengrexal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruoštas tirpalas: miltelius reikia paruošti prieš pat skiedžiant ir vartojant. Negalima laikyti šaldytuve.

Praskiestas tirpalas: Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent buvo ruošama/skiedžiama taip, kad užteršimo mikroorganizmais rizikos nėra. Jei vaistas nėra nedelsiant vartojamas, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kengrexal sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kangreloras. Kiekviename flakone yra 50 mg kangreloro. Ištirpinus, 1 ml koncentrato yra 10 mg kangreloro; praskiedus, 1 ml tirpalo yra 200 mikrogramų kangreloro. Pagalbinės medžiagos yra manitolis, sorbitolis ir natrio hidroksidas, skirtas pH reguliuoti.

Kengrexal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui stikliniame flakone.

Kengrexal yra balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

Kengrexal tiekiamas 10 flakonų pakuotėse.

Registruotojas

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italija

Gamintojas

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Vokietija

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Airija

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

via San Leonardo, 96

43122 Parma,

Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kengrexal turi skirti gydytojas, turintis ūminių vainikinių arterijų ligų gydymo arba vainikinių arterijų intervencijos procedūrų patirties, šis preparatas skirtas specializuotam vartojimui ligoninėse ir greitosios medicinos pagalbos skyriuose.

Dozavimas

Rekomenduojama Kengrexal dozė pacientams, kuriems atliekama PVAI, yra į veną suleidžiama 30 mikrogramų/kg boliusinė dozė, po kurios nedelsiant daroma 4 mikrogramų/kg/min. infuzija į veną. Reikia suleisti boliusinę dozę bei atlikti infuziją prieš procedūrą ir po to tęsti mažiausiai dvi valandas arba visos procedūros metu, priklausomai nuo to, kas trunka ilgiau. Gydytojo nuožiūra infuziją galima tęsti iš viso keturias valandas (žr. 5.1 skyrių).

Taikant ilgalaikį gydymą, pacientų gydymą reikia pakeisti gydymu geriamaisiais P2Y12. Keičiant gydymą, reikia skirti įsotinamąją geriamųjų P2Y12 (klopidogrelį, tikagrelorą arba prasugrelį) dozę iš karto po kangrelorą infuzijos nutraukimo. Kitas būdas – galima skirti įsotinamąją tikagrelorą arba prasugrelį, bet ne klopidogrelį dozę, likus 30 minučių iki infuzijos pabaigos (žr. 4.5 skyrių).

Ruošimo instrukcija

Kengrexal reikia ruošti laikantis aseptinių procedūrų.

Flakono turinį reikia paruošti prieš pat skiedžiant ir vartojant. Ištirpinkite viename flakone esančius 50 mg miltelių įpildami 5 ml sterilaus injekcinio vandens. Nesmarkiai pasukiokite, kol visa medžiaga ištirps. Nemašykite stipriai. Palaukite, kol nusės putos. Įsitikinkite, kad visas flakono turinys visiškai ištirpo ir paruošta medžiaga yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas.

Nevartokite nepraskiedę. Prieš vartojant reikia įtraukti iš kiekvieno flakono 5 ml paruošto tirpalo ir dar praskiesti 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba gliukozės (5 %) injekcinio tirpalo. Gerai sumaišykite maišelio turinį.

Paruoštą vaistinį preparatą reikia apžiūrėti patikrinant, ar jame nėra kietųjų dalelių.

Kengrexal vartojamas taikant svoriu paremtą gydymo režimą, kurį sudaro pradinė į veną suleidžiama boliusinė dozė ir po jos atliekama infuzija į veną. Boliusinę dozę ir infuziją reikia atlikti naudojant infuzinį tirpalą.

Taip praskiesto tirpalo koncentracija bus 200 mikrogramų/ml, jo turi užtekti mažiausiai dviems vartojimo valandoms, kaip reikalaujama. Pacientams, kurie sveria 100 kg ir daugiau, reikės mažiausiai dviejų maišelių.