

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kengrexal 50 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur kangrelora tetranātrija sāli, kas atbilst 50 mg kangrelora (*cangrelorum*). Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 10 mg kangrelora. Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 200 mikrogramus kangrelora.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 52,2 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju/infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kengrexal, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir paredzēts trombotisku kardiovaskulāru notikumu mazināšanai pieaugušiem pacientiem ar koronāro artēriju slimību, veicot perkutānu koronāro intervenci (PKI), ja pirms PKI procedūras nav lietots perorālais P2Y12 inhibitors un perorālā P2Y12 inhibitoru terapija nav iespējama vai vēlama.

4.2. Devas un lietošanas veids

Kengrexal ievadīšana jāveic ārstam ar pieredzi akūtu koronāru sindromu ārstēšanā vai koronārās intervences procedūru veikšanā, un tas ir paredzēts akūtai ārstēšanai slimnīcas apstākļos.

Devas

Ieteicamā Kengrexal deva pacientiem, veicot PKI, ir 30 mikrogrami/kg intravenozi bolus injekcijas veidā, kurai nekavējoties seko intravenoza infūzija ar 4 mikrogramiem/kg/min. Bolus injekcija un infūzija jāuzsāk pirms procedūras un jāturpina vismaz divas stundas vai visas procedūras garumā atkarībā no tā, kas notiek ilgāk. Pēc ārsta ieskatiem infūziju var turpināt kopumā četras stundas, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Pastāvīgai ārstēšanai pacientiem jāpāriet uz perorālo P2Y12 inhibitoru terapiju. Pārejot perorālā P2Y12 inhibitora (klopidogrels, tikagrelors vai prasugrels) terapijas piesātinošā deva lietojama uzreiz pēc kangrelora infūzijas pārtraukšanas. Alternatīvi, 30 minūtes pirms infūzijas beigām var lietot tikagrelora vai prasugrela piesātināmo devu, bet ne klopidogrela devu, skatīt 4.5. apakšpunktu.

Lietošana kopā ar citiem antikoagulantiem

Pacientiem, kuriem veic PKI, jāpiemēro standarta procedūras papildinošā terapija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem (≥ 75 gadi) pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Kangrelora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Kengrexal ir paredzēts intravenozai lietošanai, tikai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Kengrexal jāievada caur intravenozo līniju. Bolus tilpums jāievada ātri (<1 minūtes laikā) no atšķaidījuma maisa manuāli intravenozi strūklā vai ar sūkņa palīdzību. Pirms PKI uzsākšanas pārliecinieties, ka bolus injekcija ir pilnībā ievadīta. Pēc bolus injekcijas nekavējoties sāciet infūziju.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Aktīva asiņošana vai paaugstināts asiņošanas risks hemostāzes traucējumu un/vai neatgriezenisku koagulācijas traucējumu dēļ, nesenas nozīmīgas operācijas/traumas vai nekontrolētas smagas hipertensijas dēļ.
- Insults vai pārejoša išēmiska lēkme (PIL) anamnēzē.
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

Ārstēšana ar Kengrexal var paaugstināt asiņošanas risku.

Pivotālajos pētījumos pacientiem ar PKI vidēji smagu un vieglu asiņošanu pēc GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*) kritērijiem biežāk vēroja pacientiem, kuri lietoja kangreloru, nevis klopidoģrelu, skatīt 4.8. apakšpunktu.

Lai gan vairumā gadījumu ar kangrelora lietošanu saistīto asiņošanu novēro artērijas punkcijas vietā, asiņošana var sākties jebkurā vietā. Jebkuras neizskaidrojamas asinsspiediena vai hematokrīta līmeņa samazināšanās gadījumā nopietni jāapsver asiņošanas iespēja un kangrelora lietošanas pārtraukšana. Pacientiem ar slimībām, kas paaugstina asiņošanas risku, kangrelors jālieto piesardzīgi. Lietojot zāles, kas var paaugstināt asiņošanas risku, kangrelors jālieto piesardzīgi.

Kangrelora eliminācijas pusperiods ir trīs līdz sešas minūtes. Trombocītu funkcija atjaunojas 60 minūšu laikā pēc infūzijas pārtraukšanas.

Intrakraniāla asiņošana

Ārstēšana ar Kengrexal var paaugstināt intrakraniālas asiņošanas risku. Pivotālajos pētījumos pacientiem ar PKI kangrelora grupā intrakraniālu asiņošanu 30 dienu laikā novēroja biežāk (0,07%) nekā klopidoģrela grupā (0,02%), no tiem 4 asiņošanas gadījumi kangrelora lietotājiem, bet 1 asiņošanas gadījums klopidoģrela lietotājiem bija ar letālu iznākumu. Kangrelora lietošana ir kontrindicēta, ja anamnēzē ir insults/TIL (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Sirds tamponāde

Ārstēšana ar Kengrexal var paaugstināt sirds tamponādes risku. Pivotalajos pētījumos pacientiem ar PKI kangrelora grupā sirds tamponādi 30 dienu laikā novēroja biežāk (0,12%) nekā klopidoģrela grupā (0,02%) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz nieru darbību

Pivotalajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar PKI, pēc kangrelora lietošanas tika ziņots par akūtu nieru mazspēju (0,1%), nieru mazspēju (0,1%) un paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā (0,2%) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15-30 ml/min) kangrelora grupā novēroja izteiktāku nieru darbības pasliktināšanos (3,2%) salīdzinājumā ar klopidoģrela grupu (1,4%). Turklāt, atbilstoši GUSTO kritērijiem, biežāk ziņots par vidēji smagiem asiņošanas gadījumiem kangrelora grupā (6,7%) salīdzinājumā ar klopidoģrela grupu (1,4%). Šiem pacientiem kangrelors jālieto piesardzīgi.

Paaugstināta jutība

Pēc Kengrexal lietošanas iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas. Kangrelora grupā par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām ziņoja biežāk (0,05%) nekā kontroles grupā (0,007%). Tās ietvēra anafilaktiskās reakcijas/šoku un angioedēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dispnojas risks

Kengrexal lietošana var paaugstināt dispnojas risku. Pivotalajos pētījumos pacientiem ar PKI dispnoju (ieskaitot dispnoju pie fiziskas slodzes) biežāk vēroja kangrelora grupā (1,3%) nekā klopidoģrela grupā (0,4%). Vairumā gadījumu dispnoja bija viegla vai vidēji smaga, un vidējais dispnojas ilgums saistībā ar kangrelora lietošanu bija divas stundas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fruktozes nepanesība

Šīs zāles satur 52,2 mg sorbīta katrā flakonā. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Perorālie P2Y₁₂ līdzekļi (klopidoģrels, prasugrels, tikagrelors)

Lietojot klopidoģrelu kangrelora infūzijas laikā, klopidoģrela paredzamā nomācošā ietekme uz trombocītiem netiek sasniegta. Klopidoģrela lietošana 600 mg devā tūlīt pēc kangrelora infūzijas pārtraukšanas nodrošina pilnu paredzamo farmakodinamisko iedarbību. III fāzes pētījumos, lietojot 600 mg klopidoģrela tūlīt pēc kangrelora infūzijas pārtraukšanas, netika novērota klīniski nozīmīga P2Y₁₂ inhibīcijas pārtraukšana.

Farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumā ar kangreloru un prasugrelu tika konstatēts, ka šīs zāles var lietot vienlaicīgi. Pacienti var pāriet no kangrelora lietošanas uz prasugrela lietošanu, lietojot prasugrelu tūlīt pēc kangrelora infūzijas pārtraukšanas vai līdz vienai stundai pirms infūzijas beigām, optimāli 30 minūtes pirms kangrelora infūzijas beigām, lai ierobežotu trombocītu reaktivitātes atjaunošanos.

Veikts arī farmakodinamiskās mijiedarbības pētījums par kangreloru un tikagreloru. Netika novērota mijiedarbības ietekme uz kangreloru. Pacienti var pāriet no kangrelora lietošanas uz tikagrelora lietošanu bez ietekmes uz antitrombotisko iedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kangrelora izraisīto trombocītu aktivācijas un agregācijas inhibīciju apstiprina agregometrija (gaismas transmisijas un impedances), pie pacienta veicamie testi, piemēram, VerifyNow P2Y12 tests, VASP-P tests un plūsmas citometrija.

Pēc 30 mikrogramu/kg ievadīšanas bolus injekcijas veidā, kurai seko infūzija ar 4 mikrogramiem/kg/min (PKI deva), trombocītu inhibīciju novēro pēc divām minūtēm. Kangrelora farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (*pharmacokinetic/pharmacodynamic* - PK/PD) iedarbība infūzijas laikā saglabājas nemainīga.

Neatkarīgi no devas, kangrelora līmenis asinīs pēc infūzijas pārtraukšanas strauji samazinās, un trombocītu funkcija normalizējas stundas laikā.

Acetilsalicilskābe, heparīns, glicerīna trinitrāts

Mijiedarbības pētījumā ar aspirīnu, heparīnu vai glicerīna trinitrātu netika novērota farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība ar kangreloru.

Bivalirudīns, mazmolekulārais heparīns, fondaparīnukss un GP IIb/IIIa inhibitori

Klīniskajos pētījumos kangrelors tika lietots vienlaicīgi ar bivalirudīnu, mazmolekulāro heparīnu, fondaparīnukssu un GP IIb/IIIa inhibitoriem (abciksimabu, eptifibatīdu, tirofībānu) bez redzamas ietekmes uz kangrelora farmakokinētiskajām vai farmakodinamiskajām īpašībām.

Citohroma P450 (CYP) sistēma

Kangrelora metabolisms nav atkarīgs no CYP sistēmas, un kangrelors un tā galvenie metabolīti terapeitiskā koncentrācijā neinhibē CYP izoenzīmus.

Krūts vēža rezistences proteīns (*Breast cancer resistance protein* - BCRP)

In vitro apstākļos metabolīts ARC-69712XX klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibē BCRP. Iespējamā ietekme *in vivo* situācijā nav pētīta, bet ieteicams ievērot piesardzību, lietojot kangreloru vienlaicīgi ar BCRP substrātu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Kengrexal lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kengrexal grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Kengrexal izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērota Kengrexal ietekme uz mātišu fertilitāti. Žurku tēviņiem pēc Kengrexal lietošanas novēroja atgriezenisku ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kengrexal neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās kangrelora blakusparādības ir viegla un vidēji smaga asiņošana un dispnoja. Nopietnas kangrelora blakusparādības pacientiem ar koronāro artēriju slimību ir smaga/dzīvību apdraudoša asiņošana un paaugstināta jutība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā minētas nevēlamās blakusparādības, apkopojot kombinētos datus no visiem CHAMPION pētījumiem. Nevēlamās blakusparādības klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasei. Sastopamības biežuma kategorijas definētas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

1. tabula: Kangrelora nevēlamās blakusparādības 48 stundu laikā, apkopojot CHAMPION pētījumu datus

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Infekcijas un infestācijas				Inficēta hematoma
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)				Ādas audzēja asiņošana
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija, trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiska reakcija (anafilaktiskais šoks), paaugstināta jutība	
Nervu sistēmas traucējumi			Intrakraniāla asiņošana ^{d *}	
Acu bojājumi			Acs asiņošana	
Ausu un labirinta bojājumi				Auss asiņošana
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds tamponāde (perikardiāla asiņošana)		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma <5 cm, asiņošana	Hemodinamiska nestabilitāte	Brūces asiņošana, vaskulāra pseidoaneirisma	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Dispnoja (dispnoja pie slodzes)	Asiņošana no deguna, hemoptīze	Plaušu asiņošana	

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Retroperitoneāla asiņošana,* peritoneāla hematoma, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ^a		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ekhimozes (petēhijas, purpura)	Izsitumi, nieze, nātrene ^f	Angioedēma	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Asiņošana no urīnceļiem ^e , akūta nieru mazspēja (nieru mazspēja)		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Asiņošana iegurnī	Menorāģija, asiņošana no dzimumlocekļa
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana asinsvada punkcijas vietā	Hematoma asinsvada punkcijas vietā ^b		
Izmeklējumi	Samazināts hematokrīta līmenis, samazināts hemoglobīna līmenis**	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Samazināts trombocītu skaits, samazināts eritrocītu skaits, paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients ^c	
Traumas, saistīšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Hematoma ≥ 5 cm		Kontūzija	Periorbitāla hematoma, zemādas hematoma

Vairākas saistītās nevēlamās blakusparādības tabulā ir sagrupētas vienkopus un ietver šādus medicīniskos terminus:

- Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas, mutes dobuma asiņošana, smaganu asiņošana, barības vada asiņošana, divpadsmitpirkstu zarnas čūlas asiņošana, vemšana ar asinīm, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas, asiņošana no taisnās zarnas, hemoroīdu asiņošana, hematohezijs.
- Asiņošana ievadīšanas vietā, asiņošana vai hematoma katetra vietā, asiņošana vai hematoma infūzijas vietā.
- Izmainīts asins recēšanas laiks, pagarināts protrombīna laiks.
- Cerebrāla asiņošana, cerebrovaskulārs notikums.
- Hematūrija, asins piejaukums urīnā, urīnizvadkanāla asiņošana.
- Eritēma, eritematozi izsitumi, niezoši izsitumi.
- * Ieskaitot notikumus ar letālu iznākumu.
- ** Transfūzija bija nepieciešama retākos gadījumos 101/12 565 (0,8%).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošanas novērtējumu atbilstoši GUSTO kritērijiem veica CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM un PKI) klīniskajos pētījumos. Ar koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ) nesaistītas asiņošanas analīze norādīta 2. tabulā.

Lietojot PKI apstākļos, kangrelors bija saistīts ar biežāku vieglas asiņošanas gadījumu sastopamību atbilstoši GUSTO kritērijiem salīdzinājumā ar klopidoģrelu. Viegla asiņošanas, atbilstoši GUSTO kritērijiem, gadījumu papildu analīzē atklājās, ka liela daļa šādu notikumu bija ekhimoze, neliela difūza asiņošana un hematoma <5 cm. Transfūzijas nepieciešamības un atbilstoši GUSTO kritērijiem noteiktās smagas/dzīvībai bīstamas asiņošanas biežums bija līdzīgs. Apkopotajā drošuma vērtējuma populācijā CHAMPION pētījumos letāla asiņošanas biežums 30 dienu laikā pēc devas lietošanas bija zems un neatšķīrās kangrelora grupā salīdzinājumā ar klopidoģrela grupu (8 [0,1%] salīdzinājumā ar 9 [0,1%]).

Lietojot kangreloru, netika novērota sākuma stāvokļa demogrāfisko faktoru ietekme uz relatīvo asiņošanas risku.

2. tabula: Ar KAŠ nesaistīta asiņošana

Asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem, n (%)		
CHAMPION apkopotie dati	Kangrelors (N=12 565)	Klopidoģrels (N=12 542)
Jebkura asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Smaga/dzīvību apdraudoša	28 (0,2)	23 (0,2)
Vidēji smaga	76 (0,6)	56 (0,4)
Viegla ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Viegla bez ekhimožēm, nelielas difūzas asiņošanas un hematomas <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Pacienti, kuriem veikta jebkāda transfūzija	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelors (N=5 529)	Klopidoģrels (N=5 527)
Jebkura asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem	178 (3,2)	107 (1,9)
Smaga/dzīvību apdraudoša	9 (0,2)	6 (0,1)
Vidēji smaga	22 (0,4)	13 (0,2)
Viegla ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Viegla bez ekhimožēm, nelielas difūzas asiņošanas un hematomas <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Pacienti, kuriem veikta jebkāda transfūzija	25 (0,5)	16 (0,3)

KAŠ: Koronāro artēriju šuntēšana; GUSTO: *Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries*.

^a CHAMPION apkopoto datu analīzē viegla asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem tika definēta kā cita asiņošana, kuras gadījumā nav nepieciešama asins transfūzija un nav traucēta hemodinamika.

^b CHAMPION PHOENIX datu analīzē viegla asiņošana atbilstoši GUSTO kritērijiem tika definēta kā cita asiņošana, kuras gadījumā nepieciešama iejaukšanās, bet nav nepieciešama asins transfūzija un nav traucēta hemodinamika.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos veseli brīvprātīgie saņēma līdz pat divām reizēm lielāku devu nekā ieteicamo dienas devu. Maksimālā nejaušā pārdozēšana klīniskajos pētījumos bija 10 reizes (bolus) vai 3,5 reizes lielāka infūzijas deva, un biežākā novērotā nevēlamā blakusparādība bija asiņošana.

Visiespējamākā pārdozēšanas farmakoloģiskās iedarbības izpausme ir asiņošana. Asiņošanas gadījumā jāuzsāk atbilstoši uzturošās terapijas pasākumi, kas var ietvert zāļu lietošanas pārtraukšanu, lai atjaunotu trombocītu funkciju.

Kengrexal nav antidota, tomēr Kengrexal farmakokinētiskais eliminācijas pusperiods ir trīs līdz sešas minūtes. Trombocītu funkcija atjaunojas 60 minūšu laikā pēc infūzijas pārtraukšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC25.

Darbības mehānisms

Kengrexal satur kangreloru, tiešu P2Y₁₂ trombocītu receptoru antagonistu, kas bloķē adenoīna difosfāta (ADF) inducēto trombocītu aktivāciju un agregāciju *in vitro* un *ex vivo*. Kangrelors selektīvi un atgriezeniski piesaistās P2Y₁₂ receptoram, lai pārtrauktu signālu pārvadi un trombocītu aktivāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kangrelora izraisīto trombocītu aktivācijas un agregācijas inhibīciju apstiprina agregometrija (gaismas transmisijas un impedances), pie pacienta veicamie testi, piemēram, VerifyNow P2Y₁₂ tests, VASP-P tests un plūsmas citometrija. Lietojot kangreloru, P2Y₁₂ inhibīcija sākas strauji.

Pēc 30 mikrogramu/kg ievades bolus injekcijas veidā, kam seko infūzija ar 4 mikrogramiem/kg/min, trombocītu inhibīciju novēro pēc divām minūtēm. Kangrelora farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (PK/PD) iedarbība infūzijas laikā saglabājas nemainīga.

Neatkarīgi no devas kangrelora līmenis asinīs pēc infūzijas pārtraukšanas strauji samazinās, un trombocītu funkcija normalizējas stundas laikā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Primārie klīniskie pierādījumi par kangrelora efektivitāti ir iegūti CHAMPION PHOENIX, randomizētā, dubultklā pētījumā, kura laikā kangreloru (n=5 472) salīdzināja ar klopīdogrelu (n=5 470), abus lietojot kombinācijā ar aspirīnu un citu standarta terapiju, ieskaitot nefrakcionēto heparīnu (78%), bivalīrudīnu (23%), MMH (14%) vai fondaparīnu (2,7%). Kangrelora infūzijas ilguma mediāna bija 129 minūtes. GPIIb/IIIa inhibitori bija atļauti tikai lietošanai neatliekamām indikācijām, un tos izmantoja 2,9% pacientu. Iekļāva pacientus ar koronāro aterosklerozi, kuriem bija nepieciešama PKI saistībā ar stabilu stenokardiju (58%), akūtu koronāru sindromu bez ST segmenta elevācijas (AKS BSTE) (26%) vai miokarda infarktu ar ST elevāciju (STEMI) (16%).

Dati no CHAMPION apkopotās populācijas par vairāk nekā 25 000 pacientiem ar PKI nodrošina papildu klīniskā drošuma izvērtējumu.

CHAMPION PHOENIX pētījumā kangrelors ievērojami samazināja (relatīvā riska samazināšanās par 22%; absolūtā riska samazināšanās par 1,2%) primāro salikto mērķa kritēriju (jebkāda cēloņa nāve, MI, IIR un ST), salīdzinot ar klopīdogrelu un vērtējot pēc 48 stundām (3. tabula).

3. tabula: Trombotiskie notikumi pēc 48 stundām CHAMPION PHOENIX (mITT populācijā)

	Kangrelors salīdzinājumā ar klopidoģrelu			
n (%)	Kangrelors N=5 470	Klopidoģrels N=5 469	OR (95% TI)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs Nāve/MI/IIR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Stenta tromboze	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Nāve	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
IIR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45; 1,20)	0,217

^a Primārajam mērķa kritērijam, izmantojot loģistiskās regresijas modeli, pielāgotu piesātinošajai devai un pacienta stāvoklim. p-vērtības sekundārajiem mērķa kritērijiem, pamatojoties uz hī kvadrāta kritēriju.

OR = (*odds ratio*) izredžu attiecība; TI = ticamības intervāls; IIR = išēmijas izraisīta revaskularizācija; MI = miokarda infarkts; mITT = modificētā *intent-to-treat* (ārstēšanai paredzētā); ST = stenta tromboze.

Būtisku nāves/MI/IIR/ST un ST notikumu samazinājumu, kuru novēroja kangrelora grupā pēc 48 stundām, novēroja arī pēc 30 dienām (4. tabula).

4. tabula: Trombotiskie notikumi pēc 30 dienām CHAMPION PHOENIX (mITT populācijā)

	Kangrelors salīdzinājumā ar klopidoģrelu			
n (%)	Kangrelors N=5 462	Klopidoģrels N=5 457	OR (95% TI)	p-vērtība ^a
Primārais mērķa kritērijs Nāve/MI/IIR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Stenta tromboze	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Nāve	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
IIR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59; 1,21)	0,360

^a p-vērtības, pamatojoties uz hī kvadrāta kritēriju.

OR = (*odds ratio*) izredžu attiecība; TI = ticamības intervāls; IIR = išēmijas izraisīta revaskularizācija; MI = miokarda infarkts; mITT = modificētā *intent-to-treat* (ārstēšanai paredzētā); ST = stenta tromboze.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Kengrexal vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par nelokalizētas embolijas un trombozes novēršanu, trombozes ārstēšanu bērniem, kuriem veic diagnostiskas un/vai terapeitiskas perkutānas vaskulārās procedūras. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Prospektīvā, atklātā, vienas grupas, daudzcentru I fāzes pētījumā kangrelors tika vērtēts 2 devu līmeņos – 0,5 un 0,25 mikrogrami/kg/min 15 jaundzimušajiem ≤28 dzīves dienu laikā ar iedzimtu sirds slimību, kuriem bija nepieciešama paliatīvā procedūra ar šuntu no sistēmiskās cirkulācijas uz plaušu artēriju, vai šuntu no labā kambara uz plaušu artēriju vai *ductus arteriosus* stentu (skatīt

4.2. apakšpunktu). Trombocītu agregācijas inhibīcija tika novērtēta ar gaismas transmisijas agregometriju (*light transmission aggregometry*, LTA), reaģējot uz stimulāciju ar 20 un 5 μM ADF. Procentuālā maksimālās agregācijas inhibīcija 45 minūtes pēc kangrelora infūzijas un pacientu skaits, kuri sasniedza >90% no maksimālās trombocītu agregācijas inhibīcijas, ir apkopoti zemāk esošajā tabulā.

	Kangrelors 0,5 mikrogrami/kg/min N=8		Kangrelors 0,25 mikrogrami/kg/min N=7	
LTA metode	lietojot ADF 20 μM	lietojot ADF 5 μM	lietojot ADF 20 μM	lietojot ADF 5 μM
N	6	5	7	5
Procentuālā maksimālās agregācijas inhibīcija 45 minūtes pēc infūzijas, vidējā vērtība (SN) mediāna (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)
Pacienti, kuri sasniedza >90% no maksimālās trombocītu agregācijas inhibīcijas, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Kangrelora biopieejamība ir pilnīga un tūlītēja. Kangrelors strauji izkļiedžas, sasniedzot C_{max} divu minūšu laikā pēc ievadīšanas intravenozi bolus injekcijas veidā, kurai seko infūzija. Kangrelora vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācija pastāvīgas 4 mikrogramu/kg/min intravenozas infūzijas laikā ir 488 ng/ml.

Izkliede

Kangrelora izkļiedes tilpums ir 3,9 l. 97-98% kangrelora saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Kangrelors plazmā strauji deaktivējas defosforilācijas ceļā, veidojot savu primāro metabolītu - nukleozīdu. Kangrelora metabolisms nav atkarīgs no orgānu darbības un netiek novērota mijiedarbība ar citām zālēm, kas tiek metabolizētas ar aknu enzīmu palīdzību.

Eliminācija

Kengrexal eliminācijas pusperiods ir trīs līdz sešas minūtes, neatkarīgi no devas. Pēc intravenozas [^3H] kangrelora 2 mikrogramu/kg/min ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem izdalījās 93% no kopējās radioaktīvi iezīmētās devas. No izdalītā materiāla 58% izdalījās ar urīnu un atlikušie 35% izdalījās ar fecēm, visticamāk, pēc biliāras ekskrēcijas. Sākotnējā izdalīšanās bija strauja, jo apmēram 50% no uzņemtās radioaktīvi iezīmētās devas izdalījās pirmo 24 stundu laikā un pēc 48 stundām izdalījās 75%. Vidējais klīrenss bija aptuveni 43,2 l/kg.

Linearitāte/nelinearitāte

Vērtējot kangrelora farmakokinētiskās īpašības, pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem novērota linearitāte.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Īpašas pacientu grupas

Dzimums, vecums un nieru vai aknu darbības traucējumi neietekmē kangrelora farmakokinētiku. Šajās populācijās nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Kangrelora infūzija ir vērtēta jaundzimušajiem pacientiem (vecumā no dzimšanas līdz 28 dienām) ar devu 0,25 un 0,5 mikrogrami/kg/min. Maksimālā koncentrācija bija attiecīgi 19 ng/ml un 60 ng/ml, kas tika novērota aptuveni 45 minūtes pēc infūzijas sākuma. Jaundzimušajiem kangrelors ātri metabolizējas par tā primāro metabolītu AR-C69712XX. 5–10 minūtes pēc infūzijas tika konstatēts ļoti zems vai nenosakāms kangrelora līmenis, un tika konstatēts salīdzinoši augsts primārā metabolīta līmenis.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, mutagenitāti un klastogēno potenciālu neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Kangrelora primārā nelabvēlīgā ietekme žurkām un suņiem novērota augšējos urīnceļos un izpaudās kā nieru kanāliņu, nieru blodiņas un urīnvadu bojājumi. Anatomiskās pārmaiņas korelēja ar paaugstinātu kreatinīna un urīnvielas līmeni plazmā un palielinātu albumīna un asins šūnu daudzumu urīnā. Pārtraucot zāļu lietošanu, urīnceļu bojājums pētījuma žurkām bija atgriezenisks.

Reproduktīvā toksicitāte

Kangrelors žurkām izraisīja no devas atkarīgu augļa augšanas aizturi, kas izpaudās kā biežāk novērota nepilnīga osifikācija un neosificēti pakalējo ekstremitāšu metatarsālie kauli. Trušiem kangrelora lietošana bija saistīta ar biežākiem abortiem un intrauterīniem augļa bojājumiem, kā arī augļa attīstības aizturi, lietojot lielākas devas, kas varētu būt sekundāri saistīta ar toksisku ietekmi uz māti organismu. Reproduktīvās funkcijas pētījumos kangrelors neizraisīja patoloģijas ne žurkām, ne trušiem.

Fertilitātes traucējumi

Fertilitātes pētījumā žurku tēviņiem novēroja ietekmi uz fertilitāti, spēju apaugļot mātīti(-es), spermas morfoloģiju un kustīgumu, lietojot kangreloru devā, kas cilvēkiem būtu 1,8 reizes lielāka par ieteicamo devu PKI gadījumā. Lietojot mazākas devas, šādu ietekmi nenovēroja, un tā bija atgriezeniska pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Šajā pētījumā spermas analīzi veica 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Mātītēm nenovēroja ietekmi uz fertilitāti neatkarīgi no devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts

Sorbīts

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pulveris jāgatavo tieši pirms atšķaidīšanas un lietošanas. Neatdzesēt.

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jāizlieto uzreiz pēc sagatavošanas/atšķaidīšanas, izņemot gadījumus, kad sagatavošanas/atšķaidīšanas veids neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris 10 ml stikla flakonos (I klases) ar Flurotec apvalkotu butilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar gofrētu alumīnija vāciņu.

Kengrexal ir pieejams iepakojumos pa 10 flakoniem.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu

Kengrexal sagatavošanai jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi.

Flakona saturs jāgatavo tieši pirms atšķaidīšanas un lietošanas. Sagatavojiet katra 50 mg/flakona saturu, pievienojot 5 ml sterila ūdens injekcijām. Saudzīgi pagroziet, līdz visas zāles izšķīst. Izvairieties no enerģiskas sajaukšanas. Nogaidiet, līdz putas noplok. Pārliedzinieties, ka flakona saturs ir pilnībā izšķīdis, un sagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums.

Nelietojiet bez atšķaidīšanas. Pirms lietošanas 5 ml sagatavotā šķīduma jāatvelk no katra flakona un jāatšķaida ar 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai glikozes (5%) šķīdumu injekcijām. Rūpīgi samaisiet maisa saturu.

Pēc sagatavošanas zāles vizuāli jāpārbauda, lai pārliedzinātos, ka nav daļiņu piejaukuma.

Kengrexal ievadāmā deva ir atkarīga no ķermeņa masas, ievadot sākotnēji intravenozi bolus injekcijas veidā, kurai seko intravenoza infūzija. Bolus injekcija un infūzija jāveic no infūziju šķīduma.

Atšķaidot iegūsi 200 mikrogrami/ml koncentrāciju, kam vajadzētu pietikt vismaz divas stundas ilgai infūzijai atbilstoši nepieciešamībai. Pacienti, kuru ķermeņa masa ir 100 kg un vairāk, būs nepieciešami vismaz divi maisi.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/994/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 23. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
via San Leonardo, 96
ITĀLIJA

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kengrexal 50 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
cangrelorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur kangrelora tetranātrija sāli, kas atbilst 50 mg kangrelora.
Pēc sagatavošanas 1 ml satur 10 mg kangrelora.
Pēc atšķaidīšanas 1 ml satur 200 mikrogramus kangrelora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts
Sorbīts
Nātrija hidroksīds

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju/infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pulveris jāsgatavo tieši pirms atšķaidīšanas un lietošanas. Neatdzesēt. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/994/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kengrexal 50 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
cangrelorum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kengrexal 50 mg pulveris injekciju/infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *cangrelorum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kengrexal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kengrexal lietošanas
3. Kā lietot Kengrexal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kengrexal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kengrexal un kādam nolūkam to lieto

Kengrexal ir prettrombocītu zāles, kas satur aktīvo vielu kangreloru.

Trombocīti ir ļoti sīkas asins šūnas, kas var salipt kopā un palīdz asinsreces procesā. Dažkārt asins recekļi var veidoties asinsvada bojājuma vietā, piemēram, sirds artērijā, un tas var būt ļoti bīstami, jo asins receklis var pārtraukt asins apgādi (trombotisks notikums), izraisot sirdslēkmi (miokarda infarkts).

Kengrexal samazina trombocītu salipšanas spējas un tādējādi samazina asins recekļa veidošanās risku.

Kengrexal lietošana Jums ir nozīmēta, jo Jums ir nosprostoti sirds asinsvadi (koronāro artēriju slimība) un nepieciešams veikt procedūru (perkutāno koronāro intervenci – PKI) nosprostojuma likvidēšanai. Procedūras laikā asinsvadā var ievadīt stentu, lai novērstu nosprostojumu. Kengrexal lietošana samazina risku, ka šīs procedūras rezultātā izveidosies receklis, kas atkal nobloķēs asinsvadus.

Kengrexal paredzēts lietošanai tikai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Kengrexal lietošanas

Nelietojiet Kengrexal šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret kangreloru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir slimība, kas pašreiz izraisa asiņošanu, piemēram, asiņošanu no kuņģa vai zarnām, vai medicīnisks stāvoklis, kas paaugstina nekontrolētas asiņošanas risku (hemostāzes traucējumi vai neatgriezeniski koagulācijas traucējumi);
- ja Jums nesen veikta liela operācija vai bijusi jebkāda nopietna fiziska trauma, piemēram, kaulu lūzumi vai satiksmes negadījuma traumas;
- ja Jums ir nekontrolēts, ļoti augsts asinsspiediens;
- ja Jums jebkad iepriekš ir bijis insults vai „mini insults” (arī pazīstams ar nosaukumu „pārejoša išēmiska lēkme - PIL”), kuru izraisa uz laiku pārtraukta asins piegāde smadzenēs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kengrexal lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums ir paaugstināts asiņošanas risks vai aizdomas par to. Piemēram, ja Jums ir medicīnisks stāvoklis, kas ietekmē asinsreci vai kāds cits medicīnisks stāvoklis, kas varētu paaugstināt asiņošanas risku, piemēram, nesena nopietna trauma, jebkura nesena operācija, iepriekš bijis insults vai pārejoša išēmiska lēkme vai nesena asiņošana no kuņģa un zarnu trakta;
- Jums ir nieru darbības traucējumi vai ir nepieciešama dialīze;
- Jums jebkad agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret Kengrexal vai kādu no tā sastāvdaļām;
- Jums ir elpošanas traucējumi, piemēram, astma;
- ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība.

Bērni un pusaudži

Kengrexal nav piemērots bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Kengrexal

Jūs varat saņemt acetilsalicilskābi (ASS) ārstēšanas ar Kengrexal laikā vai cita veida prettrombocītu zāles (piemēram, klopidoģrelu) pirms un pēc ārstēšanas ar Kengrexal.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas varētu paaugstināt blakusparādību risku, piemēram, asiņošanas risku, tai skaitā, asinis šķidrinošus līdzekļus (antikoagulantus, piemēram, varfarīnu).

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Kengrexal grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kengrexal iedarbība beidzas ātri, un ir maz ticams, ka tā ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Kengrexal satur nātriju un sorbītu

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemam šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir iedzimta fruktozes nepanesība.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Kengrexal

Jūsu ārstēšanu ar Kengrexal uzraudzīs ārsts ar pieredzi sirds slimību aprūpē. Ārsts noteiks Jums piemēroto Kengrexal devu un sagatavos zāles.

Kengrexal paredzēts lietošanai injekcijas veidā, kurai seko infūzija (pilināšana) vēnā. Ievadāmā deva ir atkarīga no ķermeņa masas.

Ieteicamā deva ir:

- 30 mikrogrami uz kilogramu ķermeņa masas injekcijas veidā, kam nekavējoties seko
- infūzija (pilināšana) vēnā ar 4 mikrogramiem uz kilogramu ķermeņa masas minūtē, ievadot vismaz 2 stundas. Ārsts izlems, vai Jums nepieciešama ilgāka ārstēšana.

Ja esat lietojis Kengrexal vairāk nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists. Ārsts izlems Jums piemēroto ārstēšanas režīmu, ieskaitot zāļu pārtraukšanu un iespējamo blakusparādību novērošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja rodas blakusparādības, var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

- asiņošana no jebkuras vietas organismā. Asiņošana ir bieži sastopama Kengrexal lietošanas blakusparādība (var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem). Asiņošana var būt nopietna, un ir ziņots par letāliem gadījumiem;
- alerģiska reakcija (izsitumi, nieze, rīkles sašaurināšanās/tūska, mēles vai lūpu tūska, elpošanas grūtības). Alerģiska reakcija ir reti sastopama Kengrexal lietošanas blakusparādība (var novērot līdz 1 no 1 000 cilvēkiem), bet tā var būt nopietna.

Bieži sastopamas blakusparādības: var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- iespējami nelieli asinsizplūdumi jebkurā vietā uz ķermeņa (ieskaitot sīkus sārtus asinsizplūdumus uz ādas vai zemādā injekcijas vietā, izraisot pietūkumu);
- aizdusa (elpas trūkums);
- asiņošanas izraisīta asins tilpuma samazināšanās vai sarkano asins šūnu skaita samazināšanās;
- šķidruma izdalīšanās no injekcijas vai katetra vietas;

Retāk sastopamas blakusparādības: var novērot līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- asiņošanas rezultātā izraisīta šķidruma uzkrāšanās ap sirdi, asinis krūškurvī, asiņošana no deguna, asiņošana kuņģa-zarnu traktā vai vēderā, asins piejaukums urīnā vai asiņošana no injekcijas vai katetra vietas;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (noteikts ar asins analīzēm), kas norāda uz samazinātu nieru darbību;
- asinsspiediena izmaiņas;
- izsitumi, nieze, nātrene;
- asinsizplūdums asinsvada punkcijas vietā.

Reti sastopamas blakusparādības: var novērot līdz 1 no 1 000 cilvēkiem:

- asiņošanas izraisīta trombocītu skaita samazināšanās vai anēmija;
- asiņošana acī, galvas smadzenēs (ieskaitot insultu), iegurnī un plaušās;
- brūču asiņošana;
- balonveida pietūkums sirds artērijā vai sieniņā, kas skar tikai dažus asinsvadu sieniņu slāņus;
- smagas alerģiskas reakcijas;
- samazināta asinsrece;
- zilumi;
- sejas tūska.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības: var novērot līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- asiņošana zem ādas vai ap acīm;
- infekcija asiņošanas vietās;
- smaga menstruālā asiņošana;
- asiņošana no dzimumlocekļa, auss vai esošajos ādas audzējos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kengrexal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sagatavots šķīdums: pulveris jāsatavo tieši pirms atšķaidīšanas un lietošanas. Neatdzesēt.

Atšķaidīts šķīdums: No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jāizlieto uzreiz pēc sagatavošanas/atšķaidīšanas, izņemot gadījumus, kad sagatavošanas/atšķaidīšanas veids neizraisa mikrobioloģiskās piesārņošanas risku. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kengrexal satur

- Aktīvā viela ir kangrelors. Katrs flakons satur 50 mg kangrelora. Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 10 mg kangrelora un pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 200 mikrogramus kangrelora.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, sorbīts un nātrija hidroksīds pH pielāgošanai.

Kengrexal ārējais izskats un iepakojums

Pulveris injekciju/infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai stikla flakonā.

Kengrexal ir balts vai gandrīz balts sasaldējot izžāvēts (liofilizēts) pulveris.

Kengrexal ir pieejams iepakojums pa 10 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Itālija

Ražotājs

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Vācija

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Īrija

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

via San Leonardo, 96

43122 Parma,

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Kengrexal ievadīšanu jāveic ārstam ar pieredzi akūtu koronāru sindromu ārstēšanā vai koronārās intervences procedūru veikšanā, un tas ir paredzēts akūtai ārstēšanai slimnīcas apstākļos.

Devas

Ieteicamā Kengrexal deva pacientiem, veicot PKI, ir 30 mikrogrami/kg intravenozi bolus injekcijas veidā, kurai nekavējoties seko intravenoza infūzija ar 4 mikrogramiem/kg/min. Bolus injekcija un infūzija jāuzsāk pirms procedūras un jāturpina vismaz divas stundas vai visas procedūras garumā atkarībā no tā, kas notiek ilgāk. Pēc ārsta ieskatiem infūziju var turpināt kopumā četras stundas, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Pastāvīgai ārstēšanai pacientiem jāpāriet uz perorālo P2Y12 inhibitoru terapiju. Pārejot perorālā P2Y12 inhibitora (klopidogrels, tikagrelors vai prasugrels) terapijas piesātinošā deva lietojama uzreiz pēc kangrelora infūzijas pārtraukšanas. Alternatīvi, 30 minūtes pirms infūzijas beigām var lietot tikagrelora vai prasugrela piesātināšo devu, bet ne klopidogrela devu, skatīt 4.5. apakšpunktu.

Norādījumi par sagatavošanu

Kengrexal sagatavošanai jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi.

Flakona saturs jāsatavo tieši pirms atšķaidīšanas un lietošanas. Sagatavojiet katra 50 mg/flakona saturu, pievienojot 5 ml sterila ūdens injekcijām. Saudzīgi pagroziet, līdz visas zāles izšķīst. Izvairieties no enerģiskas sajaukšanas. Nogaidiet, līdz putas noplok. Pārliedzinieties, ka flakona saturs ir pilnībā izšķīdis, un sagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums.

Nelietojiet bez atšķaidīšanas. Pirms lietošanas 5 ml sagatavotā šķīduma jāatvelk no katra flakona un jāatšķaida ar 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai glikozes (5%) šķīdumu injekcijām. Rūpīgi samaisiet maisa saturu.

Pēc sagatavošanas zāles vizuāli jāpārbauda, lai pārliedzinātos, ka nav daļiņu piejaukuma.

Kengrexal ievadāmā deva ir atkarīga no ķermeņa masas, ievadot sākotnēji intravenozi bolus injekcijas veidā, kurai seko intravenoza infūzija. Bolus injekcija un infūzija jāveic no infūziju šķīduma.

Atšķaidot iegūsiat 200 mikrogrami/ml koncentrāciju, kam vajadzētu pietikt vismaz divas stundas ilgai infūzijai, atbilstoši nepieciešamībai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 100 kg un vairāk, būs nepieciešami vismaz divi maisi.