

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kengrexal 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera kangrelor tetrasodowy w ilości odpowiadającej 50 mg kangreloru. Po rekonstytucji 1 ml koncentratu zawiera 10 mg kangreloru. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 200 µg kangreloru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 52,2 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.
Liofilizowany proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kengrexal, stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, przechodzących przezskórną interwencję wieńcową (ang. PCI – percutaneous coronary intervention), którym przed zabiegiem PCI nie podano doustnego inhibitora P2Y12 i u których stosowanie doustnych inhibitorów P2Y12 nie jest możliwe lub nie jest zalecane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kengrexal powinien podawać lekarz doświadczony w leczeniu ostrych incydentów wieńcowych lub w angioplastyce wieńcowej. Produkt jest przeznaczony do stosowania pod specjalistycznym nadzorem w stanach ostrych i w warunkach szpitalnych.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Kengrexal dla pacjentów przechodzących przezskórną interwencję wieńcową (PCI) to dożylny bolus 30 µg/kg mc., po którym niezwłocznie następuje wlew dożylny 4 µg/kg mc./min. Bolus i wlew należy rozpocząć przed zabiegiem, i kontynuować przez przynajmniej dwie godziny lub przez cały czas trwania zabiegu, zależnie od tego który z tych okresów jest dłuższy. Jeśli lekarz uzna to za konieczne, wlew można kontynuować przez całkowity okres czterech godzin, patrz punkt 5.1.

W razie długotrwałego leczenia pacjent powinien przejść na leczenie inhibitorem P2Y12 do podania doustnego. Aby przejść na leczenie doustne, należy natychmiast po zakończeniu wlewu kangreloru zastosować dawkę nasycającą doustnego inhibitora P2Y12 (klopidogrelu, tikagreloru lub prasugrelu). Alternatywnie w okresie do 30 minut przed zakończeniem wlewu można zastosować dawkę nasycającą tikagreloru lub prasugrelu, ale nie klopidogrelu, patrz punkt 4.5.

Stosowanie z innymi lekami przeciwzakrzepowymi

U pacjentów przechodzących zabieg PCI, należy zastosować standardowe zgodne z procedurą leczenie uzupełniające (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kangreloru u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Kengrexal jest przeznaczony do podania dożylnego wyłącznie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Kengrexal należy podawać za pomocą linii dożylniej. Całą dawkę w bolusie należy podać szybko (< 1 min), z worka z rozcieńczonym roztworem, we wstrzyknięciu dożylnym podanym ręcznie lub za pomocą pompy infuzyjnej. Całą dawkę w bolusie należy podać przed rozpoczęciem zabiegu PCI. Wlew należy rozpocząć natychmiast po podaniu dawki w bolusie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Czynne krwawienie lub zwiększone ryzyko krwawienia z powodu zaburzeń hemostazy i (lub) nieodwracalnych zaburzeń krzepnięcia lub z powodu niedawnego poważnego zabiegu chirurgicznego/urazu, lub niekontrolowanego ciężkiego nadciśnienia tętniczego.
- Przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny mózgu (ang. TIA - transient ischaemic attack).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Stosowanie produktu Kengrexal może zwiększać ryzyko krwawienia.

W kluczowych badaniach klinicznych u pacjentów przechodzących zabieg PCI, krwawienie umiarkowane i łagodne wg klasyfikacji GUSTO było częstsze u pacjentów leczonych kangrelorem niż u pacjentów leczonych kłopidogrelem – patrz punkt 4.8.

Choć w większości przypadków krwawienie związane z użyciem kangreloru obejmuje miejsce wkłucia tętniczego, do krwotoku może dojść w każdym miejscu. Gdyby doszło do niewyjaśnionego spadku ciśnienia krwi lub hematokrytu, należy poważnie rozważyć możliwość krwawienia i wstrzymać podawanie kangreloru. Kangrelor należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami chorobowymi wiążącymi się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Kangrelor należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia.

Okres półtrwania kangreloru wynosi od trzech do sześciu minut. Czynność płytek krwi powraca w ciągu 60 minut od zatrzymania wlewu.

Krwotok wewnątrzczaszkowy

Leczenie produktem Kengrexal może zwiększyć ryzyko krwotoku śródczaszkowego. W kluczowych badaniach obejmujących pacjentów przechodzących zabieg PCI stwierdzono więcej przypadków krwawienia śródczaszkowego w ciągu 30 dni w grupie przyjmującej kangrelor (0,07%) niż w grupie przyjmującej kłopidogrel (0,02%), przy czym w grupie przyjmującej kangrelor 4 z krwawień miały skutek śmiertelny, a w grupie przyjmującej kłopidogrel 1 z krwawień miało skutek śmiertelny. Kangrelor jest przeciwwskazany u pacjentów po przebytym udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwinnym mózgu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Tamponada serca

Leczenie produktem Kengrexal może zwiększyć ryzyko tamponady serca. W kluczowych badaniach obejmujących pacjentów przechodzących zabieg PCI stwierdzono więcej przypadków tamponady serca w okresie 30 dni w grupie przyjmującej kangrelor (0,12%) niż w grupie przyjmującej kłopidogrel (0,02%) (patrz punkt 4.8).

Wpływ na czynność nerek

W kluczowych badaniach obejmujących pacjentów przechodzących zabieg PCI zgłoszono przypadki ostrej niewydolności nerek (0,1%), niewydolności nerek (0,1%) oraz podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy krwi (0,2%) po podaniu kangreloru w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-30 ml/min) zgłoszono większą częstość pogorszenia czynności nerek w grupie przyjmującej kangrelor (3,2%) niż w grupie przyjmującej kłopidogrel (1,4%). Ponadto zgłoszono większą częstość umiarkowanego krwawienia (wg klasyfikacji GUSTO) w grupie przyjmującej kangrelor (6,7%) niż w grupie przyjmującej kłopidogrel (1,4%). U tych pacjentów kangrelor należy stosować ostrożnie.

Nadwrażliwość

Podczas leczenia produktem Kengrexal mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości. Stwierdzono większą częstość poważnych przypadków nadwrażliwości w grupie przyjmującej kangrelor (0,05%) niż w grupie kontrolnej (0,007%). Należały do nich przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu anafilaktycznego i obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

Ryzyko duszności

Leczenie produktem Kengrexal może zwiększyć ryzyko duszności. W kluczowych badaniach obejmujących pacjentów przechodzących zabieg PCI stwierdzono więcej przypadków duszności (w tym duszności wysiłkowej) u pacjentów przyjmujących kangrelor (1,3%) niż kłopidogrel (0,4%). Większość epizodów duszności była łagodna lub umiarkowana, a mediana czasu trwania napadu duszności u pacjentów przyjmujących kangrelor wynosiła dwie godziny (patrz punkt 4.8).

Nietolerancja fruktozy

Produkt leczniczy zawiera 52,2 mg sorbitolu w każdej fiołce. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiołkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Doustne inhibitory P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)

Jeśli klopidogrel zostanie podany podczas wlewu kangreloru, nie dochodzi oczekiwanego hamowania agregacji płytek przez klopidogrel. Podanie 600 mg klopidogrelu natychmiast po zakończeniu wlewu kangreloru prowadzi do pełnego oczekiwanego skutku farmakodynamicznego. W III fazie badań klinicznych, gdy 600 mg klopidogrelu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu kangreloru, nie zaobserwowano istotnego klinicznie zakłócenia inhibicji P2Y₁₂.

Przeprowadzono badanie interakcji farmakodynamicznych między kangrelorem a prasugrelem, które wykazało, że kangrelor i prasugrel można stosować jednocześnie. Pacjenci mogą przejść z leczenia kangrelorem na prasugrel, jeśli prasugrel zostanie podany natychmiast po zakończeniu wlewu kangreloru lub w okresie do jednej godziny przed jego zakończeniem, a optymalnie na 30 minut przed zakończeniem wlewu kangreloru, aby ograniczyć powrót reaktywności płytek.

Przeprowadzono również badanie interakcji farmakodynamicznych między kangrelorem a tikagrelorem. Nie zaobserwowano wpływu na kangrelor. Pacjenci mogą przejść z leczenia kangrelorem na tikagrelor bez zakłócenia działania przeciwpłytkowego.

Działanie farmakodynamiczne

Kangrelor hamuje aktywację i agregację płytek krwi, co potwierdza agregometria (światłna i impedancyjna), przyłóżkowe testy laboratoryjne takie jak VerifyNow P2Y₁₂, VASP-P i cytometria przepływowa.

Po podaniu dawki 30 µg/kg w bolusie, a następnie dawki 4 µg/kg/min we wlewie dożylnym (dawka stosowana w przypadku PCI), w ciągu dwóch minut obserwuje się hamowanie płytek. Farmakokinetyczne/farmakodynamiczne (ang. PK/PD – Pharmacokinetic/Pharmacodynamic) działanie kangreloru utrzymuje się na stałym poziomie przez cały czas trwania wlewu.

Niezależnie od dawki, po zakończeniu infuzji stężenie kangreloru we krwi gwałtownie się zmniejsza, a czynność płytek wraca do normy w czasie do jednej godziny.

Kwas acetylosalicylowy, heparyna, nitrogliceryna

W badaniu interakcji z aspiryną, heparyną lub nitrogliceryną nie zaobserwowano farmakokinetycznej ani farmakodynamicznej interakcji z kangrelorem.

Biwalirudyna, heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparynuks i inhibitory GP IIb/IIIa

W badaniach klinicznych kangrelor był podawany w skojarzeniu z biwalirudyną, heparyną drobnocząsteczkową, fondaparynuksiem i inhibitorami GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatyd, tirofiban) bez widocznego wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę kangreloru.

Cytochrom P450 (CYP)

Metabolizm kangreloru nie jest zależny od cytochromu P450, a izoenzymy cytochromu P450 nie ulegają inhibicji przez terapeutyczne stężenia kangreloru lub jego głównych metabolitów.

Białko oporności raka piersi (ang. BCRP – Breast cancer resistance protein)

In vitro zaobserwowano inhibicję BCRP przez metabolit ARC-69712XX w klinicznie istotnych stężeniach. Nie zbadano potencjalnych konsekwencji tego faktu *in vivo*, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania kangreloru w skojarzeniu z substratem BCRP.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Kengrexal u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Kengrexal nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Kengrexal przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu produktu Kengrexal na płodność samic. Zaobserwowano odwracalny wpływ produktu Kengrexal na płodność samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kengrexal nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych kangreloru należą łagodne i umiarkowane krwawienie oraz duszność. Do ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kangreloru u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca należały ciężkie/zagrażające życiu krwawienie i nadwrażliwość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie danych łącznych z wszystkich badań CHAMPION przedstawiono w tabeli 1. Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstotliwością oraz klasyfikacją organów i narządów. Częstości występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane kangreloru w ciągu 48 godzin na podstawie łącznych danych z badań CHAMPION

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zakażenie krwaka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				Krwawienie z nowotworów skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, małopłytkowość	

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna (wstrząs anafilaktyczny), nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego			Krwotok śródczaszkowy ^d *	
Zaburzenia oka			Krwotok z oka	
Zaburzenia ucha i błędnika				Krwotok z ucha
Zaburzenia serca		Tamponada serca (krwotok do worka osierdziowego)		
Zaburzenia naczyńiowe	Krwiak <5 cm, krwotok	Niestabilność hemodynamiczna,	Krwotok z rany, tętniak rzekomy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (duszność wysiłkowa)	Krwawienie z nosa, krwiotłucie,	Krwotok płucny,	
Zaburzenia żołądka i jelit		Krwotok w przestrzeni pozaotrzewnowej,* krwiak w jamie otrzewnej, krwawienie z przewodu pokarmowego ^a		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Krwiak podskórny (wybroczyny, skaza krwotoczna)	Wysypka, świąd, pokrzywka ^f	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwawienie z dróg moczowych, ^e ostra niewydolność nerek (niewydolność nerek)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie w obrębie miednicy	Menorrhagia, krwawienie z prącia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Wysięk w miejscu wkłucia do naczynia	Krwiak w miejscu wkłucia do naczynia ^b		
Badania diagnostyczne	Spadek stężenia hematokrytu, spadek stężenia hemoglobiny**	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	Obniżone stężenie płytek krwi, obniżone stężenie czerwonych krwinek, obniżony wskaźnik INR ^c	

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Krwiak ≥ 5 cm		Stłuczenie	Krwiak okularowy, krwiak podskórny

Liczne powiązane działania niepożądane zostały w tabeli pogrupowane. Należą do nich terminy medyczne opisane poniżej:

- a. Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienie z jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, krwawienie z przełyku, krwotok z owrzodzenia dwunastnicy, krwawe wymioty, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z odbytnicy, krwawienie z żyłaków odbytu, krew w stolcu.
 - b. Krwawienie w miejscu zastosowania, krwotok lub krwiak w miejscu założenia cewnika, krwotok lub krwiak w miejscu infuzji.
 - c. Nieprawidłowy czas krzepnięcia, wydłużony czas protrombinowy.
 - d. Krwotok śródmózgowy, incydent mózgowo-naczyniowy.
 - e. Krwiomocz, obecność krwi w moczu, krwawienie z cewki moczowej.
 - f. Rumień, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem.
- * w tym zdarzenia ze skutkiem śmiertelnym.
- ** Przetaczanie krwi było niezbyt częste 101/12 565 (0,8%).

Opis wybranych reakcji niepożądanych

W badaniach klinicznych CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM i PCI) wykorzystano klasyfikację krwawień GUSTO. Analizę krwawień niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (ang. coronary artery bypass grafting, CABG) przedstawiono w Tabeli 2.

U pacjentów przechodzących zabieg PCI, stosowanie kangreloru wiązało się z większą częstością krwawienia umiarkowanego wg klasyfikacji GUSTO niż stosowanie kłopidogrelu. Dokładniejsza analiza krwawień umiarkowanych wg klasyfikacji GUSTO wykazała, że w dużej części przypadków tym krwawieniem łagodnym był krwiak podskórny, sączenie lub krwiak <5 cm. Częstość transfuzji oraz krwawienia ciężkiego/zagrażającego życiu wg klasyfikacji GUSTO były podobne. W całkowitej populacji objętej oceną bezpieczeństwa stosowania leku w badaniu CHAMPION, częstotliwość krwawienia ze skutkiem śmiertelnym w ciągu 30 dni od podania leku była niska i porównywalna u pacjentów przyjmujących kangrelor i kłopidogrel (8 [0,1%] vs. 9 [0,1%]).

Ryzyko względne krwawienia podczas stosowania kangreloru nie było zależne od podstawowych czynników demograficznych.

Tabela 2: Krwawienie niezwiązane z operacją CABG

Krwawienie wg klasyfikacji GUSTO, n (%)		
CHAMPION łącznie	Kangrelor (N=12 565)	Klopidogrel (N=12 542)
Krwawienie wg klasyfikacji GUSTO	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Ciężkie/zagrażające życiu	28 (0,2)	23 (0,2)
Umiarkowane	76 (0,6)	56 (0,4)
Łagodne ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Łagodne bez krwiaka podskórnego, sączenia lub krwiaka <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Pacjenci z transfuzją	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelor (N=5 529)	Klopidogrel (N=5 527)
Krwawienie wg klasyfikacji GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Ciężkie/zagrażające życiu	9 (0,2)	6 (0,1)
Umiarkowane	22 (0,4)	13 (0,2)
Łagodne ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Łagodne bez krwiaka podskórnego, sączenia lub krwiaka <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Pacjenci z transfuzją	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG (ang. Coronary Artery Bypass Graft Surgery): operacja pomostowania aortalno-wieńcowego; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries [Globalne stosowanie strategii udrażniania okluzji tętnic wieńcowych].

^a W analizie łącznych danych z badania CHAMPION, krwawienie łagodne wg klasyfikacji GUSTO zdefiniowano jako każde inne krwawienie niewymagające przetoczenia krwi ani niepowodujące niestabilności krążeniowej.

^b W badaniu CHAMPION PHOENIX, krwawienie łagodne wg klasyfikacji GUSTO zdefiniowano jako każde inne krwawienie wymagające interwencji, ale niewymagające przetoczenia krwi ani niepowodujące niestabilności krążeniowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę nawet dwukrotnie przekraczającą proponowaną dawkę dobową. W badaniach klinicznych maksymalna dawka leku podana w wyniku przypadkowego przedawkowania była 10-krotnie (bolus) lub 3,5-krotnie wyższa od dawki zwykle podawanej we wlewie. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było krwawienie.

Krwawienie to najbardziej prawdopodobny farmakologiczny skutek przedawkowania. W przypadku krwawienia należy zastosować odpowiednie kroki wspomagające. Może do nich należeć przerwanie podawania produktu leczniczego, aby umożliwić powrót czynności płytek.

Nie ma antidotum na produkt Kengrexal, ale biologiczny okres półtrwania produktu wynosi od trzech do sześciu minut. Czynność płytek krwi powraca w ciągu 60 minut od przerwania wlewu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC25.

Mechanizm działania

Kengrexal zawiera kangrelor, bezpośredniego antagonistę receptora płytkowego P2Y₁₂, który blokuje wywoływaną przez adenylocyklofosforan (ADP) aktywację i agregację płytek *in vitro* i *ex vivo*.

Kangrelor wybiórczo i odwracalnie wiąże receptor P2Y₁₂, co zapobiega dalszemu przekazywaniu sygnału i aktywacji płytek.

Działanie farmakodynamiczne

Kangrelor hamuje aktywację i agregację płytek krwi, co potwierdza agregometria (światlna i impedancyjna), przyłóżkowe testy laboratoryjne takie jak VerifyNow P2Y₁₂, VASP-P i cytometria przepływową. Po podaniu kangreloru inhibicja P2Y₁₂ następuje gwałtownie.

Po podaniu dawki 30 µg/kg w bolusie, a następnie dawki 4 µg/kg/min we wlewie dożylnym, hamowanie płytek obserwuje się w ciągu dwóch minut. Farmakokinetyczne/farmakodynamiczne (PK/PD) działanie kangreloru utrzymuje się na stałym poziomie przez cały czas trwania wlewu.

Niezależnie od dawki, po zakończeniu wlewu stężenie we krwi gwałtownie spada, a czynność płytek wraca do normy w czasie do jednej godziny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Najważniejsze dowody skuteczności klinicznej kangreloru pochodzą z randomizowanego, przeprowadzonego z podwójnie ślepą próbą, badania CHAMPION PHOENIX, porównującego kangrelor (n=5 472) z kłopidogrelem (n=5 470), które w obu grupach były stosowane w skojarzeniu z aspiryną i innymi standardowymi lekami, m.in. heparyną niefrakcjonowaną (78%), biwalirudyną (23%), HDCz (14%) lub fondaparynuksem (2,7%). Mediana czasu trwania wlewu kangreloru wynosiła 129 minut. Inhibitory GPIIb/IIIa były dozwolone jedynie w razie konieczności leczenia ratunkowego i zostały zastosowane u 2,9% pacjentów. Badaniem objęto chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych, zakwalifikowanych do PCI z powodu stabilnej dławicy piersiowej (58%), ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) (26%) lub zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (16%).

Dane oparte o całkowitą populację objętą badaniem CHAMPION (ponad 25 000 pacjentów przechodzących PCI) stanowią dodatkowe potwierdzenie bezpieczeństwa klinicznego.

W badaniu CHAMPION PHOENIX kangrelor w porównaniu do kłopidogrelu w ciągu 48 godzin znacznie obniżał (względne zmniejszenie ryzyka 22%; bezwzględne zmniejszenie ryzyka 1,2%) pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, którym była śmiertelność ze wszystkich przyczyn, wystąpienie zawału serca, konieczności rewaskularyzacji z powodu niedokrwienia lub zakrzepicy w stencie (Tabela 3).

Tabela 3: Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w ciągu 48 godzin w badaniu CHAMPION PHOENIX (populacja mITT)

	Kangrelor vs. Klopidoogrel			
n (%)	Kangrelor N=5 470	Klopidoogrel N=5 469	OR (95% CI)	P-wartość
Pierwszorzędowy punkt końcowy Zgon/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Główny drugorzędowy punkt końcowy				
Zakrzepica w stencie	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Zgon	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52, 1,92)	>0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67, 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45, 1,20)	0,217

^a Pierwszorzędowy punkt końcowy w oparciu o test regresji logistycznej po wzięciu pod uwagę dawki nasycającej i stanu pacjenta. P-wartość dla drugorzędowych punktów końcowych w oparciu o test chi-kwadrat.

OR (ang. odds ratio) = iloraz szans; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; IDR (ang. ischaemia-driven revascularisation) = konieczność ponownej rewaskularyzacji z powodu objawów ponownego niedokrwienia; MI (ang. myocardial infarction) = zawał mięśnia sercowego; mITT (ang. modified intent-to-treat) = zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intent-to-treat); ST (ang. stent thrombosis) = zakrzepica w stencie.

Znaczne zmniejszenie wartości zgon/MI/IDR/ST oraz ST zaobserwowane w grupie przyjmującej kangrelor w ciągu 48 godzin utrzymało się w obserwacji 30-dniowej (Tabela 4).

Tabela 4: Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w ciągu 30 dni w badaniu CHAMPION PHOENIX (populacja mITT)

	Kangrelor vs Klopidoogrel			
n (%)	Kangrelor N=5 462	Klopidoogrel N=5 457	OR (95% CI)	P-wartość^a
Pierwszorzędowy punkt końcowy Zgon/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Główny drugorzędowy punkt końcowy				
Zakrzepica w stencie	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Zgon	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76, 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68, 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59, 1,21)	0,360

^a P-wartość w oparciu o test chi-kwadrat.

OR = iloraz szans; CI = przedział ufności; IDR = konieczność ponownej rewaskularyzacji z powodu objawów ponownego niedokrwienia; MI = zawał mięśnia sercowego; mITT = zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intent-to-treat); ST = zakrzepica w stencie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kengrexal w jednej lub kilku podgrupach dzieci i młodzieży w zapobieganiu niespecyficznego zatorowości i zakrzepicy podczas leczenia zakrzepicy u dzieci i młodzieży przechodzących diagnostyczne i (lub) terapeutyczne zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowej. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

W prospektywnym, otwartym, prowadzonym w jednej grupie, wieloośrodkowym badaniu I fazy oceniano kangrelor na 2 poziomach dawkowania wynoszących 0,5 i 0,25 mikrograma/kg/min u 15 noworodków w wieku ≤ 28 dni z wrodzoną wadą serca wymagającą leczenia paliatywnego za pomocą zespolenia systemowo-płucnego, zespolenia między prawą komorą serca a tętnicą płucną lub stentu przewodu tętniczego (patrz punkt 4.2). Dokonano oceny hamowania agregacji płytek z zastosowaniem agregometrii opartej na pomiarze transmisji światła widzialnego (ang. *light transmission aggregometry*, LTA) w odpowiedzi na stymulację przy użyciu 20 i 5 μM ADP. W poniższej tabeli podsumowano odsetek hamowania maksymalnej agregacji 45 minut po rozpoczęciu infuzji kangreloru oraz liczbę pacjentów, u których osiągnięto $>90\%$ maksymalnego hamowania agregacji płytek.

	Kangrelor 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$ N=8		Kangrelor 0,25 $\mu\text{g/kg/min}$ N=7	
Metoda LTA	przy użyciu 20 μM ADP	przy użyciu 5 μM ADP	przy użyciu 20 μM ADP	przy użyciu 5 μM ADP
N	6	5	7	5
Odsetek hamowania maksymalnej agregacji 45 minut po rozpoczęciu infuzji, średnia (SD) mediana (min; max)	89,0 (11,42) 91,2 (69,0; 100,0)	93,7 (6,45) 92,9 (84,8; 100,0)	76,3 (16,89) 69,6 (53,2; 98,3)	88,2 (13,49) 96,0 (68,1; 100,0)
Pacjenci, u których osiągnięto $>90\%$ maksymalnego hamowania agregacji płytek, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność kangreloru jest całkowita i natychmiastowa. Dystrybucja kangreloru jest szybka, a stężenie osiąga C_{max} w ciągu 2 minut od podania dawki w bolusie z następującym po niej wlewem. Średnie stężenie kangreloru w stanie stacjonarnym podczas ciągłego wlewu dożylnego 4 $\mu\text{g/kg/min}$ wynosi 488 ng/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji kangreloru wynosi 3,9 l. Kangrelor wiąże się z białkami osocza w 97-98%.

Metabolizm

W osoczu kangrelor ulega gwałtownej deaktywacji w procesie defosforylacji, tworząc swój główny metabolit, nukleozyd. Metabolizm kangreloru jest niezależny od czynności narządów wewnętrznych i nie zaburza działania innych leków metabolizowanych przez enzymy wątrobowe.

Eliminacja

Okres półtrwania produktu Kengrexal wynosi od trzech do sześciu minut, niezależnie od dawki. Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom płci męskiej kangreloru znakowanego ^3H we wlewie dożylnym 2 $\mu\text{g/kg/min}$, odzyskano 93% całkowitej radioaktywności. 58% odzyskanego materiału wychwycono w moczu, a pozostałe 35% w kale, najprawdopodobniej po wydzieleniu z żółcią. Wstępne wydzielanie było gwałtowne, gdyż 50% dawki radioaktywności odzyskano w ciągu pierwszych 24 godzin, a 75% w ciągu 48 godzin. Średni klirens wynosił około 43,2 l/kg.

Liniowość lub nielineowość

Na podstawie badań farmakokinetycznych właściwości kangreloru stwierdzono, że farmakokinetyka kangreloru u pacjentów i zdrowych ochotników jest liniowa.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka kangreloru nie ulega zmianie w zależności od płci, wieku lub czynności nerek lub wątroby pacjenta. Nie ma potrzeby dostosowania dawki w tych grupach pacjentów.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania kangreloru w postaci infuzji u noworodków (w wieku od urodzenia do 28 dni) na poziomach dawkowania 0,5 i 0,25 mikrograma/kg/min. Maksymalne stężenia wynosiły odpowiednio 19 ng/ml i 60 ng/ml i były obserwowane około 45 minut po rozpoczęciu infuzji. U noworodków kangrelor jest szybko metabolizowany do głównego metabolitu AR-C69712XX. Bardzo niskie lub niewykrywalne stężenia kangreloru i stosunkowo wysokie stężenia głównego metabolitu stwierdzono 5-10 minut po infuzji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, mutagenności i potencjału klastogennego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

Główne działania niepożądane kangreloru u szczurów i psów objawiały się w górnych drogach moczowych i polegały na uszkodzeniu kanalików nerkowych, miedniczek nerkowych i moczowodów. Zmiany anatomiczne korelowały z podwyższonym stężeniem kreatyniny i mocznika w osoczu oraz podwyższone stężenie albuminy i krwinek w moczu. W badaniu na szczurach stwierdzono, że uszkodzenie dróg moczowych było odwracalne po przerwaniu podawania dawek.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Kangrelor powodował zależne od dawki opóźnienie rozwoju płodu charakteryzujące się większą częstością przypadków niepełnej ossyfikacji i nieskostniałych kości śródstopia w kończynach tylnych szczurów. W badaniach na królikach podawanie kangreloru wiązało się z większą częstością poronień i śmierci wewnątrzmacicznej, a w większych dawkach także z opóźnieniem rozwoju płodu, które mogło być wtórnym skutkiem toksycznego działania na matkę. W badaniach wpływu na reprodukcję u szczurów i królików kangrelor nie powodował wad rozwojowych.

Zaburzenie płodności

W badaniu wpływu na płodność u samców szczura, podczas których kangrelor podawano w dawkach odpowiadających ludzkim dawkom 1,8 raza większym od dawki zalecanej przy PCI, zaobserwowano wpływ na płodność, zdolność zapłodnienia samic(y) oraz morfologię i ruchliwość plemników. Te

skutki nie były zauważalne przy niższych dawkach oraz były odwracalne po zaprzestaniu podawania dawek. W tym badaniu nasienie przebadano po 8 tygodniach ciągłego podawania dawek.

Płodność samic nie ulegała zmianom niezależnie od dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sorbitol
Sodu wodorotlenek (w celu zapewnienia odpowiedniego pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Proszek należy rekonstruować bezpośrednio przed rozcieńczeniem i wykorzystaniem. Nie przechowywać w lodówce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast, chyba że sposób rekonstrukcji/rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed wykorzystaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w szklanych fiolkach (typ I) o objętości 10 ml, z butylowym gumowym korkiem pokrytym warstwą Flurotec, zabezpieczonym karbowanym aluminiowym kapslem.

Kengrexal jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób przygotowania

Podczas przygotowywania leku Kengrexal należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

Zawartość fiołki należy rekonstruować, po czym natychmiast rozcieńczyć i wykorzystać. Rekonstruować zawartość każdej fiołki (50 mg/fiołkę), dodając 5 ml sterylnej wody do wstrzykiwań. Delikatnie obracać fiołkę aż do całkowitego rozpuszczenia zawartości. Unikać gwałtownego mieszania. Począć aż piana osiadzie. Upewnić się, że zawartość fiołki jest całkowicie rozpuszczona, a rekonstruowany płyn to przezroczysty roztwór koloru od bezbarwnego do jasnożółtego.

Nie stosować bez rozcieńczenia. Przed podaniem należy pobrać 5 ml rekonstruowanego roztworu z każdej fiolki i trzeba rozcieńczyć w 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy (5%) do wstrzykiwań. Starannie wymieszać zawartość worka.

Produkt leczniczy po rekonstrukcji należy obejrzeć, aby sprawdzić, czy nie zawiera stałych cząstek.

Kengrexal stosuje się w dawkach ustalonych w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka wstępna jest podawana w bolusie, po którym następuje wlew dożylny. Bolus i wlew dożylny należy podawać z roztworu do infuzji.

Po rozcieńczeniu w ten sposób uzyskuje się roztwór o stężeniu 200 µg/ml, który powinien wystarczyć na przynajmniej dwie godziny podawania zgodnego z zapotrzebowaniem. Jeśli pacjent waży 100 kg lub więcej, konieczne będzie użycie przynajmniej dwóch worków.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/994/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kengrexal 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
kangrelor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera kangrelor tetrasodowy w ilości odpowiadającej 50 mg kangreloru.
Po rekonstytucji 1 ml zawiera 10 mg kangreloru.
Po rozcieńczeniu 1 ml zawiera 200 mikrogramów kangreloru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol
Sorbitol
Sodu wodorotlenek

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek należy rekonstruować bezpośrednio przed rozcieńczeniem i wykorzystaniem. Nie przechowywać w lodówce. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed wykorzystaniem odpowiada użytkownik.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/994/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kengrexal 50 mg proszek do sporządzania koncentratu
kangrelor
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kengrexal 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji kangrelor

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kengrexal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kengrexal
3. Jak stosować lek Kengrexal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kengrexal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kengrexal i w jakim celu się go stosuje

Kengrexal to lek przeciwplatekujący zawierający substancję czynną kangrelor.

Płytki krwi to bardzo małe komórki we krwi, które zlepiają się ze sobą, biorąc udział w procesie krzepnięcia krwi. Czasami zakrzepy tworzą się w uszkodzonych naczyniach krwionośnych, np. w tętnicy wieńcowej, co może być bardzo niebezpieczne, gdyż zakrzep może odciąć dopływ krwi (zdarzenie zakrzepowo-zatorowe), powodując zawał serca (mięśnia sercowego).

Kengrexal zapobiega zlepianiu płytek, dzięki czemu zmniejsza możliwość tworzenia się zakrzepów.

Kengrexal stosuje się u pacjentów, którzy mają zablokowane naczynia krwionośne w sercu (chorobę niedokrwinną serca) i muszą przejść zabieg mający na celu usunięcie blokady (tzw. przeszskórną interwencję wieńcową, PCI). Podczas tego zabiegu czasami w naczyniu krwionośnym umieszcza się stent, aby przywrócić przepływ krwi. Stosowanie leku Kengrexal zmniejsza ryzyko powstania podczas zabiegu zakrzepu, który mógłby ponownie zablokować naczynie krwionośne.

Kengrexal stosuje się wyłącznie u osób dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kengrexal

Kiedy nie stosować leku Kengrexal

- jeśli pacjent ma uczulenie na kangrelor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje schorzenie, które obecnie powoduje krwawienie, np. krwawienie z żołądka lub jelit, lub chorobę, która powoduje, że pacjent ma większą skłonność do niekontrolowanego krwawienia (zaburzenia hemostazy lub nieodwracalne zaburzenia krzepnięcia krwi),
- jeśli pacjent ostatnio przeszedł poważny zabieg chirurgiczny lub jakiegokolwiek poważny uraz fizyczny, np. złamanie kości lub wypadek drogowy,
- jeśli pacjent ma bardzo wysokie nieustabilizowane lekami ciśnienie krwi,
- jeśli pacjent kiedykolwiek miał udar mózgu lub tak zwany „mini-udar” (przemijający atak niedokrwienności mózgu, TIA), który powstaje przez krótkotrwałą przerwę w dopływie krwi do mózgu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Kengrexal należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występuje lub może występować zwiększone ryzyko krwawienia, np. jeśli pacjent ma chorobę, która wpływa na krzepnięcie krwi lub stan chorobowy, które może sprawiać, że pacjent ma większą skłonność do krwawienia, np. niedawny poważny uraz, niedawny zabieg chirurgiczny, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny mózgu, lub niedawne krwawienie z żołądka lub jelit,
- jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek lub wymaga dializy,
- jeśli pacjent kiedykolwiek miał reakcję alergiczną na lek Kengrexal lub którykolwiek z jego składników,
- jeśli pacjent ma trudności z oddychaniem, np. astmę,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję na niektóre cukry.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Kengrexal u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Kengrexal a inne leki

Podczas leczenia lekiem Kengrexal pacjent może również otrzymać kwas acetylosalicylowy (ASA). Przed lub po leczeniu lekiem Kengrexal pacjent może otrzymać inne leki przeciwplatekcyjne (np. kłopidogrel).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach, które mogą zwiększać ryzyko działań ubocznych takich jak krwawienie, włącznie z lekami rozrzedzającymi krew (lekami przeciwzakrzepowymi, np. warfaryną).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku Kengrexal podczas ciąży.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działanie leku Kengrexal zanika szybko, dlatego jest mało prawdopodobne, aby lek zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Kengrexal zawiera sód i sorbitol

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, pacjent nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent ma dziedziczną nietolerancję fruktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy, lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Kengrexal

Stosowanie leku Kengrexal odbywa się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobami serca. Lekarz decyduje jak duże dawki leku Kengrexal należy stosować i przygotowuje lek.

Kengrexal podaje się we wstrzyknięciu dożylnym, po którym następuje wlew dożylny (kroplówka). Dawka zależy od wagi pacjenta.

Zalecana dawka to:

- 30 µg/kg masy ciała we wstrzyknięciu dożylnym, po którym natychmiast podaje się
- 4 µg/kg masy ciała/min we wlewie dożylnym (kroplówce) trwającym co najmniej 2 godziny. Lekarz decyduje, czy konieczne jest leczenie przez dłuższy okres czasu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kengrexal

Lek jest podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Lekarz decyduje jak prowadzić leczenie, w razie potrzeby przerywając podawanie leku i monitorując pacjenta pod kątem niepożądanych objawów.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, mogą one wymagać pomocy medycznej.

Jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy **natychmiast** zgłosić je lekarzowi:

- Krwawienie z jakiegokolwiek części ciała. Krwawienie to częste działanie niepożądane podczas leczenia lekiem Kengrexal (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób). Krwawienie może być poważne, a zgłoszono nawet przypadki śmiertelne.
- Reakcja alergiczna (wysypka, świąd, uczucie ucisku w gardle lub obrzęk gardła, obrzęk języka lub warg, trudności z oddychaniem). Reakcja alergiczna to rzadkie działanie niepożądane podczas leczenia lekiem Kengrexal (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób), ale potencjalnie może być poważne w skutkach.

Częste działania niepożądane: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Drobnie siniaki mogą pojawić się na każdej części ciała (w tym drobne czerwone siniaki na skórze lub w miejscu wkłucia pod skórą powodujące obrzęk),
- duszność (skrócenie oddechu),
- krwawienie prowadzące do zmniejszenia objętości krwi lub liczby czerwonych krwinek,
- sączenie z miejsca wkłucia lub miejsca wprowadzenia cewnika.

Niezbyt częste działania niepożądane: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- Krwawienie prowadzące do gromadzenia się płynu wokół serca, krwi w klatce piersiowej lub krwawienia z nosa, układu pokarmowego lub w jamie brzusznej, krew w moczu lub krwawienie z miejsca wkłucia lub miejsca wprowadzenia cewnika,
- podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (stwierdzone na podstawie badań krwi), co wskazuje na zaburzoną czynność nerek,
- wahania ciśnienia krwi,
- wysypka, świąd, pokrzywka,
- krwiak w miejscu wkłucia do naczynia.

Rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- Krwawienie prowadzące do małej liczby płytek krwi lub niedokrwistości,
- krwawienie w oku, mózgu (włącznie z udarem mózgu), miednicy i płucach,
- krwawienie z ran,
- balonowate nabrzmienie w tętnicy lub ścianie serca, obejmujące tylko kilka warstw ściany naczynia
- ciężkie reakcje alergiczne,
- zmniejszone krzepnięcie krwi,
- siniaki,
- obrzęk twarzy.

Bardzo rzadkie działania niepożądane: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób

- Krwawienie pod skórą lub wokół oka,
- zakażenie w miejscu krwawienia,
- ciężkie krwawienie miesiączkowe,
- krwawienie z prącia, ucha lub wcześniej istniejących guzów skóry.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kengrexal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP / termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Rekonstruowany roztwór: proszek należy rekonstruować, po czym natychmiast rozcieńczyć i wykorzystać. Nie przechowywać w lodówce.

Rozcieńczony roztwór: Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać natychmiast, chyba że sposób rekonstrukcji/rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed wykorzystaniem odpowiada użytkownik.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kengrexal

- Substancją czynną leku jest kangrelor. Każda fiolka zawiera 50 mg kangreloru. Po rekonstrukcji 1 ml koncentratu zawiera 10 mg kangreloru, a po jego rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 200 µg kangreloru.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sorbitol i sodu wodorotlenek (w celu zapewnienia odpowiedniego pH).

Jak wygląda lek Kengrexal i co zawiera opakowanie

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań / do infuzji w szklanej fiolce.

Kengrexal to biały lub prawie biały proszek liofilizowany.

Kengrexal jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

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

France

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

Ferrer Portugal, S.A
Tel: +351 214449600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Kengrexal powinien podawać lekarz doświadczony w leczeniu ostrych incydentów wieńcowych lub w angioplastyce wieńcowej. Produkt jest przeznaczony do stosowania pod specjalistycznym nadzorem w stanach ostrych i w warunkach szpitalnych.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku Kengrexal dla pacjentów przechodzących przezskórną interwencję wieńcową (PCI) to dożylny bolus 30 µg/kg mc., po którym niezwłocznie następuje wlew dożylny 4 µg/kg mc./min. Bolus i wlew należy rozpocząć przed zabiegiem i kontynuować przez przynajmniej dwie godziny lub przez cały czas trwania zabiegu, zależnie od tego który z tych okresów jest dłuższy. Jeśli lekarz uzna to za konieczne, wlew można kontynuować przez całkowity okres czterech godzin, patrz punkt 5.1.

W razie długotrwałego leczenia pacjent powinien przejść na leczenie inhibitorem P2Y₁₂ do podania doustnego. Aby rozpocząć leczenie doustne, należy natychmiast po zakończeniu wlewu kangreloru zastosować dawkę nasycającą doustnego inhibitora P2Y₁₂ (klopidogrelu, tikagreloru lub prasugrelu). Alternatywnie w okresie do 30 minut przed zakończeniem wlewu można zastosować dawkę nasycającą tikagreloru lub prasugrelu, ale nie klopidogrelu, patrz punkt 4.5.

Sposób przygotowania

Podczas przygotowywania leku Kengrexal należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

Zawartość fiolki należy rekonstruować, po czym natychmiast rozcieńczyć i wykorzystać. Rekonstruować zawartość każdej fiolki (50 mg/fiolkę), dodając 5 ml sterylnej wody do wstrzykiwań. Delikatnie obracać fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia zawartości. Unikać gwałtownego mieszania. Począć aż piana osiadzie. Upewnić się, że zawartość fiolki jest całkowicie rozpuszczona, a rekonstruowany płyn to przezroczysty roztwór koloru od bezbarwnego do jasnożółtego.

Nie stosować bez rozcieńczenia. Przed podaniem należy pobrać 5 ml rekonstruowanego roztworu z każdej fiolki i rozcieńczyć w 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy (5%) do wstrzykiwań. Starannie wymieszać zawartość worka.

Produkt leczniczy należy obejrzeć, aby sprawdzić, czy po rekonstrukcji nie zawiera stałych cząstek.

Kengrexal stosuje się w dawkach ustalonych w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka wstępna jest podawana w bolusie, po którym następuje wlew dożylny. Bolus i wlew dożylny należy podawać z roztworu infuzyjnego.

Po rozcieńczeniu w ten sposób uzyskuje się roztwór o stężeniu 200 µg/ml, który powinien wystarczyć na przynajmniej dwie godziny podawania zgodnego z zapotrzebowaniem. Jeśli pacjent waży 100 kg lub więcej, konieczne będzie użycie przynajmniej dwóch worków.