

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kengrexal 50 mg pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém cangrelor tetrassódico correspondente a 50 mg de cangrelor. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 10 mg de cangrelor. Após diluição, 1 ml de solução contém 200 microgramas de cangrelor.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 52,2 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão.

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kengrexal, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado para a redução de acontecimentos cardiovasculares trombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), que não receberam um inibidor oral de P2Y12 antes do procedimento de ICP e nos quais a terapêutica oral com inibidores de P2Y12 não é praticável ou desejável.

4.2 Posologia e modo de administração

Kengrexal deve ser administrado por um médico com experiência em cuidados coronários agudos ou em procedimentos de intervenção coronária e é indicado para o uso especializado num enquadramento hospitalar de cuidados intensivos agudos.

Posologia

A dose recomendada de Kengrexal para doentes submetidos a ICP é de 30 microgramas/kg administrada por *bolus* intravenoso seguido imediatamente de uma perfusão intravenosa de 4 microgramas/kg/min. O *bolus* e a perfusão devem ser iniciados antes do procedimento e devem continuar durante pelo menos duas horas ou durante todo o procedimento, consoante o que for mais longo. De acordo com o critério do médico, a perfusão pode continuar durante um período total de quatro horas, ver secção 5.1.

Os doentes devem mudar para uma terapêutica oral com P2Y12 durante o tratamento crónico. Para a transição, deve administrar-se uma dose de carga da terapêutica oral com P2Y12 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) tal como descrito abaixo, ver também a secção 4.5:

- Clopidogrel: imediatamente após a descontinuação da perfusão de cangrelor.
- Prasugrel: imediatamente após a descontinuação da perfusão de cangrelor. Em alternativa, pode-se administrar uma dose de carga de prasugrel até 30 minutos antes de terminar a perfusão.

- Ticagrelor: a qualquer momento durante a perfusão de cangrelor ou imediatamente após a descontinuação.

Utilização com outros agentes anticoagulantes

Em doentes submetidos a ICP, deverá ser implementada uma terapêutica standard adjuvante durante o procedimento (ver secção 5.1).

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (≥ 75 anos).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada ou grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de cangrelor em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Kengrexal é indicado para via intravenosa, apenas depois da reconstituição e diluição.

Kengrexal deve ser administrado através de uma linha intravenosa. O volume do *bolus* deve ser administrado rapidamente (< 1 minuto), a partir do saco com a solução diluída, por injeção intravenosa manual ou por bomba. Assegure-se de que o *bolus* é administrado completamente antes do início da ICP. Comece a perfusão imediatamente após a administração do *bolus*.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hemorragia ativa ou risco de hemorragia aumentado, devido a hemostase alterada e/ou a perturbações irreversíveis da coagulação ou devido a grande cirurgia/traumatismo grave recentes ou hipertensão grave não controlada.
- Quaisquer antecedentes de acidente vascular cerebral ou de acidente isquémico transitório (AIT).
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de hemorragia

O tratamento com Kengrexal pode aumentar o risco de hemorragia.

Em estudos de referência realizados em doentes submetidos a ICP, GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries* - Utilização global de estratégias para abertura de artérias ocluídas), acontecimentos hemorrágicos moderados e ligeiros foram mais frequentes em doentes tratados com cangrelor do que em doentes tratados com clopidogrel, ver secção 4.8.

Embora a maior parte dos casos de hemorragia associados à utilização de cangrelor ocorressem no local de punção arterial, a hemorragia pode ocorrer em qualquer local. Uma queda inexplicada da

tensão arterial ou do hematócrito deverá fazer pensar seriamente num acontecimento hemorrágico e na cessação da administração do cangrelor. O cangrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com estados de doença associados a um maior risco de hemorragia. O cangrelor deve ser utilizado com precaução em doentes que estão a tomar medicamentos que podem aumentar o risco de hemorragia.

O cangrelor tem uma semivida de três a seis minutos. A função plaquetária é restabelecida no período de 60 minutos após a interrupção da perfusão.

Hemorragia intracraniana

O tratamento com Kengrexal pode aumentar o risco de hemorragia intracraniana. Em estudos de referência realizados em doentes submetidos a ICP, verificaram-se mais hemorragias intracranianas após 30 dias com cangrelor (0,07%) do que com clopidogrel (0,02%), das quais foram fatais quatro hemorragias com cangrelor e uma hemorragia com clopidogrel. O cangrelor é contraindicado em doentes com quaisquer antecedentes de acidente vascular cerebral/AIT (ver secções 4.3 e 4.8).

Tamponamento cardíaco

O tratamento com Kengrexal pode aumentar o risco de tamponamento cardíaco. Em estudos de referência realizados em doentes submetidos a ICP, verificaram-se mais tamponamentos cardíacos após 30 dias com cangrelor (0,12%) do que com clopidogrel (0,02%) (ver secção 4.8).

Efeitos sobre a função renal

Em estudos de referência realizados em doentes submetidos a ICP, a ocorrência de acontecimentos de insuficiência renal aguda (0,1%), insuficiência renal (0,1%) e aumento da creatinina sérica (0,2%) foi notificada após administração de cangrelor em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 15-30 ml/min) foi notificada uma taxa mais elevada de agravamento da função renal (3,2%) no grupo do cangrelor em comparação com o clopidogrel (1,4%). Além disso, foi notificada uma taxa mais elevada de hemorragia moderada em GUSTO no grupo do cangrelor (6,7%) em comparação com o clopidogrel (1,4%). O cangrelor deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade após o tratamento com Kengrexal. Foi registada uma taxa mais elevada de casos graves de hipersensibilidade com cangrelor (0,05%) do que com o controlo (0,007%). Estes incluíram casos de reações anafiláticas/choque anafilático e de angioedema (ver secção 4.8).

Risco de dispneia

O tratamento com Kengrexal pode aumentar o risco de dispneia. Em estudos de referência realizados em doentes submetidos a ICP, a dispneia (incluindo dispneia de esforço) ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com cangrelor (1,3%) do que com clopidogrel (0,4%). A maior parte dos acontecimentos de dispneia tiveram uma gravidade ligeira ou moderada e a duração mediana da dispneia foi de duas horas em doentes medicados com cangrelor (ver secção 4.8).

Intolerância à frutose

Este medicamento contém 52,2 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não lhes deve ser administrado este medicamento, a menos que estritamente necessário.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Agentes P2Y12 orais (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)

Quando o clopidogrel é administrado durante a perfusão de cangrelor, não se obtém o efeito inibidor previsto do clopidogrel sobre as plaquetas. A administração de 600 mg de clopidogrel imediatamente após a cessação da perfusão de cangrelor produz o efeito farmacodinâmico total antecipado. Em estudos de fase III, não se observou uma interrupção clinicamente relevante da inibição da P2Y12 quando se administraram 600 mg de clopidogrel imediatamente após a descontinuação da perfusão de cangrelor.

Foi realizado um estudo de interação farmacodinâmica com cangrelor e prasugrel, que demonstrou que o cangrelor e o prasugrel podem ser administrados concomitantemente. Os doentes podem passar de cangrelor para prasugrel quando este é administrado imediatamente depois da descontinuação da perfusão de cangrelor ou até uma hora antes, idealmente 30 minutos antes de terminar a perfusão de cangrelor, para limitar a recuperação da atividade plaquetária.

Realizou-se também um estudo de interação farmacodinâmica com cangrelor e ticagrelor. Não se observou qualquer interação sobre o cangrelor. Os doentes podem passar de cangrelor para ticagrelor sem interrupção do efeito antiplaquetário, ver secção 4.2.

Efeitos farmacodinâmicos

O cangrelor demonstra inibir a ativação e agregação de plaquetas como indicado por agregometria (transmissão e impedância luminosa), ensaios no ponto de cuidados como o teste VerifyNow P2Y12, o ensaio VASP-P e citometria de fluxo.

Após a administração de um *bolus* de 30 microgramas/kg seguido de uma perfusão de 4 microgramas/kg/min (a dose para ICP), observou-se inibição plaquetária ao fim de dois minutos. O efeito farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) do cangrelor mantém-se constante durante todo o período da perfusão.

Independentemente da dose, após cessação da perfusão, os níveis sanguíneos de cangrelor diminuem rapidamente e a função plaquetária normaliza no período de uma hora.

Ácido acetilsalicílico, heparina, nitroglicerina

Não se observou interação farmacocinética ou farmacodinâmica com o cangrelor num estudo de interação com aspirina, heparina ou nitroglicerina.

Bivalirudina, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e inibidores da GP IIb/IIIa

Em estudos clínicos, o cangrelor foi coadministrado com bivalirudina, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e inibidores da GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) sem haver um efeito aparente sobre a farmacocinética ou a farmacodinâmica de cangrelor.

Citocromo P450 (CYP)

O metabolismo do cangrelor não depende de CYPs e as isoenzimas CYP não são inibidas por concentrações terapêuticas de cangrelor ou dos seus metabolitos principais.

Proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP)

Observou-se a inibição *in vitro* da BCRP pelo metabolito ARC-69712XX em concentrações clinicamente relevantes. Não se investigaram as implicações possíveis para a situação *in vivo*, mas aconselha-se precaução quando o cangrelor é associado a um substrato da BCRP.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Kengrexal em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Kengrexal não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se Kengrexal é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Fertilidade

Não se observaram quaisquer efeitos sobre os parâmetros da fertilidade em fêmeas em estudos em animais de Kengrexal. Um efeito reversível sobre a fertilidade foi observado em ratos macho tratados com Kengrexal (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kengrexal sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com cangrelor incluem hemorragia ligeira e moderada e dispneia. Reações adversas graves associadas ao cangrelor em doentes com doença arterial coronária incluem hemorragia grave/com risco de vida e hipersensibilidade.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 apresenta as reações adversas que foram identificadas com base num agrupamento de dados combinados de todos os estudos CHAMPION. As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência e classes de sistemas de órgãos. Os grupos de frequência são definidos de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 1: Reações adversas do cangrelor nos estudos agrupados CHAMPION, no período de 48 horas

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Infeções e infestações				Infeção de hematomas

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)				Hemorragia de neoplasia cutânea
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia, trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática (choque anafilático), hipersensibilidade	
Doenças do sistema nervoso			Hemorragia intracraniana ^{d *}	
Afeções oculares			Hemorragia ocular	
Afeções do ouvido e do labirinto				Hemorragia auricular
Cardiopatias		Tamponamento cardíaco (hemorragia pericárdica)		
Vasculopatias	Hematoma <5 cm, hemorragia,	Instabilidade hemodinâmica,	Hemorragia da incisão, pseudoaneurisma vascular	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (dispneia de esforço)	Epistaxe, hemoptise,	Hemorragia pulmonar	
Doenças gastrointestinais		Hemorragia retroperitoneal,* hematoma peritoneal, hemorragia gastrointestinal ^a		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Equimose (petéquias, púrpura)	Erupção cutânea, prurido, urticária ^f	Angioedema	
Doenças renais e urinárias		Hemorragia das vias urinárias, ^e insuficiência renal aguda (insuficiência renal)		
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Hemorragia pélvica	Menorragia, hemorragia peniana

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Secreção no local da punção vascular	Hematoma no local da punção vascular ^b		
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina**	Aumento da creatinina sanguínea	Diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de eritrócitos, aumento da razão normalizada internacional ^c	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Hematoma ≥5 cm		Contusão	Hematoma periorbitário, hematoma subcutâneo

Os termos de várias reações adversas relacionadas foram agrupados em conjunto na tabela e incluem termos médicos como abaixo descrito:

- a. Hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia bucal, hemorragia gengival, hemorragia esofágica, hemorragia de úlcera duodenal, hematemese, hemorragia gastrointestinal inferior, hemorragia retal, hemorragia hemorroidal, hematoquezia.
- b. Hemorragia no local da aplicação, hemorragia no local do cateter, hemorragia ou hematoma no local da perfusão.
- c. Tempo de coagulação anormal, tempo de protrombina prolongado.
- d. Hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral.
- e. Hematúria, urina com sangue presente, hemorragia uretral.
- f. Eritema, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa.
- * Incluindo acontecimentos com evolução fatal.
- ** A transfusão foi pouco frequente 101/12.565 (0,8%).

Descrição de reações adversas selecionadas

A escala GUSTO de hemorragia foi determinada nos ensaios clínicos CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM e PCI). Uma análise da hemorragia não relacionada com o enxerto de *bypass* da artéria coronária (CABG) é apresentada na Tabela 2.

Quando administrado no enquadramento de uma ICP, o cangrelor foi associado a uma maior incidência de hemorragia ligeira segundo GUSTO em comparação com o clopidogrel. Uma análise adicional da hemorragia ligeira segundo GUSTO revelou que uma grande proporção de acontecimentos de hemorragia ligeira consistiu em equimose, exsudação e hematoma <5 cm. As taxas de transfusões e hemorragias graves/com risco de vida segundo GUSTO foram semelhantes. Na população de segurança agrupada dos ensaios CHAMPION, a incidência de hemorragia fatal no período de 30 dias de administração foi baixa e foi semelhante em doentes medicados com cangrelor em comparação com clopidogrel (8 [0,1%] vs. 9 [0,1%]).

Nenhum fator demográfico inicial alterou o risco relativo de hemorragia com cangrelor.

Tabela 2: Hemorragia não relacionada com CABG

Hemorragia na escala GUSTO, n (%)		
CHAMPION agrupado	Cangrelor (N=12.565)	Clopidogrel (N=12.542)
Qualquer hemorragia por GUSTO	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Grave/com risco de vida	28 (0,2)	23 (0,2)
Moderada	76 (0,6)	56 (0,4)
Ligeira ^a	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Ligeira sem equimose, exsudação e hematoma <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Doentes com qualquer transfusão	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Cangrelor (N=5.529)	Clopidogrel (N=5.527)
Qualquer hemorragia por GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Grave/com risco de vida	9 (0,2)	6 (0,1)
Moderada	22 (0,4)	13 (0,2)
Ligeira ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Ligeira sem equimose, exsudação e hematoma <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Doentes com qualquer transfusão	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Cirurgia de bypass da artéria coronária por enxerto; GUSTO: Utilização global de estratégias para abertura de artérias ocluídas

^a Na análise agrupada de CHAMPION, Ligeira na escala GUSTO foi definida como outra hemorragia que não necessitava de transfusão sanguínea ou causava compromisso hemodinâmico.

^b Em CHAMPION PHOENIX, Ligeira na escala GUSTO foi definida como outra hemorragia exigindo intervenção mas sem necessitar de transfusão sanguínea ou causar compromisso hemodinâmico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, voluntários saudáveis receberam até duas vezes a dose diária proposta. Em ensaios clínicos, a sobredosagem accidental máxima foi 10 vezes (*bolus*) ou 3,5 vezes a dose de perfusão normalmente administrada e a hemorragia foi o acontecimento adverso mais frequentemente observado.

A hemorragia é o efeito farmacológico mais provável da sobredosagem. Se ocorrer hemorragia, devem ser tomadas as medidas de suporte apropriadas que podem incluir a interrupção do medicamento para que a função plaquetária possa voltar.

Não existe nenhum antídoto para Kengrexal; contudo, a semivida farmacocinética de Kengrexal é de três a seis minutos. A função plaquetária é restabelecida no período de 60 minutos após a interrupção da perfusão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da agregação plaquetária excluindo heparina, código ATC: B01AC25.

Mecanismo de ação

Kengrexal contém cangrelor, um antagonista direto do recetor plaquetário P2Y₁₂ que bloqueia a ativação e agregação plaquetária induzida pela adenosina difosfato (ADP) *in vitro* e *ex vivo*. O cangrelor liga-se seletiva e reversivelmente ao recetor P2Y₁₂ para prevenir a sinalização e ativação plaquetária ulteriores.

Efeitos farmacodinâmicos

O cangrelor demonstra inibir a ativação e agregação de plaquetas como indicado por agregometria (transmissão e impedância luminosa), ensaios no ponto de cuidados como o teste VerifyNow P2Y₁₂, o ensaio VASP-P e citometria de fluxo. O início da inibição de P2Y₁₂ ocorre rapidamente após a administração de cangrelor.

Após a administração de um *bolus* de 30 microgramas/kg seguido de uma perfusão de 4 microgramas/kg/min, observou-se inibição plaquetária ao fim de dois minutos. O efeito farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) do cangrelor mantém-se constante durante todo o período da perfusão.

Independentemente da dose, após cessação da perfusão, os níveis sanguíneos diminuem rapidamente e a função plaquetária normaliza no período de uma hora.

Eficácia e segurança clínicas

A evidência clínica primária da eficácia de cangrelor provém de CHAMPION PHOENIX, um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que comparou o cangrelor (n=5.472) com o clopidogrel (n=5.470), ambos administrados em associação com aspirina e outra terapêutica padrão, incluindo heparina não fracionada (78%), bivalirudina (23%), heparina de baixo peso molecular (14%) ou fondaparinux (2,7%). A duração mediana da perfusão de cangrelor foi de 129 minutos. Permitiu-se a utilização de inibidores da GPIIb/IIIa apenas como medicação de resgate e os mesmos foram administrados a 2,9% dos doentes. Foram incluídos doentes com aterosclerose coronária que necessitavam de ICP para angina estável (58%), síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (NSTEMI - *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*) (26%) ou enfarte do miocárdio com elevação ST (STEMI - *ST-elevation myocardial infraction*) (16%).

Os dados da população agrupada de CHAMPION de mais de 25.000 doentes submetidos a ICP proporcionam um apoio clínico adicional para a segurança.

No CHAMPION PHOENIX, o cangrelor diminuiu significativamente (redução do risco relativo de 22%; redução do risco absoluto de 1,2%) o critério de avaliação composto primário de mortalidade por todas as causas, EM, IDR e ST em comparação com o clopidogrel às 48 horas (Tabela 3).

Tabela 3: Acontecimentos trombóticos às 48 horas no CHAMPION PHOENIX (população mITT)

	Cangrelor vs. Clopidogrel			
n (%)	Cangrelor N=5.470	Clopidogrel N=5.469	OR (IC 95%)	valor p
Critério de avaliação primário Morte/EM/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Principais critérios de avaliação secundários				
Trombose do <i>stent</i>	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Morte	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	>0,999
EM	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 Critério de avaliação primário obtido da regressão logística ajustada em função da dose de carga e estado do doente. Valores p dos critérios de avaliação secundários baseados no teste do Qui-quadrado. OR = razão de probabilidades; IC = intervalo de confiança; IDR = revascularização por isquemia; EM = enfarte do miocárdio; mITT = intenção de tratar modificada; ST = trombose do *stent*.

As reduções significativas de morte/EM/IDR/ST e de ST observadas no grupo do cangrelor às 48 horas mantiveram-se durante o período de 30 dias (Tabela 4).

Tabela 4: Acontecimentos trombóticos aos 30 dias no CHAMPION PHOENIX (população mITT)

	Cangrelor vs. Clopidogrel			
n (%)	Cangrelor N=5.462	Clopidogrel N=5.457	OR (IC 95%)	valor p ^a
Critério de avaliação primário Morte/EM/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Principais critérios de avaliação secundários				
Trombose do <i>stent</i>	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Morte	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
EM	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 Valores p baseados no teste do Qui-quadrado.

OR = razão de probabilidades; IC = intervalo de confiança; IDR = revascularização por isquemia; EM = enfarte do miocárdio; mITT = intenção de tratar modificada; ST = trombose do *stent*.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kengrexal em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção de embolia e trombose de localização não específica, no tratamento de trombose em doentes pediátricos submetidos a procedimentos vasculares percutâneos de diagnóstico e/ou terapêuticos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

O cangrelor foi avaliado num estudo de fase I prospetivo, multicêntrico, de braço único, sem ocultação, com 2 níveis de doses de 0,5 e 0,25 microgramas/kg/min em 15 recém-nascidos com ≤ 28 dias de vida, com doença cardíaca congénita, com necessidade de palição com um *shunt* arterial sistémico-pulmonar, um *shunt* ventrículo direito-artéria pulmonar ou um *stent* do canal arterial (ver secção 4.2). A inibição da agregação plaquetária foi avaliada por agregometria de transmissão de luz (ATL) em resposta à estimulação com 20 e 5 μM de ADP. A percentagem de inibição da agregação máxima 45 minutos após o início da perfusão de cangrelor e o número de indivíduos que atingiram $>90\%$ de inibição máxima da agregação plaquetária estão resumidos na tabela abaixo.

	Cangrelor 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$ N=8		Cangrelor 0,25 $\mu\text{g/kg/min}$ N=7	
Método de ATL	utilizando 20 μM de ADP	utilizando 5 μM de ADP	utilizando 20 μM de ADP	utilizando 5 μM de ADP
N	6	5	7	5
% de inibição da agregação máxima 45 minutos após o início da perfusão, média (DP) mediana (min; máx)	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)
Indivíduos que atingiram $>90\%$ de inibição máxima da agregação plaquetária, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade de cangrelor é completa e imediata. O cangrelor é rapidamente distribuído atingindo a C_{max} dois minutos após a administração de um *bolus* intravenoso seguido de perfusão. A concentração média de cangrelor no estado de equilíbrio durante uma perfusão intravenosa contínua de 4 microgramas/kg/min é de 488 ng/ml.

Distribuição

O cangrelor tem um volume de distribuição de 3,9 l. A ligação de cangrelor às proteínas plasmáticas é de 97-98%.

Biotransformação

O cangrelor é desativado rapidamente no plasma por desfosforilação para formar o seu metabolito primário, um nucleósido. O metabolismo do cangrelor é independente da função de órgãos e não interfere com outros fármacos metabolizados por enzimas hepáticas.

Eliminação

A semivida de Kengrexal é de três a seis minutos, independentemente da dose. Após administração intravenosa de uma perfusão intravenosa de 2 microgramas/kg/min de [^3H]-cangrelor a voluntários saudáveis do sexo masculino, foi recuperada 93% da radioatividade total. Da substância recuperada, 58% foram detetados na urina e os 35% restantes foram detetados nas fezes, presumivelmente após excreção biliar. A excreção inicial foi rápida, de tal modo que aproximadamente 50% da radioatividade

administrada foi recuperada nas primeiras 24 horas e 75% foi recuperada ao fim de 48 horas. A depuração média foi aproximadamente de 43,2 l/kg.

Linearidade/não linearidade

Avaliaram-se as propriedades farmacocinéticas do cangrelor e demonstrou-se a sua linearidade em doentes e em voluntários saudáveis.

Relação(ões) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)

Populações especiais

A farmacocinética do cangrelor não é afetada pelo sexo, idade ou pelo estado renal ou hepático. Não são necessários ajustes posológicos nestas populações.

População pediátrica

A perfusão de cangrelor foi avaliada em doentes recém-nascidos (idade desde o nascimento até aos 28 dias) com um nível de dose de 0,25 e 0,5 microgramas/kg/min. As concentrações máximas foram de 19 ng/ml e 60 ng/ml, respetivamente, e as mesmas foram observadas aproximadamente 45 minutos após o início da perfusão. O cangrelor é rapidamente metabolizado nos recém-nascidos, formando o seu metabolito principal AR-C69712XX. Foram observados níveis muito baixos ou não detetáveis de cangrelor 5-10 minutos após a perfusão e foram detetados níveis relativamente elevados do metabolito principal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, mutagenicidade e potencial clastogénico.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

Os principais efeitos adversos do cangrelor em ratos e cães ocorreram nas vias urinárias superiores e consistiram em lesão dos túbulos renais, bacinete e uréter. As alterações anatómicas estavam correlacionadas com um aumento da creatinina e ureia no plasma e com um aumento de albumina e células sanguíneas na urina. A lesão das vias urinárias foi reversível após cessação da administração num estudo de investigação em ratos.

Toxicidade reprodutiva

O cangrelor produziu um atraso do crescimento fetal relacionado com a dose, caracterizado por um aumento das incidências de ossificação incompleta e de não ossificação dos metatarsos dos membros posteriores em ratos. Em coelhos, o cangrelor foi associado a um aumento das incidências de aborto e de perdas intrauterinas, assim como a atraso do crescimento fetal em doses mais elevadas o qual pode ter sido secundário a toxicidade materna. O cangrelor não produziu malformações em estudos de reprodução no rato ou no coelho.

Alteração da fertilidade

Observaram-se efeitos na fertilidade, na capacidade de produzir uma gestação na(s) parceira(s) fêmea, na morfologia e motilidade dos espermatozoides no estudo de fertilidade em ratos macho, quando o cangrelor foi administrado em doses equivalentes às doses humanas de 1,8 vezes a dose recomendada para ICP. Estes efeitos não foram aparentes em doses mais baixas e foram reversíveis após cessação da administração. Neste estudo, a análise do sémen foi realizada após 8 semanas de tratamento contínuo.

A fertilidade das fêmeas não foi afetada em nenhum nível de dose.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Sorbitol
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

O pó deve ser reconstituído imediatamente antes da diluição e utilização. Não refrigerar. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição/diluição impeça o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frascos para injetáveis de vidro (Tipo 1) de 10 ml fechados com uma rolha de borracha butílica revestida por Flurotec e vedados com uma cápsula de alumínio moldada.

Kengrexal está disponível em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para a preparação

Devem utilizar-se procedimentos assépticos para a preparação de Kengrexal.

O frasco para injetáveis deve ser reconstituído imediatamente antes da diluição e utilização. Reconstitua cada 50 mg/frasco para injetáveis, adicionando 5 ml de água para preparações injetáveis estéril. Agite cuidadosamente até o produto estar completamente dissolvido. Evite misturar vigorosamente. Deixe a espuma assentar. Assegure-se de que o conteúdo do frasco para injetáveis está completamente dissolvido e o produto reconstituído é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido.

Não utilize sem diluição. Antes da administração, extraia 5 ml de solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, os quais devem ser novamente diluídos com 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para injetáveis de glucose (5%). Misture o saco muito bem.

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas após a reconstituição.

Kengrexal é administrado num regime à base do peso que consiste num *bolus* intravenoso inicial seguido de uma perfusão intravenosa. O *bolus* e a perfusão devem ser administrados a partir da solução de perfusão.

Esta diluição produzirá uma concentração de 200 microgramas/ml e deve ser suficiente para pelo menos duas horas de administração, conforme desejado. Doentes com 100 kg e mais necessitam no mínimo de dois sacos.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/994/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de março de 2015
Data da última renovação: 16 de dezembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kengrexal 50 mg pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão
cangrelor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém cangrelor tetrassódico correspondente a 50 mg de cangrelor.
Após reconstituição, 1 ml contém 10 mg de cangrelor.
Após diluição, 1 ml contém 200 microgramas de cangrelor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol
Sorbitol
Hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O pó deve ser reconstituído imediatamente antes da diluição e utilização. Não refrigerar. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/994/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kengrexal 50 mg pó para concentrado
cangrelor
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kengrexal 50 mg pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão. cangrelor

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Kengrexal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kengrexal
3. Como utilizar Kengrexal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kengrexal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kengrexal e para que é utilizado

Kengrexal é um medicamento antiplaquetário que contém a substância ativa cangrelor.

As plaquetas são células muito pequenas presentes no sangue que se podem agrupar e ajudam o sangue a coagular. Por vezes, os coágulos podem formar-se no interior do vaso sanguíneo lesado como, por exemplo, numa artéria do coração, o que pode ser muito perigoso dado que o coágulo pode interromper a irrigação de sangue (um acontecimento trombótico) causando um ataque de coração (enfarte do miocárdio).

Kengrexal diminui o agrupamento de plaquetas e reduz, deste modo, a possibilidade de formação de um coágulo de sangue.

Foi-lhe receitado Kengrexal porque tem um bloqueio de vasos sanguíneos no seu coração (doença arterial coronária) e necessita de ser submetido a um procedimento (chamado intervenção coronária percutânea - ICP) para remover o bloqueio. Durante este procedimento poderá ser inserido um *stent* no seu vaso sanguíneo para ajudar a mantê-lo aberto. A utilização de Kengrexal diminui o risco deste procedimento causar a formação de um coágulo que bloqueia novamente os vasos sanguíneos.

Kengrexal é apenas para utilização em adultos

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kengrexal

Não utilize Kengrexal

- Se tem alergia ao cangrelor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma condição médica que está presentemente a causar uma hemorragia, como hemorragia no estômago ou intestinos, ou tem uma doença que o torna mais predisposto a ter uma hemorragia não controlada (hemostase alterada ou doenças irreversíveis da coagulação).
- Se foi submetido recentemente a grande cirurgia ou se sofreu qualquer tipo de traumatismo físico grave como, por exemplo, fratura de um osso ou acidente de viação.
- Se tem a tensão arterial muito alta, não controlada.
- Se já teve uma trombose ou uma “mini-trombose” (também conhecida por acidente isquémico transitório, AIT) causada pela interrupção temporária da irrigação de sangue no cérebro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Kengrexal:

- Se tem ou pensa que pode ter um maior risco de hemorragia. Por exemplo, se tem uma condição médica que afeta a coagulação do sangue ou devido a qualquer outra condição médica que pode aumentar o risco de hemorragia, como um ferimento recente grave, qualquer tipo de cirurgia recente, antecedentes de um acidente vascular cerebral ou de um acidente isquêmico transitório ou uma hemorragia recente do estômago ou intestinos.
- Se tem uma alteração da função dos rins ou se necessita de diálise.
- Se já teve uma reação alérgica a Kengrexal ou a qualquer um dos seus componentes.
- Se tem dificuldade em respirar, como por exemplo asma.
- Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares.

Crianças e adolescentes

Kengrexal não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Kengrexal

Pode ser medicado com ácido acetilsalicílico (AAS) enquanto estiver a ser tratado com Kengrexal ou com qualquer outro tipo de medicamento antiplaquetário (por exemplo, clopidogrel) antes e depois de ser tratado com Kengrexal.

Informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos que podem aumentar o risco de ter efeitos indesejáveis, como hemorragia, incluindo medicamentos que tornam o seu sangue mais fluido (anticoagulantes, por exemplo, a varfarina).

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. A utilização de Kengrexal não é recomendada durante a gravidez.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito de Kengrexal desaparece rapidamente e é improvável que tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Kengrexal contém sódio e sorbitol

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode tomar este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem digerir a frutose deste medicamento, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

Tem de informar o seu médico antes de tomar este medicamento se tem IHF.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Kengrexal

O seu tratamento com Kengrexal será vigiado por um médico com experiência no tratamento de doentes com uma doença do coração. O médico decidirá quanto Kengrexal lhe será administrado e preparará o medicamento.

Kengrexal é para injeção, seguida de perfusão (gota-a-gota) numa veia. A dose administrada depende do seu peso.

A dose recomendada é:

- 30 microgramas por quilograma de peso corporal por injeção seguida imediatamente de
- 4 microgramas por quilograma de peso corporal por minuto por perfusão (gota-a-gota) durante pelo menos 2 horas. O médico decidirá se necessita de ser tratado durante períodos mais longos.

Se utilizar mais Kengrexal do que deveria

Este medicamento ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde. O seu médico decidirá como tratá-lo, incluindo parar o medicamento e vigiá-lo para deteção de sinais de efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem efeitos indesejáveis, poderá ter necessidade de assistência médica.

Informe **imediatamente** o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes:

- Hemorragia em qualquer local do corpo. A hemorragia é um efeito secundário frequente do tratamento com Kengrexal (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). A hemorragia pode ser grave e foram notificados casos fatais.
- Reação alérgica (uma erupção na pele, comichão, inchaço/aperto na garganta, inchaço da língua ou lábios, dificuldade em respirar). A reação alérgica é um efeito secundário raro do tratamento com Kengrexal (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas), mas pode ser potencialmente grave.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Podem ocorrer nódos negros de menor importância em qualquer parte do corpo (incluindo pequenas manchas vermelhas na pele ou no local de uma injeção sob a pele que causam inchaço),
- dispneia (falta de ar),
- hemorragia que causa a diminuição do volume de sangue ou do número de glóbulos vermelhos,
- secreção de líquido nos locais de injeção ou do cateter.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Hemorragia que dá origem a líquido à volta do coração, sangue na cavidade torácica ou hemorragia do nariz, trato gastrointestinal, no abdómen ou na urina, ou nos locais da injeção ou cateter.
- aumento dos níveis de creatinina no sangue (identificada através de análises ao sangue), indicando uma diminuição da função dos rins
- alterações da tensão arterial,
- erupção na pele, prurido, urticária,
- hematoma no vaso utilizado como local de punção.

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- Hemorragia que causa uma contagem baixa de plaquetas ou anemia,
- hemorragia nos olhos, cérebro (incluindo trombose), pélvis e pulmões,
- hemorragia no local de feridas,
- inchaço tipo balão numa artéria ou na parede do coração, que envolve apenas algumas camadas da parede vascular,
- reações alérgicas graves,
- diminuição da coagulação do sangue,
- formação de nódos negros,
- face inchada.

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas

- Hemorragia sob a pele ou à volta dos olhos,
- infecção nos locais de hemorragia,
- hemorragia menstrual intensa,
- hemorragia do pênis, do ouvido, ou de tumores da pele pré-existentes.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kengrexal

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Solução reconstituída: o pó deve ser reconstituído imediatamente antes da diluição e utilização. Não refrigerar.

Solução diluída: a estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas quando conservado a 25°C. Não refrigerar.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição/diluição impeça o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kengrexal

- A substância ativa é o cangrelor. Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de cangrelor. Após a reconstituição, 1 ml de concentrado contém 10 mg de cangrelor e após a diluição, 1 ml de solução contém 200 microgramas de cangrelor.
- Os outros componentes são o manitol, sorbitol e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

Qual o aspeto de Kengrexal e conteúdo da embalagem

Pó para concentrado para solução injetável ou para perfusão num frasco para injetáveis de vidro.

Kengrexal é um pó liofilizado branco a esbranquiçado.

Kengrexal está disponível em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Itália

Fabricante

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Alemanha

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Kengrexal deve ser administrado por um médico com experiência em cuidados coronários agudos ou em procedimentos de intervenção coronária e é indicado para o uso especializado num enquadramento hospitalar de cuidados intensivos agudos.

Posologia

A dose recomendada de Kengrexal para doentes submetidos a ICP é de um *bolus* intravenoso de 30 microgramas/kg seguido imediatamente de uma perfusão intravenosa de 4 microgramas/kg/min. O *bolus* e a perfusão devem ser iniciados antes do procedimento e devem continuar durante pelo menos duas horas ou durante todo o procedimento, consoante o que for mais longo. De acordo com o critério do médico, a perfusão pode continuar durante um período total de quatro horas, ver secção 5.1.

Os doentes devem mudar para uma terapêutica com P2Y12 oral durante o tratamento crónico. Para a transição, deve administrar-se uma dose de carga da terapêutica com P2Y12 oral (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel) imediatamente após a descontinuação da perfusão de cangrelor. Em alternativa, pode administrar-se uma dose de carga de prasugrel, mas não de clopidogrel, até 30 minutos antes de terminar a perfusão. Pode administrar-se uma dose de carga padrão de ticagrelor a qualquer momento durante a perfusão de cangrelor, ver secção 4.5.

Instruções para a preparação

Devem utilizar-se procedimentos assépticos para a preparação de Kengrexal.

O frasco para injetáveis deve ser reconstituído imediatamente antes da diluição e utilização. Reconstitua cada 50 mg/frasco para injetáveis, adicionando 5 ml de água para preparações injetáveis estéril. Agite cuidadosamente até o produto estar completamente dissolvido. Evite misturar vigorosamente. Deixe a espuma assentar. Assegure-se de que o conteúdo do frasco para injetáveis está completamente dissolvido e o produto reconstituído é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido.

Não utilize sem diluição. Antes da administração, extraia 5 ml de solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, os quais devem ser novamente diluídos com 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para injetáveis de glucose (5%). Misture o saco muito bem.

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente para detecção de partículas após a reconstituição.

Kengrexal é administrado num regime à base do peso que consiste num *bolus* intravenoso inicial seguido de uma perfusão intravenosa. O *bolus* e a perfusão devem ser administrados a partir da solução de perfusão.

Esta diluição produzirá uma concentração de 200 microgramas/ml e deve ser suficiente para pelo menos duas horas de administração, conforme desejado. Doentes com 100 kg e mais necessitam no mínimo de dois sacos.