

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kengrexal 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține cangrelor tetrasodic echivalent cu 50 mg cangrelor. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține 10 mg de cangrelor. După diluare, 1 ml de soluție conține 200 micrograme de cangrelor.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 52,2 mg de sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kengrexal, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru reducerea evenimentelor trombotice cardiovasculare la pacienți adulți cu boală arterială coronariană cărora urmează să li se efectueze o intervenție coronariană percutanată (ICP) care nu au primit un inhibitor de P2Y12 oral anterior ICP, și la care terapia orală cu inhibitori de P2Y12 nu este posibilă sau de dorit.

4.2 Doze și mod de administrare

Kengrexal trebuie administrat de un medic cu experiență fie în tratamentul sindroamelor coronariene acute, fie în intervenții coronariene, fiind destinat utilizării specializate pentru tratament acut sau în mediu spitalicesc.

Doze

Doza recomandată de Kengrexal pentru pacienții cărora urmează să li se efectueze ICP este de 30 micrograme/kg în bolus intravenos, urmată imediat de 4 micrograme/kg/min în perfuzie intravenoasă. Bolusul și perfuzia trebuie inițiate anterior intervenției și continuate timp de cel puțin două ore, sau pe toată durata intervenției, în funcție de care este mai lungă. La discreția medicului, administrarea perfuziei poate continua pentru o perioadă totală de patru ore, vezi pct. 5.1.

Pacienții trebuie trecuți la terapia orală cu P2Y12 pentru tratament cronic. Pentru tranziție, imediat după terminarea administrării perfuziei cu cangrelor, se va administra o doză de încărcare de terapie orală cu P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor sau prasugrel). Alternativ, se poate administra o doză de încărcare de ticagrelor sau prasugrel, însă nu de clopidogrel, cu până la 30 de minute înainte de terminarea perfuziei, vezi secțiunea 4.5.

Utilizarea cu alți agenți anticoagulanți

La pacienții cărora urmează să li se efectueze ICP, trebuie implementată terapia adjunctivă procedurală standard (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 75 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cangrelorului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Kengrexal este destinat utilizării intravenoase, însă numai după reconstituire și diluare.

Kengrexal se administrează printr-o linie de perfuzare. Volumul bolusului se va administra rapid (<1 minut), din punga în care a fost diluat, prin injectare manuală intravenoasă rapidă sau cu pompă de perfuzie. Verificați ca bolusul să fie administrat în totalitate înainte de începerea ICP. Începeți perfuzia imediat după administrarea bolusului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Sângerare activă sau risc mărit de sângerare din cauza unor tulburări de hemostază și/sau a tulburărilor ireversibile de coagulare, sau din cauza unui traumatism/intervenții chirurgicale majore recente sau hipertensiunii severe necontrolate.
- Orice istoric de accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc de sângerare

Tratamentul cu Kengrexal poate mări riscul de sângerare.

În studii pivotale realizate la pacienți cărora urmează să li se efectueze ICP, evenimentele hemoragice moderate și ușoare, conform criteriilor GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries), au fost mai frecvente la pacienți tratați cu cangrelor decât la pacienți tratați cu clopidogrel (vezi pct. 4.8).

Cu toate că majoritatea sângerărilor asociate cu utilizarea cangrelorului au apărut la locul puncției arteriale, hemoragia poate apărea oriunde. La orice scădere neexplicată a tensiunii arteriale sau a hematocritului se va avea în vedere posibilitatea apariției unui eveniment hemoragic și încetarea administrării de cangrelor. Cangrelor se va folosi cu precauție la pacienții cu boli asociate cu un risc mărit de sângerare. Cangrelor se va folosi cu precauție la pacienții care iau medicamente care pot mări riscul de sângerare.

Cangrelor are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de trei până la șase minute. Funcția plachetară este restabilită după 60 de minute de la oprirea administrării perfuziei.

Hemoragie intracraniană

Tratamentul cu Kengrexal poate mări riscul de hemoragie intracraniană. În studii pivotale realizate la pacienți cărora urmează să li se efectueze ICP, s-au înregistrat mai multe hemoragii intracraniene după 30 de zile cu cangrelor (0,07%) decât cu clopidogrel (0,02%), dintre care 4 hemoragii cu cangrelor și 1 hemoragie cu clopidogrel au fost fatale. Cangrelor este contraindicat la pacienți cu istoric de accident vascular cerebral/AIT (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Tamponadă cardiacă

Tratamentul cu Kengrexal poate mări riscul de tamponadă cardiacă. În studii pivotale realizate la pacienți cărora urmează să li se efectueze ICP, s-au înregistrat mai multe tamponade cardiace după 30 de zile cu cangrelor (0,12%) decât cu clopidogrel (0,02%). (vezi pct. 4.8).

Efectele asupra funcției renale

În studii pivotale realizate la pacienți cărora urmează să li se efectueze ICP, evenimente de insuficiență renală acută (0,1%), insuficiență renală (0,1%), și creștere a nivelului creatininei serice (0,2%) au fost raportate ca apărând după administrarea cangrelorului în studii clinice (vezi pct. 4.8). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-30 ml/min) a fost raportată o rată mai ridicată de înrăutățire a funcției renale (3,2%) în grupul cu cangrelor, comparativ cu grupul cu clopidogrel (1,4%). În plus, o rată mai ridicată a sângerărilor moderate GUSTO a fost raportată în grupul cu cangrelor (6,7%), comparativ cu grupul cu clopidogrel (1,4%). Cangrelor trebuie folosit cu precauție la acești pacienți.

Hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate pot apărea în urma tratamentului cu Kengrexal. O rată mai ridicată a cazurilor grave de hipersensibilitate a fost înregistrată în grupul cu cangrelor (0,05%), decât în grupul de control (0,007%). Acestea au inclus cazuri de reacții/șoc anafilactic(e) și angioedem, (vezi pct. 4.8).

Risc de dispnee

Tratamentul cu Kengrexal poate mări riscul de dispnee. În studii pivotale realizate la pacienți cărora urmează să li se efectueze ICP, dispneea (inclusiv dispneea de efort fizic), a apărut mai frecvent la pacienți tratați cu cangrelor (1,3%), decât la pacienți tratați cu clopidogrel (0,4%). Majoritatea evenimentelor de dispnee au fost ușoare sau moderate ca severitate, durata medie a dispneei fiind de două ore la pacienții care au primit cangrelor, (vezi pct. 4.8).

Intoleranța la fructoză

Acest medicament conține 52,2 mg sorbitol per fiecare flacon. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament decât dacă este imperios necesar.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Agenti P2Y12 orali (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)

Când se administrează clopidogrel în timpul perfuziei cu cangrelor, nu se obține efectul inhibitor anticipat al clopidogrelului asupra plachetelor. Administrarea a 600 mg de clopidogrel imediat după încetarea administrării perfuziei cu cangrelor, produce întregul efect farmacodinamic anticipat. În cadrul studiilor de faza III nu a fost observată nicio întrerupere semnificativă clinic a inhibării P2Y12 la administrarea a 600 mg de clopidogrel imediat după încetarea administrării perfuziei cu cangrelor.

A fost realizat un studiu privind interacțiunile farmacodinamice cu cangrelor și prasugrel, care a demonstrat că cangrelorul și prasugrelul se pot administra concomitent. Pacienții pot fi trecuți de la cangrelor la prasugrel atunci când prasugrelul este administrat imediat după încetarea administrării perfuziei cu cangrelor sau cu până la o oră în prealabil, în mod optim cu 30 de minute înainte de încetarea administrării perfuziei cu cangrelor pentru a limita restabilirea reactivității plachetare. Un studiu privind interacțiunile farmacodinamice a fost efectuat și cu cangrelor și ticagrelor. Nu s-a observat niciun fel de interacțiune cu cangrelorul. Pacienții pot fi trecuți de la cangrelor la ticagrelor fără întreruperea efectului antiplachetar.

Efecte farmacodinamice

Cangrelor a demonstrat inhibarea activării și agregării plachetelor, așa cum o dovedesc agregometria (transmiterea luminii și impedanță), analizele rapide de diagnostic, cum ar fi testul VerifyNow P2Y12 VASP-P și citometria în flux.

După administrarea a 30 micrograme/kg în bolus, urmate de 4 micrograme/kg/min în perfuzie (doza pentru ICP), inhibarea plachetară a fost observată după două minute. Efectul farmacocinetic/farmacodinamic (FC/FD) al cangrelorului se menține constant pe durata administrării perfuziei.

Indiferent de doză, după încetarea administrării perfuziei, nivelurile de cangrelor din sânge scad rapid, funcția plachetară revenind la normal după o oră.

Acid acetilsalicilic, heparină, nitroglicerină

În cadrul unui studiu privind interacțiunile cu aspirina, heparina și nitroglicerina nu au fost observate niciun fel de interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice cu cangrelorul.

Bivalirudină, heparină cu greutate moleculară mică, fondaparinux, și inhibitori ai GP IIb/IIIa

În studii clinice, cangrelorul a fost administrat în asociere cu bivalirudină, heparină cu greutate moleculară mică, fondaparinux, și inhibitori ai GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatidă, tirofiban), fără niciun efect aparent asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii cangrelorului.

Citocromul P450 (CYP)

Metabolismul cangrelorului nu este dependent de CYP, izoenzimele CYP nefiind inhibitate de concentrații terapeutice de cangrelor sau de principalii săi metaboliți.

Proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP)

In vitro a fost observată inhibarea BCRP de metabolitul ARC-69712XX la concentrații relevante clinic. Nu au fost investigate posibilele implicații pentru situația *in vivo*, însă se recomandă precauție atunci când cangrelorul urmează să fie combinat cu un substrat BCRP.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Kengrexal la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Kengrexal nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Kengrexal se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Fertilitatea

Studiile la animale cu Kengrexal nu au evidențiat efecte asupra parametrilor de fertilitate feminină. La șobolanii masculi tratați cu Kengrexal s-a observat un efect reversibil asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kengrexal nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cangrelorului au inclus sângerare ușoară și moderată și dispnee. Reacțiile adverse grave asociate cangrelorului la pacienți cu boală arterială coronariană au inclus sângerare severă/potențial letală și hipersensibilitate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 descrie reacțiile adverse identificate în urma grupării datelor combinate provenite de la toate studiile CHAMPION. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență și aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite pe baza următoarelor convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 1: Reacții adverse la cangrelor după 48 de ore în studiile CHAMPION grupate

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări				Infectarea hematomului
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				Sângerarea tumorilor cutanate
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică (șoc anafilactic), hipersensibilitate	

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos			Hemoragie intracraniană ^{d*}	
Tulburări oculare			Hemoragie oculară	
Tulburări acustice și vestibulare				Hemoragie auriculară
Tulburări cardiace		Tamponadă cardiacă (hemoragie pericardică)		
Tulburări vasculare	Hematom <5 cm Hemoragie	Instabilitate hemodinamică	Hemoragia plăgii, pseudoanevrism vascular	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee (dispnee de efort fizic)	Epistaxis, hemoptizie	Hemoragie pulmonară	
Tulburări gastro-intestinale		Hemoragie retroperitoneală *, hematom peritoneal, hemoragie gastro-intestinală ^a		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoze (peteșii, purpura)	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie ^f	Angioedem	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hemoragia tractului urinar ^e , insuficiență renală acută (insuficiență renală)		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Hemoragie pelvină	Menoragie, hemoragie peniană
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Scurgere la locul de puncție a vasului	Hematom la locul de puncție a vasului ^b		
Investigații diagnostice	Hematocrit scăzut, hemoglobină scăzută ^{**}	Creatinină sanguină crescută	Număr de plachete scăzut, număr de globule roșii scăzut, raport normalizat internațional crescut ^c	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Hematom ≥5 cm		Contuzie	Hematom periorbital, hematom subcutanat

Diversi termeni referitori la reacții adverse înrudite au fost grupați împreună în tabel și includ termenii medicali de mai jos:

- a. Hemoragie gastro-intestinală superioară, hemoragie orală, hemoragie gingivală, hemoragie esofagiană, hemoragia ulcerului duodenal, hematemeză, hemoragie gastro-intestinală inferioară, hemoragie rectală, hemoragie hemoroidală, hematochezie.
 - b. Sângerare la locul aplicării, hemoragie sau hematom la locul de inserție a cateterului, hemoragie sau hematom la locul perfuziei.
 - c. Timp de coagulare anormal, timp de protrombină prelungit.
 - d. Hemoragie cerebrală, accident cerebrovascular.
 - e. Hematurie, prezența sângelui în urină, hemoragie uretrală.
 - f. Eritem, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată pruriginoasă.
- * Include evenimente cu rezultat letal.
 ** Transfuzia a fost mai puțin frecventă, 101/12565 (0,8%).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiilor clinice CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM și ICP) evaluarea sângerării s-a făcut folosind criteriile GUSTO. Analiza sângerării non-bypass de arteră coronariană (CABG) este prezentată în Tabelul 2.

Când a fost administrat în cadrul unei ICP, cangrelor a fost asociat cu o incidență mai mare a sângerărilor ușoare GUSTO comparativ cu clopidogrel. Analiza mai detaliată a sângerării ușoare GUSTO a arătat că o proporție ridicată a evenimentelor de sângerare ușoară au fost echimoze, drenaj și hematoame <5 cm. Ratele de transfuzie și de sângerare severă/potențial letală GUSTO au fost similare. În populația de siguranță grupată din studiile CHAMPION, incidența sângerării letale după 30 de zile de dozare a fost coborâtă, și similară la pacienții care au primit cangrelor, comparativ cu cei care au primit clopidogrel (8 [0,1%] vs. 9 [0,1%]).

Niciun factor demografic de referință nu a modificat riscul relativ de sângerare cu cangrelor.

Tabelul 2: Sângerare non-CABG

Sângerare GUSTO, n (%)		
CHAMPION grupate	Cangrelor (N=12565)	Clopidogrel (N=12542)
Orice sângerare GUSTO	2196 (17,5)	1696 (13,5)
Severă/Potențial letală	28 (0,2)	23 (0,2)
Moderată	76 (0,6)	56 (0,4)
Ușoară ^a	2109 (16,8)	1627 (13,0)
Ușoară, fără echimoză, drenaj și hematom <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Pacienți cu orice fel de transfuzie	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Cangrelor (N=5529)	Clopidogrel (N=5527)
Orice sângerare GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Severă/Potențial letală	9 (0,2)	6 (0,1)
Moderată	22 (0,4)	13 (0,2)
Ușoară ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Ușoară, fără echimoză, drenaj și hematom <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Pacienți cu orice fel de transfuzie	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Intervenție chirurgicală de grefare bypass de arteră coronariană; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries.

^a În analiza studiilor CHAMPION grupate, sângerarea ușoară GUSTO a fost definită ca fiind o sângerare care nu necesită o transfuzie de sânge și nu cauzează compromiterea hemodinamică.

^a În CHAMPION PHOENIX, sângerarea ușoară GUSTO a fost definită ca fiind o sângerare care necesită o intervenție, însă nu necesită transfuzia de sânge și nu cauzează compromiterea hemodinamică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice, voluntarii sănătoși au primit până la de două ori doza zilnică propusă. În studii clinice, supradoza accidentală maximă a fost de 10 ori (bolus) sau de 3,5 ori (perfuzie) mai mare decât doza administrată în mod normal, sângerarea fiind evenimentul advers cel mai frecvent observat.

Sângerarea este cel mai probabil efect farmacologic al supradozajului. În caz de sângerare, se vor lua măsurile suportive corespunzătoare, care pot include oprirea medicamentului în așa fel încât funcția plachetară să poată reveni la normal.

Nu există niciun antidot pentru Kengrexal, însă timpul de înjumătățire farmacocinetic al acestuia este de trei până la șase minute. Funcția plachetară este restabilită după 60 de minute de la oprirea administrării perfuziei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai agregării plachetare excluzând heparina, codul ATC: B01AC25.

Mecanism de acțiune

Kengrexal conține cangrelor, un antagonist direct al receptorului plachetar P2Y₁₂ care blochează agregarea și activarea plachetară mediată de adenzin difosfat (ADP) *in vitro* și *ex vivo*. Cangrelor se leagă selectiv și reversibil de receptorul P2Y₁₂ pentru a împiedica transmiterea de semnale și activarea plachetară.

Efecte farmacodinamice

Cangrelor a demonstrat inhibarea activării și agregării plachetelor, așa cum o dovedesc agregometria (transmiterea luminii și impedanță), analizele rapide de diagnostic, cum ar fi testul VerifyNow P2Y₁₂ VASP-P și citometria în flux. Inhibiția P2Y₁₂ apare rapid după administrarea de cangrelor.

După administrarea a 30 micrograme/kg în bolus, urmate de 4 micrograme/kg/min în perfuzie, inhibarea plachetară a fost observată după două minute. Efectul farmacocinetic/farmacodinamic (FC/FD) al cangrelorului se menține constant pe durata administrării perfuziei.

Indiferent de doză, după încetarea administrării perfuziei, nivelurile din sânge scad rapid, funcția plachetară revenind la normal după o oră.

Eficacitate și siguranță clinică

Principalele dovezi clinice pentru eficacitatea cangrelorului provin din studiul CHAMPION PHOENIX, un studiu randomizat, dublu-orb, de comparare a cangrelorului (n=5472) cu clopidogrel (n=5470), ambele administrate în combinație cu aspirină și altă terapie standard, inclusiv heparină nefracționată (78%), bivalirudină (23%), LMWH (14%) și fondaparinux (2,7%). Durata medie a perfuziei cu cangrelor a fost de 129 de minute. Inhibitorii GP IIb/IIIa au fost permiși numai pentru salvare, fiind utilizați la 2,9% dintre pacienți. Au fost incluși pacienți cu ateroscleroză coronariană

care au necesitat o ICP pentru angină stabilă (58%), sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI-ACS) (26%), sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) (16%).

Datele obținute de la populația grupată din studiul CHAMPION de peste 25000 de pacienți cărora urmează să li se efectueze ICP asigură dovezi clinice adiționale în ceea ce privește siguranța.

În studiul CHAMPION PHOENIX, cangrelorul a redus în mod semnificativ (o reducere a riscului relativ de 22%; o reducere a riscului absolut de 1,2%) punctul final primar compus pentru mortalitatea din toate cauzele, IM, IDR, și TS, comparativ cu clopidogrel, după 48 de ore (Tabelul 3).

Tabelul 3: Evenimente trombotice după 48 de ore în studiul CHAMPION PHOENIX (populație mITT)

n (%)	Cangrelor vs. Clopidogrel			
	Cangrelor N=5470	Clopidogrel N=5469	OR (95% ÎI)	Valoare p
Punct final primar Deces/IM/IDR/TS ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Punct final secundar de bază				
Tromboză de stent	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Deces	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52, 1,92)	>0,999
IM	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 Punctul final primar are la bază regresia logistică ajustată pentru doza de încărcare și statusul pacientului. Valorile p pentru punctele finale secundare au la bază testul chi pătrat.

OR = raportul cotelor; ÎI = interval de încredere; IDR = revascularizare determinată de ischemie; IM = infarct miocardic; mITT = populație în intenție de tratament modificată; TS = tromboză de stent.

Reducerile semnificative ale deceselor/IM/IDR/TS observate în grupul cu cangrelor după 48 de ore s-au menținut după 30 de zile (Tabelul 4).

Tabelul 4: Evenimente trombotice după 30 de zile în studiul CHAMPION PHOENIX (populație mITT)

n (%)	Cangrelor vs. Clopidogrel			
	Cangrelor N=5462	Clopidogrel N=5457	OR (95% ÎI)	valoare p ^a
Punct final primar Deces/IM/IDR/TS	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Punct final secundar de bază				
Tromboză de stent	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Deces	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76, 1,58)	0,643
IM	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 valorile p au la bază testul chi pătrat.

OR = raportul cotelor; ÎI = interval de încredere; IDR = revascularizare determinată de ischemie; IM = infarct miocardic; mITT = populație în intenție de tratament modificată; TS = tromboză de stent.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kengrexal la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea embolismului și trombozei cu localizare nespecifică, pentru tratamentul trombozei la pacienți copii și adolescenți cărora urmează să li se efectueze proceduri vasculare percutanate de diagnosticare și/sau terapeutice. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

În cadrul unui studiu de fază I multicentric, prospectiv, în regim deschis, cu un singur grup de tratament, cangrelor a fost evaluat la 2 valori ale dozei de 0,5 și 0,25 micrograme/kg și minut la 15 nou-născuți cu vârsta ≤ 28 zile cu boală cardiacă congenitală care necesitau tratament paliativ cu un șunt arterial pulmonaro-sistemic, un șunt arterial ventricul drept-pulmonar sau un stent de duct arterial (vezi pct. 4.2). Inhibarea agregării plachetare a fost evaluată prin agregometria prin transmitere de lumină (LTA) ca răspuns la stimulare cu 20 și 5 μM ADP. Inhibarea procentuală a agregării maxime la 45 minute în timpul perfuziei cu cangrelor și numărul de subiecți care au atins un procent $> 90\%$ de inhibare maximă a agregării plachetare sunt prezentate în rezumat în tabelul de mai jos.

Metoda LTA	Cangrelor 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și minut N=8		Cangrelor 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și minut N=7	
	utilizând ADP 20 μM	utilizând ADP 5 μM	utilizând ADP 20 μM	utilizând ADP 5 μM
N	6	5	7	5
Inhibare procentuală a agregării maxime la 45 minute în timpul perfuziei, medie (AS) mediană (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)
Subiecți care au atins $> 90\%$ din inhibarea maximă a agregării plachetare, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea cangrelorului este completă și imediată. Cangrelorul este distribuit rapid atingând C_{max} la două minute după administrarea unui bolus intravenos urmat de perfuzie. Concentrația medie la stadiu de echilibru a cangrelorului în timpul unei perfuzii intravenoase constante de 4 micrograme/kg/min este de 488 mg/ml.

Distribuție

Cangrelorul are un volum de distribuție de 3,9 l. Cangrelorul este legat de proteinele plasmatice în proporție de 97-98%.

Metabolizare

Cangrelorul este dezactivat rapid în plasmă prin defosforilare, formând principalul său metabolit, un nucleozid. Metabolismul cangrelorului este independent de funcția organelor și nu interacționează cu alte medicamente metabolizate de enzimele hepatice.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al Kengrexal este de trei până la șase minute, indiferent de doză. În urma administrării intravenoase a 2 micrograme/kg/min de cangrelor [³H] în perfuzie unor voluntari sănătoși de sex masculin, 93% din radioactivitatea totală a fost recuperată. Din materialul recuperat, 58% a fost găsit în urină și restul de 35% a fost găsit în materiile fecale, posibil în urma excreției biliare. Excreția inițială a fost rapidă, astfel încât aproximativ 50% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în primele 24 de ore, și 75% a fost recuperată după 48 de ore. Clearance-ul mediu a fost de aproximativ 43,2 l/kg.

Liniaritate/Non-liniaritate

Proprietățile farmacocinetice ale cangrelorului au fost evaluate și descoperite a fi liniare la pacienți și voluntari sănătoși.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica cangrelorului nu este afectată de sex, vârstă sau status renal sau hepatic. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru aceste grupe de pacienți.

Copii și adolescenți

Perfuzia cu cangrelor a fost evaluată la pacienți nou-născuți (cu vârsta de la naștere la 28 zile) la valori ale dozei de 0,25 și 0,5 micrograme/kg și minut. Concentrațiile plasmatice maxime au fost de 19 ng/ml, respectiv de 60 ng/ml și au fost observate la aproximativ 45 minute după începerea perfuziei. La nou-născuți, cangrelor este metabolizat rapid în metabolitul său principal AR-C69712XX. La 5-10 minute după perfuzie au fost observate concentrații plasmatice foarte scăzute sau nedetectabile de cangrelor și concentrații plasmatice relativ crescute ale metabolitului principal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, mutagenitatea și potențialul clastogenic.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea.

Principalele efecte adverse ale cangrelorului la șobolani și câini au apărut pe tractul urinar superior și au constat din leziuni ale canaliculelor renale, pelvisului renal și ureterului. Modificările anatomice s-au corelat cu niveluri crescute ale creatininei și ureei plasmatice, și cu niveluri crescute ale albuminei și celulelor sanguine din urină. În cadrul unui studiu investigațional la șobolani leziunea tractului urinar a fost reversibilă după încetarea dozării.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Cangrelorul a produs o întârziere a creșterii fetale dependentă de doză, caracterizată printr-o incidență crescută de osificare incompletă și oase metatarsiene neosificate ale membrilor posterioare la șobolani. La iepuri, cangrelorul a fost asociat cu o incidență crescută a avortului și morților intrauterine, precum și cu întârzierea creșterii fetale la doze mai mari, susceptibilă a fi secundară toxicității materne. Cangrelorul nu a determinat malformații nici în studiile asupra funcției de reproducere la șobolani, nici în cele la șoareci.

Efecte asupra fertilității

Efectele asupra fertilității, abilității de a obține o sarcină cu partenera(partenerele), morfologiei și motilității spermei au fost observate într-un studiu asupra fertilității la șobolani masculi, în cadrul căruia cangrelorul a fost administrat la doze echivalente celor de la om de 1,8 ori mai mari decât doza

recomandată pentru ICP. Aceste efecte nu s-au observat la doze mai mici, fiind reversibile la încetarea dozării. În acest studiu, analiza spermei s-a efectuat după 8 săptămâni de tratament continuu. Fertilitatea feminină nu a fost afectată la această doză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol.
Sorbitol.
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Pulberea trebuie reconstituită chiar înainte de diluare și utilizare. A nu se păstra la frigider. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacoane din sticlă (tip I) de 10 ml, închise cu dop din butil cauciuc acoperit cu flurotec și sigilat cu un capac din aluminiu sertizat.

Kengrexal este disponibil în pachete a câte 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de preparare

Pentru prepararea Kengrexal trebuie utilizate proceduri aseptice.

Flaconul trebuie reconstituit chiar înainte de diluare și utilizare. Reconstituiți fiecare flacon de 50 mg, adăugând 5 ml de apă sterilă pentru injecții. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Evitați agitarea viguroasă. Lăsați orice eventuală spumă să se așeze. Verificați conținutul flaconului să fie complet dizolvat, și ca materialul reconstituit să fie limpede, incolor până la galben pal.

A nu se utiliza nediluat. Înainte de administrare, 5 ml de soluție reconstituită trebuie extrași din fiecare flacon și trebuie diluați suplimentar cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), sau cu soluție injectabilă de glucoză (5%). Amestecați bine conținutul pungii.

După reconstituire, acest medicament trebuie inspectat vizual pentru a se asigura absența particulelor.

Kengrexal se administrează în funcție de greutate, în bolus intravenos inițial, urmat de perfuzie intravenoasă. Bolusul și perfuzia trebuie administrate din soluția perfuzabilă.

Această diluare va asigura o concentrație de 200 micrograme/ml, fiind suficientă pentru cel puțin două ore de dozare, după caz. Pacienții cu greutatea de 100 kg sau mai mare vor necesita minimum două pungi.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/994/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 martie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kengrexal 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
cangrelor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține cangrelor tetrasodic echivalent cu 50 mg cangrelor.
După reconstituire, 1 ml conține 10 mg cangrelor.
După diluare, 1 ml conține 200 micrograme cangrelor.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol
Sorbitol
Hidroxid de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Pulberea trebuie reconstituită chiar înainte de diluare și utilizare. A nu se păstra la frigider. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/994/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kengrexal 50 mg pulbere pentru concentrat
cangrelor
Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Kengrexal 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă cangrelor

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kengrexal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kengrexal
3. Cum să utilizați Kengrexal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kengrexal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kengrexal și pentru ce se utilizează

Kengrexal este un medicament antiplachetar, care conține substanța activă cangrelor.

Plachetele sunt celule foarte mici ale sângelui, care se alipesc ajutând sângele să se coaguleze. Uneori cheagurile se pot forma în interiorul unui vas de sânge lezat, cum este o arteră a inimii, ceea ce poate fi foarte periculos, deoarece cheagul poate întrerupe fluxul de sânge (un eveniment trombotic), determinând un infarct miocardic.

Kengrexal împiedică alipirea plachetelor, reducând astfel riscul de formare a cheagurilor de sânge.

Vi s-a prescris Kengrexal deoarece aveți vase de sânge blocate la nivelul inimii (boală arterială coronariană) și aveți nevoie de o intervenție (cunoscută sub denumirea de intervenție coronariană percutanată - ICP) pentru a îndepărta blocajul. Pe parcursul acestei intervenții este posibil să vi se introducă un stent în vasul de sânge pentru a-l menține deschis. Utilizarea de Kengrexal reduce riscul ca această procedură să cauzeze formarea unui cheag care să blocheze din nou vasele de sânge.

Kengrexal se utilizează numai la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kengrexal

Nu utilizați Kengrexal

- Dacă sunteți alergic la cangrelor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți o afecțiune medicală care în prezent produce sângerare, cum este sângerarea din stomac sau intestine, sau dacă aveți o afecțiune care vă face mai susceptibil la sângerare necontrolată (tulburări de hemostază sau tulburări ireversibile de coagulare).
- V-a fost efectuată recent o intervenție chirurgicală majoră, sau ați avut un traumatism fizic grav, de exemplu o fractură osoasă sau un accident rutier.
- Dacă aveți tensiune arterială foarte mare necontrolată.
- Dacă ați avut vreodată un accident vascular cerebral sau un "mic accident vascular cerebral" (cunoscut și ca accident vascular ischemic tranzitoriu, AIT) cauzat de întreruperea temporară a fluxului de sânge la creier.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kengrexal, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- Prezența sau credeți că ați putea prezenta, un risc mai ridicat de sângerare. De exemplu, dacă aveți o afecțiune medicală care afectează coagularea sângelui sau o altă afecțiune medicală care ar putea mări riscul de sângerare, cum este o leziune gravă recentă, orice intervenție chirurgicală recentă, istoric de accident vascular cerebral sau de accident vascular ischemic tranzitoriu, sau o sângerare recentă la nivelul stomacului sau burții.
- Aveți funcția renală afectată sau necesitați efectuarea de ședințe de dializă.
- Ați avut vreodată o reacție alergică la Kengrexal sau la oricare dintre componentele sale.
- Aveți dificultăți de respirație, cum este astmul.
- Vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că prezentați o intoleranță la anumite zaharuri.

Copii și adolescenți

Kengrexal nu este recomandat pentru copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Kengrexal împreună cu alte medicamente

Puteți primi acid acetilsalicilic (AAS) în timp ce sunteți tratat cu Kengrexal sau cu un alt tip de medicament antiplachetar (de ex. clopidogrel) înainte și după ce sunteți tratat cu Kengrexal.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați alte medicamente care pot mări riscul apariției reacțiilor adverse, cum este sângerarea, inclusiv medicamente de subțiere a sângelui (anticoagulante, de ex. warfarină).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Kengrexal nu este recomandat în timpul sarcinii.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Efectul produs de Kengrexal se estompează repede și este puțin probabil să vă afecteze abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Kengrexal conține sodiu și sorbitol

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza fructoza, care poate cauza reacții adverse grave.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă aveți intoleranță ereditară la fructoză.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Kengrexal

Tratamentul dumneavoastră cu Kengrexal va fi supravegheat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu boală cardiacă. Medicul va decide cât Kengrexal să primiți, și vă va pregăti medicamentul.

Kengrexal se administrează prin injectare, urmată de perfuzie, într-o venă. Doza administrată depinde de greutatea dumneavoastră.

Doza recomandată este de:

- 30 micrograme pe kilogram de greutate corporală în injecție, urmată imediat de
- 4 micrograme pe kilogram de greutate corporală în perfuzie, timp de cel puțin 2 ore. Medicul va decide dacă va trebui să fiți tratat pentru perioade mai lungi.

Dacă utilizați mai mult Kengrexal decât trebuie

Acest medicament vă va fi administrat de un profesionist din domeniul sănătății. Medicul dumneavoastră va hotărî cum să vă trateze, inclusiv vă va opri medicamentul și vă va monitoriza pentru semne de reacții adverse.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați reacții adverse, este posibil ca acestea să necesite îngrijire medicală.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră:

- Sângerare în orice parte a corpului. Sângerarea este o reacție adversă frecventă la tratamentul cu Kengrexal (poate afecta până la 1 din 10 persoane). Sângerarea poate fi severă, fiind raportate rezultate letale.
- Reacție alergică (erupție trecătoare pe piele, mâncărime, senzația de strângere/umflare a gâtului, umflare a limbii sau buzelor, dificultăți de respirație). Reacția alergică este o reacție adversă rară la tratamentul cu Kengrexal (poate afecta până la 1 din 1000 persoane) însă poate fi potențial gravă.

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Vânătași ușoare care pot apărea oriunde pe corp (inclusiv mici vânătași roșii, pe piele sau la locul injecției sub piele, cauzând inflamație),
- dispnee (dificultăți respiratorii),
- sângerare ducând la scăderi ale volumului de sânge sau a numărului de globule roșii,
- scurgere la locurile de introducere a acului sau cateterului.

Reacții adverse puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Sângerare determinând fluid în jurul inimii, sânge în cavitatea toracică sau sângerare din nas, tractul gastro-intestinal, la nivelul abdomenului sau în urină, sau de la locurile de introducere a acului sau cateterului,
- valori crescute ale creatininei în sânge (identificate prin analize de sânge), indicând funcție renală redusă,
- variații ale tensiunii arteriale,
- erupție cutanată, mâncărimi, urticarie,
- hematom la locul de punționare a vasului de sânge.

Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Sângerare determinând o scădere a numărului de plachete,
- sângerare în ochi, creier (inclusiv accident vascular cerebral), pelvis și plămân,
- sângerare la locul leziunilor,
- umflare ca un balon la nivelul unei artere sau al peretelui inimii, care implică numai câteva straturi ale pereților vasului,
- reacții alergice severe,
- coagulare redusă a sângelui,

- apariția de vânătăi,
- umflare a feței.

Reacții adverse foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- Sângerare sub piele sau în jurul ochiului,
- infectarea locurilor care sângerează,
- sângerări menstruale abundente,
- sângerare din penis, ureche sau tumori ale pielii preexistente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kengrexal

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Soluție reconstituită: pulberea trebuie reconstituită chiar înainte de diluare și utilizare. A nu se păstra la frigider.

Soluție diluată: Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire/diluare exclude riscul contaminării microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kengrexal

- Substanța activă este cangrelorul. Fiecare flacon conține 50 mg de cangrelor. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține 10 mg de cangrelor, iar după diluare, 1 ml de soluție conține 200 micrograme de cangrelor.
- Celelalte componente sunt manitol, sorbitol și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Cum arată Kengrexal și conținutul ambalajului

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă în flacon din sticlă.

Kengrexal este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Kengrexal este disponibil în pachete a câte 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

Ferrer Portugal, S.A.
Tel: +351 214449600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Kengrexal trebuie administrat de un medic cu experiență fie în tratamentul sindroamelor coronariene acute, fie în intervenții coronariene, fiind destinat utilizării specializate pentru tratament acut sau în mediu spitalicesc.

Doze

Doza recomandată de Kengrexal pentru pacienții cărora urmează să li se efectueze ICP este de 30 micrograme /kg în bolus intravenos, urmată imediat de 4 micrograme/kg/min în perfuzie intravenoasă. Bolusul și perfuzia trebuie inițiate anterior procedurii și continuate timp de cel puțin două ore sau pe toată durata procedurii, în funcție de care este mai lungă. La discreția medicului, administrarea perfuziei poate fi continuată pentru o perioadă totală de patru ore, vezi pct. 5.1.

Pacienții trebuie trecuți la terapia orală cu P2Y12 pentru tratament cronic. Pentru tranziție, imediat după terminarea administrării perfuziei cu cangrelor, se va administra o doză de încărcare de terapie orală cu P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor sau prasugrel). Alternativ, se poate administra o doză de încărcare de ticagrelor sau prasugrel, însă nu de clopidogrel, cu până la 30 de minute înainte de terminarea perfuziei, vezi secțiunea 4.5.

Instrucțiuni de preparare

Pentru prepararea Kengrexal trebuie utilizate proceduri aseptice.

Flaconul trebuie reconstituit chiar înainte de diluare și utilizare. Reconstituiți fiecare flacon de 50 mg, adăugând 5 ml de apă sterilă pentru injecții. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Evitați agitarea viguroasă. Lăsați orice eventuală spumă să se așeze. Verificați ca conținutul flaconului să fie complet dizolvat, și ca materialul să fie limpede, incolor până la galben pal.

A nu se utiliza nediluat. Înainte de administrare, 5 ml de soluție reconstituită trebuie extrași din fiecare flacon reconstituit și trebuie diluați suplimentar cu 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), sau cu soluție injectabilă de glucoză (5%). Amestecați bine conținutul pungii.

După reconstituire, acest medicamente trebuie inspectat vizual pentru a se asigura absența particulelor.

Kengrexal se administrează în funcție de greutate, în bolus intravenos inițial, urmat de perfuzie intravenoasă. Bolusul și perfuzia trebuie administrate din soluția perfuzabilă.

Această diluare va asigura o concentrație de 200 micrograme/ml, fiind suficientă pentru cel puțin două ore de dozare, după caz. Pacienții cu greutatea de 100 kg sau mai mare vor necesita minimum două pungi.