

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kengrexal 50 mg prášok na injekčný/infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje kangrelor tetrasodný zodpovedajúci 50 mg kangreloru. Po rekonštitúcii 1 ml koncentráta obsahuje 10 mg kangreloru. Po zriedení 1 ml roztoku obsahuje 200 mikrogramov kangreloru.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 52,2 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny koncentrát

Biely až belavý lyofilizovaný prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kengrexal, podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (*acetylsalicylic acid*, ASA), je indikovaný na zníženie výskytu trombotických kardiovaskulárnych príhod u dospelých pacientov s ischemickou chorobou srdca podstupujúcich perkutánny koronárny zákrok (*percutaneous coronary intervention*, PCI), ktorým pred zákrokom PCI nebol podaný perorálny inhibítor P2Y₁₂ a u ktorých perorálna liečba inhibítormi P2Y₁₂ nie je možná alebo žiadaná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kengrexal má podávať lekár so skúsenosťami buď v oblasti akútnej koronárnej starostlivosti, alebo intervenčných koronárnych zákrokov, a liek je určený na špecializované použitie v prostredí akútnej starostlivosti a v nemocnici.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Kengrexalu pre pacientov podstupujúcich PCI je 30 mikrogramov/kg podávaných intravenóznou bolusovou injekciou, po ktorej bezprostredne nasleduje intravenózna infúzia podávaná rýchlosťou 4 mikrogramy/kg/min. S bolusovou injekciou a infúziou sa má začať pred zákrokom a pokračovať v jej podávaní najmenej dve hodiny alebo po celý čas trvania zákroku, podľa toho, čo je dlhšie. Podľa uváženia lekára možno v infúzii pokračovať celkovo štyri hodiny (pozri časť 5.1).

Pri dlhodobej liečbe pacienti majú prejsť na perorálnu liečbu inhibítormi P2Y₁₂. Pri prechode na túto liečbu, sa má podať začiatková dávka perorálnych inhibítorov P2Y₁₂ (klopidogrel, tikagrelor alebo prasugrel) bezprostredne po prerušení infúzie kangreloru. Prípadne možno do 30 minút pred skončením infúzie podať začiatkovú dávku tikagreloru alebo prasugrelu, ale nie klopidogrelu (pozri časť 4.5).

Použitie s inými antikoagulanciami

U pacientov podstupujúcich PCI sa má zaviesť štandardná zákrová doplnková liečba (pozri časť 5.1).

Staršie osoby

U starších (≥ 75 rokov) pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou renálnou insuficienciou nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kangreloru u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Kengrexal je určený na intravenózne použitie len po rekonštitúcii a zriedení.

Kengrexal sa má podávať cez intravenóznou kanylu. Obsah bolusovej injekcie sa má rýchlo (< 1 minúta) podať zo zriedeného vaku pomocou manuálnej intravenózne injekcie alebo pumpy. Pred začatím PCI musí byť bolusová injekcia úplne podaná. S infúziou začnite bezprostredne po podaní bolusovej injekcie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- aktívne krvácanie alebo zvýšené riziko krvácania v dôsledku porúch hemostázy a/alebo ireverzibilných porúch koagulácie, alebo v dôsledku nedávneho väčšieho zákroku/traumy alebo ťažkej nekontrolovanej hypertenzie;
- akákoľvek cievná mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (*transient ischaemic attack*, TIA) v anamnéze;
- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

Liečba Kengrexalom môže zvýšiť riziko krvácania.

V kľúčových štúdiách vykonávaných u pacientov podstupujúcich PCI pod názvom GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries [globálne využitie stratégií na otvorenie uzavretých tepien]) boli stredne ťažké a mierne krvácavé príhody častejšie u pacientov liečených kangrelorom ako u pacientov liečených klopido-grelom (pozri časť 4.8).

Aj keď vo väčšine prípadov dochádza ku krvácaniu súvisiacemu s použitím kangreloru v mieste arteriálneho vpichu, k hemorágiám môže dôjsť kdekoľvek. Akýkoľvek nevysvetliteľný pokles krvného tlaku alebo hematokritu má viesť k vážnemu zváženiu hemoragickej príhody a ukončeniu podávania kangreloru. U pacientov s chorobnými stavmi spojenými so zvýšeným rizikom krvácania sa má kangrelor používať opatrne. Kangrelor sa má používať opatrne aj u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

Kangrelor má polčas rozpadu tri až šesť minút. Funkcia krvných doštičiek sa obnoví do 60 minút od zastavenia infúzie.

Intrakraniálne krvácanie

Liečba Kengrexalom môže zvýšiť riziko intrakraniálneho krvácania. V kľúčových štúdiách vykonávaných u pacientov podstupujúcich PCI bolo do 30. dňa viac prípadov intrakraniálneho krvácania pri použití kangreloru (0,07 %) ako klopidoogrelu (0,02 %), z ktorých 4 prípady krvácania s kangrelorom a 1 prípad krvácania s klopidoogrelom boli smrteľné. U pacientov s cievnou mozgovou príhodou/TIA v anamnéze je kangrelor kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.8).

Tamponáda srdca

Liečba Kengrexalom môže zvýšiť riziko tamponády srdca. V kľúčových štúdiách vykonávaných u pacientov podstupujúcich PCI bolo do 30. dňa viac prípadov tamponády srdca pri použití kangreloru (0,12 %) ako klopidoogrelu (0,02 %) (pozri časť 4.8).

Účinky na funkciu obličiek

V kľúčových štúdiách vykonávaných u pacientov podstupujúcich PCI boli hlásené prípady akútneho zlyhania obličiek (0,1 %), zlyhania obličiek (0,1 %) a zvýšenej hladiny kreatinínu v sére (0,2 %), ktoré sa vyskytli v klinických skúšaníach po podaní kangreloru (pozri časť 4.8). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 - 30 ml/min) bola hlásená vyššia miera zhoršenia funkcie obličiek (3,2 %) v skupine s kangrelorom v porovnaní s klopidoogrelom (1,4 %). Okrem toho bola v skupine s kangrelorom (6,7 %) v porovnaní s klopidoogrelom (1,4 %) hlásená aj vyššia miera stredne ťažkého krvácania podľa kritérií GUSTO. Kangrelor sa má u týchto pacientov používať opatrne.

Precitlivenosť

Po liečbe Kengrexalom sa môžu vyskytnúť reakcie precitlivenosti. Vyššia miera výskytu závažných prípadov precitlivenosti bola zaznamenaná s kangrelorom (0,05 %) ako kontrolným prípravkom (0,007 %). Patríli sem prípady anafylaktických reakcií/anafylaktického šoku a angioedém (pozri časť 4.8).

Riziko výskytu dyspnoe

Liečba Kengrexalom môže zvýšiť riziko dyspnoe. V kľúčových štúdiách vykonávaných u pacientov podstupujúcich PCI sa dyspnoe (vrátane dyspnoe pri námahe) vyskytlo častejšie u pacientov liečených kangrelorom (1,3 %) ako klopidoogrelom (0,4 %). U pacientov dostávajúcich kangrelor bola väčšina prípadov dyspnoe mierna alebo stredne závažná a medián trvania dyspnoe bol dve hodiny (pozri časť 4.8).

Intolerancia fruktózy

Tento liek obsahuje 52,2 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Perorálne inhibítory P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor)

Pri podávaní klopidogrelu počas infúzie kangreloru sa očakávaný inhibičný účinok klopidogrelu na krvné doštičky nedosahuje. Podanie 600 mg klopidogrelu bezprostredne po zastavení infúzie kangreloru vedie k očakávanému plnému farmakodynamickému účinku. V štúdiách fázy III nebolo pri podaní 600 mg klopidogrelu bezprostredne po prerušení infúzie kangreloru pozorované žiadne klinicky významné prerušenie inhibície P2Y12.

S kangrelorom a prasugrelom sa vykonala farmakodynamická interakčná štúdia, ktorá preukázala, že kangrelor a prasugrel možno podávať súbežne. Aby sa obmedzila obnova reaktivity krvných doštičiek, pacienti môžu prejsť z kangreloru na prasugrel, ak sa prasugrel podáva bezprostredne po prerušení infúzie kangreloru alebo do jednej hodiny predtým, najlepšie 30 minút pred skončením infúzie kangreloru.

Farmakodynamická interakčná štúdia sa vykonávala aj s kangrelorom a tikagrelorom. Nebola pozorovaná žiadna interakcia na kangrelor. Pacienti môžu prejsť z kangreloru na tikagrelor bez prerušenia protidoštičkového účinku.

Farmakodynamické účinky

Kangrelor vykazuje inhibíciu aktivácie a agregácie krvných doštičiek, ako bolo preukázané pomocou agregometrie (svetelná transmisia a impedancia), testov vykonávaných v mieste starostlivosti o pacienta (*point-of-care assays*), napríklad testu VerifyNow P2Y12, VASP-P a prietokovej cytometrie.

Po podaní 30 mikrogramov/kg bolusovej injekcie s následnou infúziou podávanou rýchlosťou 4 mikrogramy/kg/min (dávka pri PCI) sa inhibícia krvných doštičiek pozoruje do dvoch minút. Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) účinok kangreloru sa udržiava konzistentne počas celého trvania infúzie.

Po zastavení infúzie sa bez ohľadu na dávku hladina kangreloru v krvi rýchlo zníži a funkcia krvných doštičiek sa do jednej hodiny vráti do normálu.

Kyselina acetylsalicylová, heparín, nitroglycerín

V interakčnej štúdii s aspirínom, heparínom a nitroglycerínom nebola pozorovaná žiadna farmakokinetická ani farmakodynamická interakcia s kangrelorom.

Bivalirudín, nízkomolekulárny heparín, fondaparinux a inhibítory GP IIb/IIIa

V klinických štúdiách sa kangrelor podával spolu s bivalirudínom, nízkomolekulárnym heparínom, fondaparinuxom a inhibítormi GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban) so žiadnym zjavným účinkom na farmakokinetické alebo farmakodynamické vlastnosti kangreloru.

Cytochróm P450 (CYP)

Metabolizmus kangreloru nie je závislý od cytochrómov P450 a izoenzýmy CYP nie sú inhibované terapeutickými koncentráciami kangreloru ani jeho hlavnými metabolitmi.

Proteín rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP)

In vitro sa pri klinicky významných koncentráciách pozorovala inhibícia BCRP metabolitom ARC-69712XX. Možné dôsledky pre situáciu *in vivo* neboli skúmané, avšak pri kombinovaní kangreloru so substrátom BCRP sa odporúča opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Kengrexalu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Kengrexal sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Kengrexal vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách s Kengrexalom nebol pozorovaný žiaden účinok na parametre samičej fertility. U samcov potkanov liečených Kengrexalom bol pozorovaný reverzibilný účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kengrexal nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie na kangrelor patrí mierne a stredne ťažké krvácanie a dyspnoe. Závažné nežiaduce reakcie súvisiace s kangrelorom u pacientov s ischemickou chorobou srdca zahŕňajú ťažké/život ohrozujúce krvácanie a precitlivenosť.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 znázorňuje nežiaduce reakcie, ktoré boli zistené na základe zhromaždenia kombinovaných údajov zo všetkých štúdií CHAMPION. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pre kangrelor pozorované v združených štúdiách CHAMPION v priebehu 48 hodín

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi
Infekcie a nákazy				infekcia spôsobujúca hematóm
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				krvácanie z kožného nádoru
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia, trombocytopenia	

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi
Poruchy imunitného systému			anafylaktická reakcia (anafylaktický šok), precitlivenosť	
Poruchy nervového systému			intrakraniálne krvácanie ^{d *}	
Poruchy oka			očné krvácanie	
Poruchy ucha a labyrintu				krvácanie z ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tamponáda srdca (perikardiálne krvácanie)		
Poruchy ciev	hematóm <5 cm, krvácanie	hemodynamická instabilita	krvácanie z rany, cievna pseudoaneuryzma	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe (dyspnoe pri námahe)	epistaxa, hemoptýza	pľúcne krvácanie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		retroperitoneálne krvácanie*, peritoneálny hematóm, gastrointestinálne krvácanie ^a		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	ekchymóza (petechie, purpura)	vyrážka, pruritus, urtikária ^f	angioedém	
Poruchy obličiek a močových ciest		krvácanie z močových ciest ^e , akútne zlyhanie obličiek (zlyhanie obličiek)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			panvové krvácanie	menorágia, krvácanie z penisu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	výtok v mieste vpichu do cievy	hematóm v mieste vpichu do cievy ^b		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížený hematokrit, znížený hemoglobín**	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	znížený počet krvných doštičiek, znížený počet červených krviniek, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer ^c	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	hematóm ≥5 cm		kontúzia	periorbitálny hematóm, podkožný hematóm

V tabuľke je zoskupených niekoľko príbuzných pojmov opisujúcich nežiaduce reakcie, ktoré zahŕňajú lekárske termíny opísané nižšie:

- a. Krvácanie z horného gastrointestinálneho traktu, krvácanie z úst, krvácanie z d'asien, krvácanie z pažeráka, krvácanie z dvanástnikového vredu, hemateméza, krvácanie z dolného gastrointestinálneho traktu, rektálne krvácanie, hemoroidálne krvácanie, hematochézia.
- b. Krvácanie v mieste podania, krvácanie alebo hematóm v mieste zavedenia katétra, krvácanie alebo hematóm v mieste podania infúzie.
- c. Abnormálny čas koagulácie, predĺžený protrombínový čas.
- d. Krvácanie do mozgu, cievna mozgová príhoda.
- e. Hematúria, prítomná krv v moči, krvácanie z močovej rúry.
- f. Erytém, erytematózna vyrážka, svrbivá vyrážka.
- * Vráťane príhod s fatálnymi následkami.
- ** Menej častá bola aj transfúzia 101/12 565 (0,8 %).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaniach CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM a PCI) bola meraná škála krvácania podľa kritérií GUSTO. Analýza krvácania nesúvisiaca s koronárnym arteriálnym bypassom (*Coronary Artery Bypass Grafting*, CABG) je uvedená v tabuľke 2.

Keď sa kangrelor podával v prostredí PCI, spájal sa s väčším výskytom mierneho krvácania podľa kritérií GUSTO ako klopidoogrel. Ďalšou analýzou mierneho krvácania podľa kritérií GUSTO sa zistilo, že veľká časť miernych krvácaných príhod boli ekchymóza, vytekanie a <5 cm hematóm. Miere výskytu transfúzie a ťažkého/život ohrozujúceho krvácania podľa kritérií GUSTO boli podobné. U združenej populácie z klinických skúšaní CHAMPION, u ktorej sa sledovala bezpečnosť, bola incidencia fatálneho krvácania do 30 dní od podania dávky nízka a podobná u pacientov, ktorí dostávali kangrelor v porovnaní s klopidoogrelom (8 [0,1 %] oproti 9 [0,1 %]).

Žiaden východiskový demografický faktor nezmenil relatívne riziko krvácania v prípade kangreloru.

Tabuľka 2: Krvácanie nesúvisiace s CABG

Krvácanie podľa kritérií GUSTO, n (%)		
Združené štúdie CHAMPION	Kangrelor (N = 12 565)	Klopidoogrel (N = 12 542)
Akékoľvek krvácanie podľa kritérií GUSTO	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Ťažké/život ohrozujúce	28 (0,2)	23 (0,2)
Stredne ťažké	76 (0,6)	56 (0,4)
Mierne ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Mierne bez ekchymózy, vytekania a hematómu <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Pacienti s transfúziou	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelor (N = 5 529)	Klopidoogrel (N = 5 527)
Akékoľvek krvácanie podľa kritérií GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Ťažké/život ohrozujúce	9 (0,2)	6 (0,1)
Stredne ťažké	22 (0,4)	13 (0,2)
Mierne ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Mierne bez ekchymózy, vytekania a hematómu <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Pacienti s transfúziou	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: aorto-koronárne premostenie (*Coronary Artery Bypass Graft Surgery*); GUSTO: globálne využitie stratégií na otvorenie uzavretých tepien (*Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries*).

^a V združenej analýze CHAMPION bolo „mierne“ krvácanie podľa kritérií GUSTO definované ako iné krvácanie, ktoré si nevyžadovalo transfúziu krvi a ktoré nespôsobilo hemodynamický kompromis.

^b V CHAMPION PHOENIX bolo „mierne“ krvácanie podľa kritérií GUSTO definované ako iné krvácanie, ktoré si vyžadovalo intervenciu, ale nevyžadovalo si transfúziu krvi ani nespôsobilo hemodynamický kompromis.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách dostávali zdraví dobrovoľníci až do dvojnásobku navrhovanej dennej dávky. V klinických skúšaníach bola maximálna náhodne podaná nadmerná dávka 10-násobne (bolusová injekcia) alebo 3,5-násobne vyššia ako normálne podávaná infúzna dávka a krvácanie bolo najčastejšie pozorovanou nežiaducou príhodou.

Krvácanie je najpravdepodobnejší farmakologický účinok predávkovania. Ak dôjde ku krvácaniu, je potrebné prijať náležité podporné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať zastavenie lieku, aby sa mohla obnoviť funkcia krvných doštičiek.

Pre Kengrexal neexistuje žiadne antidotum, avšak farmakokinetický polčas Kengrexalu je tri až šesť minút. Funkcia krvných doštičiek sa obnoví do 60 minút od zastavenia infúzie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC25.

Mechanizmus účinku

Kengrexal obsahuje kangrelor, priameho antagonistu receptora krvných doštičiek P2Y₁₂, ktorý *in vivo* a *ex vivo* blokuje aktiváciu a agregáciu krvných doštičiek vyvolanú adenosíntrifosfátom (ADP).

Kangrelor sa selektívne a reverzibilne viaže na receptor P2Y₁₂, čím zabraňuje ďalšej signalizácii a aktivácii krvných doštičiek.

Farmakodynamické účinky

Kangrelor vykazuje inhibíciu aktivácie a agregácie krvných doštičiek, ako bolo preukázané pomocou agregometrie (svetelná transmisia a impedancia), testov vykonávaných v mieste starostlivosti o pacienta (*point-of-care assays*), napríklad testu VerifyNow P2Y₁₂, VASP-P a prietokovej cytometrie. K nástupu inhibície P2Y₁₂ dochádza rýchlo po podaní kangreloru.

Po podaní 30 mikrogramov/kg bolusovej injekcie s následnou infúziou podávanou rýchlosťou 4 mikrogramy/kg/min sa inhibícia krvných doštičiek pozoruje do dvoch minút.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) účinok kangreloru sa udržiava konzistentne počas celého trvania infúzie.

Po zastavení infúzie sa bez ohľadu na dávku hladina v krvi rýchlo zníži a funkcia krvných doštičiek sa do jednej hodiny vráti do normálu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Primárne klinické dôkazy o účinnosti kangreloru sú odvodené z randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdie CHAMPION PHOENIX porovnávajúcej kangrelor (n = 5 472) s klopidoogrelom (n = 5 470), obidva podávané v kombinácii s aspirínom a inou štandardnou liečbou vrátane nefrakcionovaného heparínu (78 %), bivalirudínu (23 %), LMWH (14 %) alebo fondaparinuxu (2,7 %). Medián trvania infúzie kangreloru bol 129 minút. Inhibitory GPIIb/IIIa boli povolené len na záchranné použitie a použili sa u 2,9 % pacientov. Zahrnutí boli pacienti s koronárnou arteriosklerózou, ktorí

vyžadovali PCI pre stabilnú anginu pectoris (58 %), akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (*non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEMI) (26 %) alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu (*ST-elevation myocardial infarction*, STEMI) (16 %).

Údaje zo združenej populácie CHAMPION zahŕňajúcej vyše 25 000 pacientov podstupujúcich PCI poskytujú dodatočnú klinickú podporu bezpečnosti.

V klinickom skúšaní CHAMPION PHOENIX kangrelor v porovnaní s klopidoogrelom po 48 hodinách výrazne znížil (relatívne zníženie rizika 22 %, absolútne zníženie rizika 1,2 %) primárneho kompozitného koncového ukazovateľa mortality z akejkoľvek príčiny, IM, IDR a TS (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Trombotické príhody po 48 hodinách v klinickom skúšaní CHAMPION PHOENIX (populácia mITT)

	Kangrelor <i>versus</i> klopidoogrel			
n (%)	Kangrelor N = 5 470	Klopidoogrel N = 5 469	MP (95 % IS)	Hodnota p
Primárny koncový ukazovateľ smrť/IM/IDR/TS ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66;0,93)	0,005
Hlavný sekundárny koncový ukazovateľ				
Trombóza stentu	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Smrť	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	>0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67; 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45; 1,20)	0,217

^a Primárny koncový ukazovateľ z logistickej regresie korigovaný s ohľadom na začiatočnú dávku a stav pacienta. Hodnoty p sekundárnych koncových ukazovateľov založené na chí-kvadrátovom teste. MP = miera pravdepodobnosti; IS = interval spoľahlivosti; IDR = revaskularizácia spôsobená ischémiou (*ischaemia-driven revascularisation*); IM = infarkt myokardu; mITT = modifikovaný liečebný zámer (*modified intent-to-treat*); TS = trombóza stentu.

Výrazné zníženia v parametroch smrť/MI/IDR/ST a ST pozorované po 48 hodinách v skupine s kangrelorom boli udržiavané aj po 30 dňoch (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Trombotické príhody po 30 dňoch v klinickom skúšaní CHAMPION PHOENIX (populácia mITT)

	Kangrelor <i>versus</i> klopidoogrel			
n (%)	Kangrelor N = 5 462	Klopidoogrel N = 5 457	MP (95 % IS)	Hodnota p ^a
Primárny koncový ukazovateľ smrť/IM/IDR/TS	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Hlavný sekundárny koncový ukazovateľ				
Trombóza stentu	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Smrť	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68; 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59; 1,21)	0,360

^a Hodnoty p založené na chí-kvadrátovom teste.

MP = miera pravdepodobnosti; IS = interval spoľahlivosti; IDR = revaskularizácia spôsobená ischémiou (*ischaemia-driven revascularisation*); IM = infarkt myokardu; mITT = modifikovaný liečebný zámer (*modified intent-to-treat*); TS = trombóza stentu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kengrexalom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii miestne nešpecifickej embólie a trombózy, na liečbu trombózy u pediatrických pacientov podstupujúcich diagnostické a/alebo liečebné perkutánne vaskulárne zákroky. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

V prospektívnej, otvorenej, jednoramennej, multicentrickej štúdii fázy I sa kangrelor hodnotil pri 2 úrovniach dávky 0,5 a 0,25 mikrogramov/kg/min u 15 novorodencov vo veku ≤ 28 dní s vrodeným ochorením srdca vyžadujúcim paliáciu skratom zo systémovej do pľúcnej artérie, skratom z pravej komory do pľúcnej artérie alebo stentom ductus arteriosus (pozri časť 4.2). Inhibícia agregácie krvných doštičiek sa hodnotila podľa svetelnej transmisnej agregometrie (*light transmission aggregometry*, LTA) v odpovedi na stimuláciu 20 a 5 μM ADP. % inhibícia maximálnej agregácie 45 minút od začatia infúzie kangreloru a počet jedincov, ktorí dosiahli inhibíciu > 90 % maximálnej agregácie krvných doštičiek sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

	Kangrelor 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$ N = 8		Kangrelor 0,25 $\mu\text{g/kg/min}$ N = 7	
Metóda LTA	použitie ADP 20 μM	použitie ADP 5 μM	použitie ADP 20 μM	použitie ADP 5 μM
N	6	5	7	5
% inhibícia maximálnej agregácie 45 minút od začatia infúzie, priemer (SD) medián (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)
Jedinci, ktorí dosiahli inhibíciu > 90 % maximálnej agregácie krvných doštičiek, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť kangreloru je úplná a okamžitá. Kangrelor sa rýchlo distribuuje a C_{max} dosahuje v priebehu dvoch minút po podaní intravenózne bolusovej injekcie s následnou infúziou. Priemerná koncentrácia kangreloru v ustálenom stave počas nepretržitej intravenózne infúzie podávanej rýchlosťou 4 mikrogramov/kg/min je 488 ng/ml.

Distribúcia

Kangrelor má distribučný objem 3,9 l. Kangrelor je na 97 – 98 % viazaný na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Kangrelor sa defosforyláciou v plazme rýchlo deaktivuje a tvorí sa jeho hlavný metabolit – nukleozid. Metabolizmus kangreloru je nezávislý od funkcie orgánov a nemá vplyv na iné lieky, ktoré sú metabolizované pečeňovými enzýmami.

Eliminácia

Polčas rozpadu Kengrexalu je tri až šesť minút, nezávisle od dávky. Po intravenóznom podaní infúzie [³H] kangreloru rýchlosťou 2 mikrogramy/kg/min zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia sa vylúčilo 93 % celkovej rádioaktivity. Z vylúčeného materiálu sa 58 % zistilo v moči a zvyšných 35 % v stolici, pravdepodobne po vylúčení žlčou. Počiatočné vylučovanie bolo také rýchle, že približne 50 % podanej rádioaktivity sa vylúčilo v priebehu prvých 24 hodín a 75 % sa vylúčilo do 48 hodín. Priemerný klírens bol približne 43,2 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti kangreloru boli vyhodnotené a zistilo sa, že u pacientov aj zdravých dobrovoľníkov sú lineárne.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Osobitné skupiny pacientov

Na farmakokinetické vlastnosti kangreloru nemá vplyv pohlavie, vek, ani stav obličiek alebo pečene. Pre tieto skupiny pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Infúzia kangreloru sa hodnotila u novorodených pacientov (vo veku od narodenia do 28 dní) pri úrovni dávky 0,25 a 0,5 mikrogramov/kg/min. Maximálne koncentrácie boli 19 ng/ml a 60 ng/ml, v uvedenom poradí, a pozorovali sa približne 45 minút po začatí infúzie. U novorodencov sa kangrelor rýchlo metabolizuje na svoj primárny metabolit AR-C69712XX. Veľmi nízke alebo nemerateľné hladiny kangreloru sa pozorovali 5 – 10 minút po infúzii, pričom sa zaznamenali relatívne vysoké hladiny primárneho metabolitu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, mutagenity a klastogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity sa nevykonávali.

K primárnym nežiaducim účinkom kangreloru došlo u potkanov a psov v horných močových cestách a pozostávali z poranenia obličkových kanálikov, obličkovej panvičky a močovodu. Anatomické zmeny korelovali so zvýšenou hladinou kreatinínu a močoviny v plazme a so zvýšenou hladinou albumínu a krviniek v moči. Poranenie močových ciest po skončení podávania dávky bolo v investigatívnej štúdii u potkanov reverzibilné.

Reprodukčná toxicita

Kangrelor spôsobil u potkanov spomalenie rastu plodu závislé od dávky, ktoré sa vyznačovalo zvýšeným výskytom neúplnej osifikácie a neosifikovaných predpriehlavkových kostí zadnej končatiny. U králikov sa kangrelor spájal so zvýšeným výskytom potratov a vnútromaternicových úmrtí, ako aj spomalením rastu plodu pri vyšších dávkach, ktoré mohli byť spôsobené materskou toxicitou. Kangrelor nespôsobil v reprodukčných štúdiách malformácie u potkanov ani králikov.

Zníženie fertility

Vplyv na fertilitu, schopnosť dosiahnuť tehotenstvo s partnerkou, morfológiu spermií a motilitu spermií boli pozorované v štúdii fertility u samcov potkanov, keď sa kangrelor podával v dávkach ekvivalentných ľudským dávkam, ktoré boli 1,8-násobkom odporúčanej dávky pri PCI. Tieto účinky neboli pri nižších dávkach zjavné a po ukončení podávania dávky boli reverzibilné. V tejto štúdii sa analýza spermy vykonávala po 8 týždňoch kontinuálnej liečby.

Ženská plodnosť nebola ovplyvnená pri žiadnej dávke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
sorbitol
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Prášok sa má pred nariadením a použitím ihneď rekonštituovať. Neuchovávajú sa v chladničke. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávania používaného lieku sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke (typ 1) uzavretej butylkaučukovou zátkou pokrytou Flurotecom a utesnenej falcovaným hliníkovým uzáverom.

Kengrexal je dostupný v baleniach po 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na prípravu

Na prípravu Kengrexalu sa majú použiť aseptické postupy.

Prášok v injekčnej liekovke sa má rozpustiť bezprostredne pred nariadením a použitím. Pridajte 5 ml sterilnej vody na injekciu do jednej injekčnej liekovky obsahujúcej 50 mg prášku. Jemne ňou krúžte, kým sa všetok prášek nerozpustí. Nemiešajte intenzívne. Prípadnú vzniknutú penu nechajte usadiť. Obsah injekčnej liekovky sa musí úplne rozpustiť a rekonštituovaný prášok musí byť čírym, bezfarebným až svetložltým roztokom.

Nepoužívajte bez nariadenia. Pred podaním sa musí z každej injekčnej liekovky natiahnuť 5 ml rekonštituovaného roztoku a ďalej rozpustiť v 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo v injekčnom roztoku glukózy (5 %). Obsah vaku dôkladne premiešajte.

Liek sa má po rekonštitúcii vizuálne skontrolovať, či neobsahuje drobné častice.

Kengrexal sa podáva v rámci liečebného režimu založeného na telesnej hmotnosti, ktorý pozostáva z intravenózne bolusovej injekcie s následnou intravenóznou infúziou. Bolusová injekcia a infúzia sa majú podávať z infúzneho roztoku.

Týmto riedením sa vytvorí koncentrácia 200 mikrogramov/ml, ktorá by mala podľa potreby stačiť na najmenej dve hodiny podávania dávky. Pacienti s hmotnosťou 100 kg a viac budú potrebovať najmenej dva vaky.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/994/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. marca 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Kengrexal 50 mg prášok na injekčný/infúzny koncentrát
kangrelor

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje kangrelor tetrasodný zodpovedajúci 50 mg kangreloru.
Po rekonštitúcii 1 ml koncentrátu obsahuje 10 mg kangreloru.
Po zriedení 1 ml roztoku obsahuje 200 mikrogramov kangreloru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

manitol
sorbitol
hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na injekčný/infúzny koncentrát
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok sa má pred zriedením a použitím ihneď rekonštituovať. Neuchovávajte v chladničke. Ak sa liek nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávania používaného lieku sú zodpovednosťou používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/994/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kengrexal 50 mg prášok na prípravu koncentrátu
kangrelor
intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

50 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kengrexal 50 mg prášok na injekčný/infúzny koncentrát kangrelor

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kengrexal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kengrexal
3. Ako používať Kengrexal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kengrexal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kengrexal a na čo sa používa

Kengrexal je protidoštičkový liek, ktorý obsahuje liečivo kangrelor.

Krvné doštičky sú veľmi malé bunky v krvi, ktoré sa môžu zhlukovať a napomáhať zrážaniu krvi. Niekedy sa zrazeniny môžu tvoriť v poškodenej cieve, ako napríklad v srdcovej tepne, čo môže byť veľmi nebezpečné, pretože zrazenina môže prerušiť zásobovanie krvou (trombotická príhoda) a spôsobiť tak infarkt (infarkt myokardu).

Kengrexal znižuje zhlukovanie krvných doštičiek a tým znižuje riziko tvorby krvných zrazenín.

Kengrexal vám bol predpísaný, pretože máte upchaté cievy v srdci (ischemická choroba srdca) a na odstránenie tohto upchatia potrebujete podstúpiť zákrok (nazývaný perkutánna koronárna intervencia – PCI). Počas tohto zákroku vám do cievy môžu vložiť stent, ktorý ju pomôže udržať otvorenú. Použitie Kengrexalu znižuje riziko, že tento zákrok spôsobí opätovné vytvorenie zrazeniny a upchatie krvných ciiev.

Kengrexal sa používa len u dospelých.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kengrexal

Nepoužívajte Kengrexal

- ak ste alergický na kangrelor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ochorenie, ktoré vám v súčasnosti spôsobuje krvácanie, ako je krvácanie zo žalúdka alebo čriev, alebo máte ochorenie, ktoré vás robí náchylnejším k nekontrolovanému krvácaniu (znížená hemostáza alebo nezvratné poruchy zrážanlivosti).
- ak ste nedávno podstúpili vážnejšiu operáciu alebo ste utrpeli akúkoľvek formu ťažkého telesného zranenia, napríklad zlomenie kosti alebo dopravnú nehodu.
- ak máte nekontrolovaný veľmi vysoký krvný tlak.
- ak ste niekedy mali porážku alebo „mini porážku“ (takisto známu ako tranzitórny ischemický atak, TIA) spôsobenú dočasným prerušením prívodu krvi do mozgu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Kengrexal, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- je alebo si myslíte, že je u vás vyššie riziko krvácania. Napríklad, ak máte ochorenie, ktoré ovplyvňuje zrážanie krvi, alebo z dôvodu iného ochorenia, ktoré môže zvýšiť riziko krvácania, ako je nedávne ťažké zranenie, akýkoľvek nedávny chirurgický zákrok, cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak v anamnéze, alebo nedávne krvácanie zo žalúdka alebo čriev.
- trpíte poruchou funkcie obličiek alebo vyžadujete dialýzu.
- ste mali niekedy alergickú reakciu na Kengrexal alebo niektoré z jeho zložiek.
- máte ťažkosti s dýchaním, napríklad astmu.
- vám lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov.

Deti a dospievajúci

Kengrexal sa neodporúča pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Kengrexal

Počas vašej liečby Kengrexalom môžete dostať kyselinu acetylsalicylovú (ASA) alebo iný druh protidoštičkového lieku (napr. klopido-rel) podávaný pred a po liečbe Kengrexalom.

Ak používate ďalšie lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov, ako je krvácanie vrátane liekov na riedenie krvi (antikoagulanciá, napr. warfarín), povedzte to svojmu lekárovi.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Kengrexal sa neodporúča používať počas tehotenstva.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Účinok Kengrexalu rýchlo pominie a je nepravdepodobné, že bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Kengrexal obsahuje sodík a sorbitol

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak máte HFI, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Kengrexal

Vaša liečba Kengrexalom bude prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti v starostlivosti o pacientov s ochorením srdca. Lekár rozhodne, koľko Kengrexalu dostanete a pripraví váš liek.

Kengrexal sa podáva injekčne, a potom infúziou, do žily. Podaná dávka závisí od vašej hmotnosti.

Odporúčaná dávka je:

- 30 mikrogramov na kilogram telesnej hmotnosti injekciou, po ktorej bezprostredne nasledujú
- 4 mikrogramy na kilogram telesnej hmotnosti za minútu podávané infúziou najmenej 2 hodiny. Lekár rozhodne, či vás bude potrebné liečiť dlhší čas.

Ak použijete viac Kengrexalu, ako máte

Tento liek vám podá zdravotnícky pracovník. Váš lekár rozhodne o vašej liečbe vrátane vysadenia lieku a sledovania príznakov vedľajších účinkov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa vyskytnú vedľajšie účinky, možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete niektoré z týchto príznakov:

- krvácanie z akéhokoľvek miesta vo vašom tele. Krvácanie je častý vedľajší účinok liečby Kengrexalom (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí). Krvácanie môže byť vážne, hlásené boli smrteľné následky.
- alergickú reakciu (vyrážka, svrbenie, zvieranie/opuch hrdla, opuch jazyka alebo pier, ťažkosti s dýchaním). Alergická reakcia je zriedkavým vedľajším účinkom liečby Kengrexalom (môže postihnúť až 1 z 1 000 ľudí), ale môže byť potenciálne závažná.

Časté vedľajšie účinky: môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- kdekoľvek na tele sa môžu vyskytnúť mierne modriny (vrátane malých červených podliatin na koži alebo v mieste podania injekcie pod kožou spôsobujúcich opuchy),
- dyspnoe (namáhavé dýchanie),
- krvácanie vedúce k poklesu objemu krvi alebo počtu červených krviniek,
- výtok tekutiny v mieste podania injekcie alebo zavedenia katétra.

Menej časté vedľajšie účinky: môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- krvácanie vedúce k výskytu tekutiny v okolí srdca, krv v hrudnej dutine alebo krvácanie z nosa, tráviaceho traktu, v bruchu alebo v moči, alebo z miest podania injekcie alebo zavedenia katétra,
- zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (zistené krvnými testami), čo naznačuje zníženú funkciu obličiek,
- zmeny krvného tlaku,
- vyrážka, svrbenie, urtikária,
- modrina v mieste vpichu do cievy.

Zriedkavé vedľajšie účinky: môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí

- krvácanie vedúce k nízkemu počtu krvných doštičiek alebo anémii,
- krvácanie oka, krvácanie do mozgu (vrátane porážky), z panvy a pľúc,
- krvácanie z miesta zranenia,
- opuch tepny alebo steny srdca podobný balóniku, ktorý postihuje iba niekoľko vrstiev stien ciev,
- závažné alergické reakcie,
- znížená zrážanlivosť krvi,
- tvorba modrín,
- opuch tváre.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky: môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí

- krvácanie pod kožou alebo v okolí oka,
- infekcia v mieste krvácania,
- ťažké menštruačné krvácanie,
- krvácanie z penisu, ucha alebo už existujúcich kožných nádorov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kengrexal

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Pripravený roztok: Prášok sa má pred riedením a použitím okamžite rozpustiť. Neuchovávať v chladničke.

Zriedený roztok: Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob prípravy/riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávania používaného lieku sú zodpovednosťou používateľa.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kengrexal obsahuje

- Liečivo je kangrelor. Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg kangreloru. Po príprave 1 ml koncentráту obsahuje 10 mg kangreloru a po zriedení 1 ml roztoku obsahuje 200 mikrogramov kangreloru.
- Ďalšie zložky sú manitol, sorbitol a hydroxid sodný na úpravu pH.

Ako vyzerá Kengrexal a obsah balenia

Prášok na injekčný/infúzny koncentrát v sklenenej injekčnej liekovke.

Kengrexal je biely až belavý lyofilizovaný prášok.

Kengrexal je dostupný v baleniach po 10 injekčných liekovkách.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Taliansko

Výrobca

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Nemecko

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Írsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Ferrer Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg
Ferrer Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

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

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

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

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

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

Nederland
Ferrer Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Kengrexal má podávať lekár so skúsenosťami buď v oblasti akútnej koronárnej starostlivosti, alebo intervenčných koronárnych zákrokov, a liek je určený na špecializované použitie v prostredí akútnej starostlivosti a v nemocnici.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Kengrexalu pre pacientov podstupujúcich PCI je 30 mikrogramov/kg podávaných intravenóznou bolusovou injekciou, po ktorej bezprostredne nasleduje intravenózna infúzia podávaná rýchlosťou 4 mikrogramy/kg/min. S bolusovou injekciou a infúziou sa má začať pred zákrokom a pokračovať v jej podávaní najmenej dve hodiny alebo po celý čas trvania zákroku, podľa toho, čo je dlhšie. Podľa uváženia lekára možno v infúzii pokračovať celkovo štyri hodiny (pozri časť 5.1).

Pri dlhodobej liečbe by pacienti mali prejsť na perorálnu liečbu inhibítormi P2Y12. Pri prechode na túto liečbu, sa má podať začiatočná dávka perorálnych inhibítorov P2Y12 (klopidogrel, tikagrelor alebo prasugrel) bezprostredne po prerušení infúzie kangreloru. Prípadne možno do 30 minút pred skončením infúzie podať začiatočnú dávku tikagreloru alebo prasugrelu, ale nie klopidogrelu (pozri časť 4.5).

Pokyny na prípravu

Na prípravu Kengrexalu sa majú použiť aseptické postupy.

Prášok v injekčnej liekovke sa má rozpustiť bezprostredne pred nariadením a použitím. Pridajte 5 ml sterilnej vody na injekciu do jednej injekčnej liekovky obsahujúcej 50 mg prášku. Jemne ňou krúžte, kým sa všetok prášok nerozpustí. Nemiešajte intenzívne. Prípadnú vzniknutú penu nechajte usadiť. Obsah injekčnej liekovky sa musí úplne rozpustiť a rekonštituovaný prášok musí byť čírym, bezfarebným až svetložltým roztokom.

Nepoužívajte bez nariadenia. Pred podaním sa musí z každej injekčnej liekovky natiahnuť 5 ml rekonštituovaného roztoku a ďalej rozpustiť v 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčnom roztoku glukózy (5 %). Obsah vaku dôkladne premiešajte.

Liek sa má po rekonštitúcii vizuálne skontrolovať, či neobsahuje drobné častice.

Kengrexal sa podáva v rámci liečebného režimu založeného na telesnej hmotnosti, ktorý pozostáva z intravenózne bolusovej injekcie s následnou intravenóznou infúziou. Bolusová injekcia a infúzia sa majú podávať z infúzneho roztoku.

Týmto riedením sa vytvorí koncentrácia 200 mikrogramov/ml, ktorá by mala podľa potreby stačiť na najmenej dve hodiny podávania dávky. Pacienti s hmotnosťou 100 kg a viac budú potrebovať najmenej dva vaky.