

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kengrexal 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg kangrelorja v obliki tetranatrijevega kangrelorata. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 10 mg kangrelorja. Po redčenju 1 ml raztopine vsebuje 200 mikrogramov kangrelorja.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 52,2 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje
Bel do belkast liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kengrexal, uporabljeno sočasno z acetilsalicilno kislino, je indicirano za zmanjšanje trombotičnih kardiovaskularnih dogodkov pri odraslih bolnikih z boleznijo koronarnih arterij med perkutano koronarno intervencijo (PKI), ki pred postopkom PKI niso prejeli peroralnega zaviralca P2Y₁₂ in pri katerih peroralno zdravljenje z zaviralci P2Y₁₂ ni možno ali ni zaželeno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kengrexal mora dati zdravnik z izkušnjami z akutno koronarno oskrbo ali intervencijskimi koronarnimi postopki in je namenjeno za specializirano uporabo v akutnih okoliščinah in v bolnišnici.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Kengrexal za bolnike med PKI je intravenski bolus 30 mikrogramov/kg, ki mu takoj sledi intravenska infuzija 4 mikrograme/kg/min. Bolus in infuzijo je treba uvesti pred postopkom in nadaljevati vsaj dve uri ali ves čas trajanja postopka, kar traja dlje. Po presoji zdravnika se lahko infuzija nadaljuje, skupaj štiri ure, glejte poglavje 5.1.

Bolniki morajo preiti na peroralno zdravljenje s P2Y₁₂ za dolgotrajno zdravljenje. Pri prehodu je treba dati začetni odmerek peroralne terapije P2Y₁₂ (klopidogrel, tikagrelor ali prasugrel), ki mora slediti takoj po končanem infundiranju kangrelorja. Alternativno se lahko uporabi polnilni odmerek tikagrelorja ali prasugrela, ne pa klopidogrela, do 30 minut pred koncem infuzije, glejte poglavje 4.5.

Uporaba z drugimi antikoagulanti

Pri bolnikih pred PKI je treba uvesti standardno dopolnilno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 75 let) odmerka ni treba prilagajati.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično insuficienco odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kangrelorja pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Kengrexal se uporablja intravensko po rekonstituciji in redčenju.

Zdravilo Kengrexal se daje prek intravenske linije. Bolusni volumen je treba dati hitro (< 1 minuta) iz razredčene vreče s pomočjo ročnega intravenskega vbrizga ali črpalke. Prepričajte se, da je bolus stekel do konca, preden začnete s PKI. Z infundiranjem začnite takoj po dajanju bolusa.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Aktivna krvavitev ali večje tveganje za krvavitev zaradi okvare hemostaze in/ali ireverzibilne motnje koagulacije ali zaradi nedavne velike operacije/poškodbe ali neobvladane hude hipertenzije.
- Možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka (TIA) v anamnezi.
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitve

Zdravljenje z zdravilom Kengrexal lahko poveča tveganje za krvavitve.

V ključnih študijah, ki so jih opravili pri bolnikih, ki so jim opravili PKI, so bile zmerne in blage krvavitve GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) pogostejše pri bolnikih, zdravljenih s kangrelorjem, kot pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrom, glejte poglavje 4.8.

Čeprav se je večina krvavitev, povezanih z uporabo kangrelorja, pojavila na mestu vboda v arterijo, se lahko krvavitev pojavi na katerem koli mestu. Vsak nepojasneni upad krvnega tlaka ali hematokrita mora biti povod za skrben razmislek o hemoragičnem dogodku in prekinitve dajanja kangrelorja. Kangrelor je treba pri bolnikih z boleznimi, pri katerih je tveganje za krvavitve povečano, uporabljati previdno. Kangrelor je treba pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, uporabljati previdno.

Razpolovni čas kangrelorja je tri do šest minut. Delovanje trombocitov se vzpostavi v 60 minutah po prenehanju infundiranja.

Intrakranialna krvavitev

Zdravljenje z zdravilom Kengrexal lahko poveča tveganje za intrakranialno krvavitev. V osrednjih študijah, izvedenih pri bolnikih, ki so jim opravili PKI, je bilo več intrakranialnih krvavitev po 30-dnevni uporabi kangrelorja (0,07 %), kot pri uporabi klopidogetra (0,02 %), pri čemer so bile 4 krvavitve s kangrelorjem in 1 krvavitev s klopidogetrom smrtne. Kangrelor je kontraindiciran pri bolnikih z možgansko kapjo/TIA v anamnezi, (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Srčna tamponada

Zdravljenje z zdravilom Kengrexal lahko poveča tveganje za srčno tamponado. V osrednjih študijah, izvedenih pri bolnikih, ki so jim opravili PKI, je bilo več srčnih tamponad po 30-dnevni uporabi kangrelorja (0,12 %), kot pri uporabi klopidogetrela (0,02 %) (glejte poglavje 4.8).

Učinki na delovanje ledvic

V osrednjih študijah, izvedenih pri bolnikih, ki so jim opravili PKI, so po dajanju kangrelorja v kliničnih preskušanjih poročali o dogodkih akutne ledvične odpovedi (0,1 %), ledvične odpovedi (0,1 %) in povečanja kreatinina v serumu (0,2 %) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 – 30 ml/min) so v skupini s kangrelorjem poročali o višji stopnji poslabšanja delovanja ledvic (3,2 %) v primerjavi s klopidogetrelom (1,4 %). Poleg tega so poročali o višji stopnji zmerne krvavitve GUSTO v skupini s kangrelorjem (6,7 %) v primerjavi s klopidogetrelom (1,4 %). Pri teh bolnikih je treba kangrelor uporabljati previdno.

Preobčutljivost

Po zdravljenju z zdravilom Kengrexal se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije. Poročali so o višji stopnji resnih preobčutljivostnih primerov pri kangrelorju (0,05 %) kot pri kontrolni skupini (0,007 %). To vključuje primere anafilaktičnih reakcij/šoka in angioedema (glejte poglavje 4.8).

Tveganje dispneje

Zdravljenje z zdravilom Kengrexal lahko poveča tveganje dispneje. V osrednjih študijah, izvedenih pri bolnikih, ki so jim opravili PKI, se je dispneja (vključno z dispnejo po naporu) pojavila pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s kangrelorjem (1,3 %) kot pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom (0,4 %). Večina dogodkov dispneje je bila po resnosti blagih ali zmernih in mediana trajanja dispneje pri bolnikih, ki so prejeli kangrelor, je bila dve uri (glejte poglavje 4.8).

Intoleranca za fruktozo

To zdravilo vsebuje 52,2 mg sorbitola v en viali. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Peroralna zdravila P2Y12 (klopidogetrel, prasugrel, tikagrelor)

Pri dajanju klopidogetrela med infundiranjem kangrelorja pričakovani zaviralni učinek klopidogetrela na trombocite ni dosežen. Dajanje 600 mg klopidogetrela takoj po prenehanju infundiranja kangrelorja je povzročil pričakovani polni farmakodinamični učinek. Klinično pomembnega zaviranja P2Y12 v študijah III. faze niso opazili, ko so 600 mg klopidogetrela dajali takoj po prekinitvi infundiranja kangrelorja.

Študija farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, izvedena s kangrelorjem in prasugrelom, je pokazala, da se lahko kangrelor in prasugrel uporabljata sočasno. Prehod bolnikov s kangrelorja na prasugrel se lahko opravi tako, da se da prasugrel takoj po prekinitvi infundiranja kangrelorja ali do eno uro prej, optimalno 30 minut pred prenehanjem infundiranja kangrelorja, da se omeji povrnitev sposobnosti odziva trombocitov.

Študijo farmakodinamičnega medsebojnega delovanja so izvedli tudi s kangrelorjem in tikagrelorjem. Medsebojnega delovanja s kangrelorjem niso opazili. Bolniki lahko s kangrelorja na tikagrelor preidejo brez prekinitve protitrombotičnega učinka.

Farmakodinamični učinki

Kangrelor zavira aktivacijo in agregacijo trombocitov, kot kažejo agregometrija (svetlobna transmisija in impedanca), testi mesta oskrbe, kot so test VerifyNow P2Y12, VASP-P in tekoča citometrija.

Po dajanju 30 mikrogramov/kg bolusa, ki mu je sledila infuzija 4 mikrogramov/kg/min (odmerek PKI), so v dveh minutah opazili zaviranje trombocitov. Farmakokinetični/farmakodinamični (FK/FD) učinek kangrelorja se dosledno ohranja ves čas infundiranja.

Ne glede na odmerek se po prenehanju infundiranja ravni kangrelorja v krvi hitro zmanjšajo in delovanje trombocitov se v eni uri vrne na normalno.

Acetilsalicilna kislina, heparin, nitroglicerín

Farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja kangrelorja z acetilsalicilno kislino, heparinom ali nitroglicerinom v študiji medsebojnega delovanja niso opazili.

Bivalirudin, nizkomolekularni heparin, fondaparínuks in zaviralci GP IIB/IIIA

V kliničnih študijah so kangrelor dajali sočasno z bivalirudinom, nizkomolekularnim heparinom, fondaparínuksom in zaviralci GP IIB/IIIA (abciksimab, eptifibatid, tirofiban) brez opaznega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko kangrelorja.

Citokrom P450 (CYP)

Presnova kangrelorja ni odvisna od CYP, terapevtske koncentracije kangrelorja ali njegovih glavnih presnovkov pa ne zavirajo izoencimov CYP.

Protein odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein)

In vitro so opazili, da presnovek ARC-69712XX v klinično pomembnih koncentracijah zavira BCRP. Možnih implikacij za situacijo *in vivo* niso preučili, vendar pa se pri kombiniranju kangrelorja s substratom BCRP priporoča previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Kengrexal pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Kengrexal ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Kengrexal izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Plodnost

Študije na živalih z zdravilom Kengrexal niso pokazale vpliva na parametre sposobnosti razmnoževanja pri ženskah. Pri podganjih samcih, ki so dobivali zdravilo Kengrexal, so opazili reverzibilni učinek na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kengrexal nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki s kangrelorjem vključujejo blago do zmerno krvavitev in dispnejo. Resni neželeni učinki, povezani s kangrelorjem pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij, vključujejo hudo/življenjsko nevarno krvavitev in preobčutljivost.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ugotovljeni na podlagi združevanja kombiniranih podatkov iz vseh študij CHAMPION. Neželeni učinki so opredeljeni po pogostnosti in glede na organske sisteme. Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1: Neželeni učinki za kangrelor v združenih študijah CHAMPION v 48 urah

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni				hematom, okužba
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				krvavitev iz kožne novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija (anafilaktični šok), preobčutljivost	
Bolezni živčevja			intrakranialna krvavitev ^{d*}	
Očesne bolezni			krvavitev v očesu	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				krvavitev v ušesu
Srčne bolezni		srčna tamponada (perikardialna krvavitev)		
Žilne bolezni	hematom < 5 cm, krvavitev	hemodinamska nestabilnost	krvavitev iz rane, žilna psevdanevrizma	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (dispneja ob naporu)	epistaksa, hemoptiza	pljučna krvavitev	

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni prebavil		retroperitonealna krvavitev*, peritonealni hematoma krvavitev v prebavilih ^a		
Bolezni kože in podkožja	ekhimoza (petehije, purpura)	izpuščaj, pruritus, urtikarija ^f	angioedem	
Bolezni sečil		krvavitev v sečilih ^e , akutna ledvična odpoved (ledvična odpoved)		
Motnje reprodukcije in dojk			krvavitev v medenici	menoragija, krvavitev iz penisa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izcedek na mestu vboda v žilo	hematom na mestu vboda v žilo ^b		
Preiskave	zmanjšanje vrednosti hematokrita, zmanjšanje vrednosti hemoglobina**	povečanje vrednosti kreatinina v krvi	zmanjšanje števila trombocitov, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, povečanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja ^c	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	hematom ≥ 5 cm		kontuzija	periorbitalni hematoma, subkutani hematoma

V preglednici je združenih več povezanih zadevnih izrazov, ki vključujejo medicinske pojme, kot je opisano zgoraj:

- krvavitev v zgornja prebavila, krvavitev v usta, krvavitev dlesni, ezofagealna krvavitev, krvavitev razjede na dvanajstniku, hematemeza, krvavitev v spodnja prebavila, krvavitev iz rektuma, hemoroidna krvavitev, hematohezija
- krvavitev na mestu aplikacije, krvavitev ali hematoma na mestu katetra, krvavitev ali hematoma na mestu infundiranja
- nenormalen čas koagulacije, podaljšan protrombinski čas
- cerebralna krvavitev, cerebrovaskularni inzulit
- hematurija, prisotnost krvi v urinu, krvavitev iz sečnice
- eritem, eritematozni izpuščaj, pruritični izpuščaj

* vključuje dogodke s smrtnim izidom

** transfuzija je bila občasna 101/12.565 (0,8 %)

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM in PCI) so krvavitev merili po lestvici GUSTO. Analiza krvavitev, ki ni povezana s kirurškim posegom aortokoronarnega obvoda (CABG-Coronary Artery Bypass Graft), je predstavljena v preglednici 2.

Pri dajanju v povezavi s PCI je bil kangrelor povezan z večjo incidenco blagih krvavitev po lestvici GUSTO v primerjavi s klopidoogrelom. Nadaljnja analiza blagih krvavitev po lestvici GUSTO je pokazala, da so bili velik delež blagih dogodkov s krvavitvijo ekhimoza, izcejanje in < 5 cm hematoma. Pogotnosti transfuzij in hudih/življenjsko nevarnih krvavitev po lestvici GUSTO so bile podobne. V združeni populaciji za preučitev varnosti iz preskušanj CHAMPION je bila incidenca smrtnih krvavitev v 30 dneh od odmerjanja nizka in pri bolnikih, ki so prejeli kangrelor, podobna v primerjavi s klopidoogrelom (8 [0,1 %] v primerjavi z 9 [0,1 %]).

Izhodiščni demografski dejavniki niso vplivali na relativno tveganje za krvavitev s kangrelorjem.

Preglednica 2: Krvavitve, ki niso povezane s CABG

Krvavitve GUSTO, n (%)		
Združeno za CHAMPION	Kangrelor (N = 12.565)	Klopidoogrel (N = 12.542)
Katera koli krvavitve GUSTO	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Huda/življenjsko nevarna	28 (0,2)	23 (0,2)
Zmerna	76 (0,6)	56 (0,4)
Blaga ^a	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Blaga brez ekhimoze, izcejanja in hematoma < 5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Bolniki brez vsakršne transfuzije	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelor (N = 5.529)	Klopidoogrel (N = 5.527)
Katera koli krvavitve GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Huda/življenjsko nevarna	9 (0,2)	6 (0,1)
Zmerna	22 (0,4)	13 (0,2)
Blaga ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Blaga brez ekhimoze, izcejanja in hematoma < 5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Bolniki brez vsakršne transfuzije	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: kirurški poseg aortokoronarnega obvođa (Coronary Artery Bypass Graft); GUSTO: Globalna uporaba strategij za odpiranje okludiranih arterij (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries)

^a V združeni analizi CHAMPION je bil blagi dogodek GUSTO opredeljen kot druga krvavitve, zaradi katere ni bila potrebna transfuzija krvi, in ki ni ogrozila hemodinamike.

^b V analizi CHAMPION PHOENIX je bil blagi dogodek GUSTO opredeljen kot druga krvavitve, zaradi katere je bil potreben ukrep, vendar ni bila potrebna transfuzija krvi, in ki ni ogrozila hemodinamike.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so zdravi prostovoljci prejeli do dvakratni priporočeni dnevni odmerek. V kliničnih preskušanjih je bil največji nenamerni preveliki odmerek desetkrat (bolus) ali 3,5-krat večji od običajno infundiranega odmerka, krvavitve pa je bila najpogostejši opaženi neželeni učinek.

Krvavitve je najverjetnejši farmakološki učinek prevelikega odmerjanja. Če se pojavi krvavitve, je treba uvesti ustrezne podporne ukrepe, ki lahko vključujejo ukinitve uporabe zdravila, da se lahko povrne delovanje trombocitov.

Antidota za zdravilo Kengrexal ni, vendar pa je farmakokinetični razpolovni čas zdravila Kengrexal tri do šest minut. Delovanje trombocitov se vzpostavi v 60 minutah po prenehanju infundiranja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC25.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Kengrexal vsebuje kangrelor, ki je neposredni antagonist receptorjev P2Y₁₂ na trombocitih, ki *in vitro* in *ex vivo* zavira aktivacijo in agregacijo trombocitov, ki jo povzroči adenozin difosfat (ADP). Kangrelor se selektivno in reverzibilno veže na receptor P2Y₁₂, da prepreči nadaljnjo signalizacijo in aktivacijo trombocitov.

Farmakodinamični učinki

Kangrelor zavira aktivacijo in agregacijo trombocitov, kot kažejo agregometrija (svetlobna transmisija in impedanca), testi mesta oskrbe, kot so test VerifyNow P2Y₁₂, VASP-P in pretočna citometrija. Zaviranje P2Y₁₂ nastopi kmalu po dajanju kangrelorja.

Po dajanju 30 mikrogramov/kg bolusa, ki mu je sledila infuzija 4 mikrogramov/kg/min, so v dveh minutah opazili zaviranje trombocitov. Farmakokinetični/farmakodinamični (FK/FD) učinek kangrelorja se dosledno ohranja ves čas infundiranja.

Ne glede na odmerek se po prenehanju infundiranja ravni v krvi hitro zmanjšajo in delovanje trombocitov se v eni uri vrne na normalno.

Klinična učinkovitost in varnost

Primarni klinični dokaz za učinkovitost kangrelorja je izpeljan iz študije CHAMPION PHOENIX, ki je bila randomizirana, dvojno slepa študija primerjave kangrelorja (n = 5.472) s klopidogetrom (n = 5.470), oba uporabljena v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ali drugim standardnim zdravljenjem, vključno z nefrakcioniranim heparinom (78 %), bivalirudinom (23 %), nizkomolekularnim heparinom (14 %) ali fondaparinuksom (2,7 %). Mediano trajanje infundiranja kangrelorja je bilo 129 minut. Zaviralci GPIIb/IIIa so bili dovoljeni le za reševalno uporabo in so bili uporabljeni pri 2,9 % bolnikov. Vključeni so bili bolniki s koronarno aterosklerozo, pri katerih je bila PKI potrebna zaradi stabilne angine pectoris (58 %), akutnega koronarnega sindroma brez elevacije spojnice ST (NSTE-ACS-non-ST-segment elevation acute coronary syndrome) (26 %) ali miokardnega infarkta z elevacijo spojnice ST (STEMI-ST-elevation myocardial infarction) (16 %).

Podatki za združeno populacijo CHAMPION za več kot 25.000 bolnikov s PKI dodatno klinično podpirajo podatke o varnosti.

V študiji CHAMPION PHOENIX je kangrelor po 48 urah pomembno zmanjšal (relativno zmanjšanje tveganja 22 %; absolutno zmanjšanje tveganja 1,2 %) primarni sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal smrtnost iz vseh vzrokov, MI, IDR in ST, v primerjavi s klopidogetrom (preglednica 3).

Preglednica 3: Trombotični dogodki po 48 urah v študiji CHAMPION PHOENIX (populacija mITT)

n (%)	Kangrelor v primerjavi s klopidogetrelom			
	Kangrelor N = 5.470	Klopidogetrel N = 5.469	Razmerje obetov (95-odstotni IZ)	vrednost p
Primarni opazovani dogodek Smrt/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Ključni sekundarni opazovani dogodek				
Tromboza stenta	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Smrt	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 Primarni opazovani dogodek z logistične regresije, prilagojen za začetni odmerek in status bolnika. Vrednosti p za sekundarne opazovane dogodke na podlagi testa hi-kvadrata. IZ = interval zaupanja; IDR = revaskularizacija zaradi ishemije (ischaemia-driven revascularisation); MI = miokardni infarkt; mITT = prilagojena populacija z namenom zdravljenja (modified intent-to-treat); ST = tromboza stenta (stent thrombosis).

V skupini s kangrelorjem so po 48 urah opazili značilno zmanjšanje smrti/MI/IDR/ST in ST, ki se je po 30 dneh ohranilo (preglednica 4).

Preglednica 4: Trombotični dogodki po 30 dneh v študiji CHAMPION PHOENIX (populacija mITT)

n (%)	Kangrelor v primerjavi s klopidogetrelom			
	Kangrelor N = 5.462	Klopidogetrel N = 5.457	Razmerje obetov (95-odstotni IZ)	vrednost p ^a
Primarni opazovani dogodek Smrt/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Ključni sekundarni opazovani dogodek				
Tromboza stenta	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Smrt	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 vrednosti p na podlagi testa hi-kvadrat
IZ = interval zaupanja; IDR = revaskularizacija zaradi ishemije (ischaemia-driven revascularisation); MI = miokardni infarkt; mITT = prilagojena populacija z namenom zdravljenja (modified intent-to-treat); ST = tromboza stenta (stent thrombosis).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kengrexal za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje embolije in tromboze, nespecifične za mesto, za zdravljenje tromboze pri pediatrični populaciji zaradi diagnostičnih in/ali terapevtskih perkutanih žilnih postopkov. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

V prospektivni, odprti, multicentrični študiji z enim krakom faze I so kangrelor ocenili pri 2 stopnjah odmerkov, 0,5 in 0,25 mikrogramov/kg/min, pri 15 novorojenčkih, starih ≤ 28 dni, s prirojeno srčno boleznijo, ki so potrebovali paliativno oskrbo s sistemsko-pulmonarnim arterijskim šantom, desnoprekatnim-pulmonarnim arterijskim šantom ali stentom za arteriozni duktus (glejte poglavje 4.2). Zaviranje agregacije trombocitov je bilo ocenjeno z metodo agregometrije z merjenjem prepustnosti svetlobe (LTA – light transmission aggregometry) kot odziv na stimulacijo z 20 in 5 μM ADP. Odstotek maksimalnega zaviranja agregacije 45 minut po začetku infundiranja kangrelorja in število preskušancev, ki so dosegli $> 90\%$ maksimalnega zaviranja agregacije trombocitov, pa so povzeti v spodnji preglednici.

Metoda LTA	Kangrelor 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ N = 8		Kangrelor 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ N = 7	
	uporaba ADP 20 μM	uporaba ADP 5 μM	uporaba ADP 20 μM	uporaba ADP 5 μM
N	6	5	7	5
% maksimalnega zaviranja agregacije 45 minut po začetku infundiranja: povprečje (SD) mediana (min.; maks.)	89,0 (11,42) 91,2 (69,0; 100,0)	93,7 (6,45) 92,9 (84,8; 100,0)	76,3 (16,89) 69,6 (53,2; 98,3)	88,2 (13,49) 96,0 (68,1; 100,0)
Preskušanci, ki so dosegli $> 90\%$ maksimalnega zaviranja agregacije trombocitov, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost kangrelorja je popolna in takojšnja. Kangrelor se hitro porazdeli in doseže C_{max} v dveh minutah po apliciranju intravenskega bolusa, ki mu sledi infundiranje. Povprečna koncentracija kangrelorja v stanju dinamičnega ravnovesja med stalnim intravenskim indundiranjem 4 mikrogramov/kg/min je 488 ng/ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve kangrelorja je 3,9 l. Kangrelor se veže na beljakovine v plazmi 97 – 98 %.

Biotransformacija

Kangrelor se v plazmi hitro deaktivira z defosforilacijo v svoj primarni presnovek, nukleozid. Presnova kangrelorja ni odvisna od delovanja organov in ne vpliva na druga zdravila, ki jih presnavljajo jetrni encimi.

Izločanje

Razpolovni čas zdravila Kengrexal je tri do šest minut, neodvisno od odmerka. Po intravenskem dajanju infuzije 2 mikrogramov/kg/min [^3H] kangrelorja zdravim moškim prostovoljcem so izmerili 93 % skupne radioaktivnosti. 58 % snovi so izmerili v urinu, preostalih 35 % pa v blatu, verjetno po izločanju skozi žolč. Začetno izločanje je bilo hitro, tako da so približno 50 % uporabljene radioaktivnosti izmerili v prvih 24 urah in 75 % so izmerili po 48 urah. Povprečni očistek je bil približno 43,2 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Ocenili so farmakokinetične lastnosti kangrelorja in ugotovili, da so pri bolnikih in zdravih prostovoljcih linearne.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Posebne populacije

Starost, spol ali stanje ledvic oz. jeter ne vpliva na farmakokinetiko kangrelorja. Pri teh populacijah ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrična populacija

Infundiranje kangrelorja so ocenili pri bolnih novorojenčkih (od rojstva do 28. dneva starosti) pri stopnjah odmerka 0,25 in 0,5 mikrogramov/kg/min. Največje koncentracije so bile 19 ng/ml oz. 60 ng/ml, opazili pa so jih približno 45 minut po začetku infundiranja. Pri novorojenčkih se kangrelor hitro presnovi v svoj primarni presnovek AR-C69712XX. 5 – 10 minut po infundiranju so ugotovili zelo nizke oz. nezaznavne koncentracije kangrelorja in relativno visoke koncentracije primarnega presnovka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, mutagenosti in klastogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij kancerogenosti niso izvajali.

Primarni neželeni učinki kangrelorja pri podganah in psih so se pojavili v zgornjih sečilih v obliki poškodovanja ledvičnih tubulov, ledvičnega meha in sečevoda. Anatomske spremembe so korelirale s povečanjem kreatinina in sečnine v plazmi ter povečanimi ravnmi albumina in krvnih celic v urinu. Poškodovanje sečil je bilo po prenehanju dajanja zdravila podganam v raziskovalni študiji reverzibilno.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Kangrelor povzroča od odmerka odvisno zaostalost rasti zarodka, za katero so značilne večje incidence nepopolne osifikacije in nezakostenele metatarzalne kosti zadnjih tac pri podganah. Pri kuncih je bil kangrelor pri višjih odmerkih povezan z večjimi incidencami abortusa in znotrajmaterničnih izgub ter zaostalostjo rasti zarodka, kar je morda posledica toksičnosti za mater. Kangrelor ni povzročil malformacij niti v študijah sposobnosti razmnoževanja pri podganah niti pri kuncih.

Vpliv na plodnost

V študiji plodnosti pri podganih samcih so opazili učinke na sposobnost razmnoževanja, sposobnost zaploditi samico(e), morfologijo sperme in gibljivost sperme, ko so kangrelor dajali v odmerkih, ki so ustrezali 1,8-kratniku priporočenega odmerka za PKI pri človeku. Ti učinki niso bili vidni pri nižjih odmerkih in so bili po prenehanju odmerjanja reverzibilni. V tej študiji so analizo semenske tekočine izvedli po 8 tednih stalnega dovajanja zdravila.

Sposobnost razmnoževanja pri samicah ni bila prizadeta ob nobenem odmerku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
sorbitol
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Prašek morate rekonstituirati tik pred redčenjem in uporabo. Ne shranjujte v hladilniku. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Za shranjevanje neporabljenega zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v 10 ml steklenih vialah (tip 1), zaprt z zamaškom Flurotec iz butilne gume in zapečaten z aluminijasto zaporko.

Zdravilo Kengrexal je na voljo v pakiranjih po 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodilo za pripravo

Priprava zdravila Kengrexal mora potekati z aseptičnimi postopki.

Viale je treba rekonstituirati tik pred redčenjem in uporabo. Rekonstituirajte vsakih 50 mg/vialo z dodajanjem 5 ml sterilne vode za injekcije. Nežno obračajte tako dolgo, da se raztopi ves material. Ne mešajte sunkovito. Počakajte, da se morebitna pena poleže. Prepričajte se, da je vsebina vialo povsem raztopljena in da je rekonstituiran material bistra, brezbarvna do blede-rumena raztopina.

Ne uporabite brez redčenja. Pred dajanjem iz vsake vialo izvlcite 5 ml rekonstituirane raztopine in nadalje razredčite z 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopino glukoze (5 %) za injiciranje. Vrečo temeljito premešajte.

Zdravilo je treba po rekonstituciji in pred uporabo vizualno pregledati, ali vsebuje delce.

Zdravilo Kengrexal se daje kot režim na podlagi telesne mase v obliki začetnega intravenskega bolusa, ki mu sledi intravenska infuzija. Bolus in infuzija se dajeta kot raztopina za infundiranje.

S to razredčitvijo dobite koncentracijo 200 mikrogramov/ml, kar mora zadoščati za vsaj dveurno odmerjanje, kot je potrebno. Bolniki s telesno maso 100 kg ali več potrebujejo vsaj dve vreči.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/994/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. marec 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 16. decembra 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Kengrexal 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje kangrelor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 50 mg kangrelorja v obliki tetranatrijevega kangrelorata.
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg kangrelorja.
Po redčenju 1 ml vsebuje 200 mikrogramov kangrelorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol
sorbitol
natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek morate rekonstituirati tik pred redčenjem in uporabo. Ne shranjujte v hladilniku. Za shranjevanje neporabljenega zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/994/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kengrexal 50 mg prašek za koncentrat
kangrelor
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kengrexal 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje kangrelor

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kengrexal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kengrexal
3. Kako uporabljati zdravilo Kengrexal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kengrexal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kengrexal in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kengrexal je antitrombotik, ki vsebuje zdravilno učinkovino kangrelor.

Trombociti so zelo majhne celice v krvi, ki se zlepljajo in pomagajo pri strjevanju krvi. Včasih lahko v poškodovanih krvnih žilah, kot so arterije v srcu, nastajajo strdki, kar je lahko zelo nevarno, saj lahko strdek prekine oskrbo s krvjo (trombotični dogodek), kar povzroči srčno kap (miokardni infarkt).

Zdravilo Kengrexal zmanjša zlepljanje trombocitov, s čimer zmanjša možnost nastanka krvnega strdka.

Zdravilo Kengrexal so vam predpisali, ker imate v srcu neprehodne krvne žile (bolezen koronarnih arterij) in potrebujete postopek (imenovan perkutana koronarna intervencija – PCI) za odstranitev ovire. Med tem postopkom vam bodo morda v krvno žilo vstavili žilno opornico, ki bo žilo pomagala ohranjati odprto. Uporaba zdravila Kengrexal zmanjša tveganje, da bi med tem postopkom nastajali strdki in ponovno zamašili žilo.

Zdravilo Kengrexal je namenjeno le odraslim.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kengrexal

Ne uporabljajte zdravila Kengrexal

- če ste alergični na kangrelor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate bolezen, ki vam trenutno povzroča krvavitev, kot je krvavitev v želodcu ali črevesju, ali če imate stanje, zaradi katerega ste bolj nagnjeni k nenadzorovani krvavitvi (okvarjena hemostaza ali nereverzibilna motnja koagulacije).
- če ste imeli nedavno velik kirurški poseg ali ste utrpeli kakršno koli resno telesno poškodbo, recimo zlom kosti ali ste bili udeleženi v prometni nesreči.
- če imate nenadzorovan zelo visok krvni tlak.
- če ste kadar koli imeli »mini kap« (imenovana tudi tranzitorna ishemična ataka, TIA) zaradi začasne prekinitve oskrbe možganov s krvjo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Kengrexal se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate povečano tveganje za krvavitev ali menite, da imate morda povečano tveganje za krvavitev - imate na primer zdravstveno stanje, ki vpliva na strjevanje krvi, ali zaradi drugega zdravstvenega stanja, ki lahko poveča tveganje za krvavitev, kot je nedavna resna poškodba, nedavni kirurški poseg, možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka v zdravstveni zgodovini ali nedavna krvavitev v želodcu ali črevesju.
- imate okvarjeno delovanje ledvic ali se zdravite z dializo.
- ste kadar koli imeli alergijsko reakcijo na zdravilo Kengrexal ali katero od njegovih sestavin.
- imate težave z dihanjem, kot je astma.
- vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Kengrexal se ne priporoča za otroke in mladostnike, stare manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Kengrexal

Med zdravljenjem z zdravilom Kengrexal lahko dobivate acetilsalicilno kislino ali kakšno drugo vrsto antitrombotika (npr. klopidogrel) pred zdravljenjem z zdravilom Kengrexal in po njem.

Zdravniku povejte, če jemljete druga zdravila, ki lahko povečajo nevarnost neželenih učinkov, kot je krvavitev, vključno z zdravili za redčenje krvi (antikoagulant, npr. varfarin).

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Kengrexal ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Učinki zdravila Kengrexal hitro izzvenijo in ni verjetno, da bi vplivali na vašo sposobnost vožnje ali uporabe strojev.

Zdravilo Kengrexal vsebuje natrij in sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate dedno intoleranco za fruktozo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Kengrexal

Vaše zdravljenje z zdravilom Kengrexal bo nadziral zdravnik z izkušnjami v oskrbi bolnikov z boleznijo srca. Vaš zdravnik se bo odločil, koliko zdravila Kengrexal boste prejeli, in pripravil zdravilo.

Zdravilo Kengrexal se injicira, nato pa sledi infuzija (kapanje) v veno. Uporabljeni odmerek je odvisen od vaše telesne mase.

Priporočeni odmerek je:

- 30 mikrogramov na kilogram telesne mase z injekcijo, ki mu takoj sledijo
- 4 mikrogrami na kilogram telesne mase na minuto z infundiranjem (kapanjem), ki bo trajalo najmanj 2 uri. Zdravnik se bo odločil, ali vas bo treba zdraviti dlje časa.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Kengrexal, kot bi smeli

Zdravilo vam bo dal zdravstveni delavec. Zdravnik se bo odločil o tem, kako vas bo zdravil, vključno s prenehanjem dajanja zdravila in spremljanjem znakov neželenih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavijo neželeni učinki, jih bo morda moral obravnavati zdravnik.

Zdravniku **takoj** povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- Krvavitev iz katerega koli dela telesa. Krvavitev je pogost neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Kengrexal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Krvavitev je lahko resna, poročali pa so tudi o smrtnih izidih.
- Alergijska reakcija (izpuščaj, srbenje, zoženje/oteklina žrela, oteklina jezika ali ustnic, težave z dihanjem). Alergijska reakcija je redek neželeni učinek zdravljenja z zdravilom Kengrexal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), a je lahko resna.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- manjše modrice se lahko pojavijo kjer koli po telesu (vključno z majhnimi rdečimi modricami na koži ali na mestu injiciranja pod kožo, ki povzročajo oteklino);
- dispneja (kratka sapa);
- krvavitev, ki povzroči zmanjšanje volumna krvi ali števila rdečih krvnih celic;
- iztekanje tekočine iz mesta injiciranja ali vstavitve katetra.

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- krvavitev, ki povzroči tekočino okoli srca, kri v prsni votlini ali krvavitev iz nosu, v prebavilih, v trebuhu ali kri v urinu ali iz mesta injiciranja ali vstavitve katetra;
- povečana raven kreatinina v krvi (ugotovljena s krvnimi testi), kar kaže na zmanjšano delovanje ledvic;
- spremembe krvnega tlaka;
- izpuščaj, pruritus, urtikarija;
- hematoma na mestu vboda v žilo.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- krvavitev, ki povzroči nizko število krvnih ploščic;
- krvavitev v očesu, možganih (vključno z možgansko kapjo), medenici in pljučih;
- krvavitev iz mesta ran;
- balonu podobno otekanje v arteriji ali steni srca, ki vključuje le nekaj slojev stene žil;
- hude alergijske reakcije;
- zmanjšano strjevanje krvi;
- modrice;
- otekel obraz.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- krvavitev pod kožo ali okoli očesa;
- okužba mest krvavitve;
- močna menstrualna krvavitev;
- krvavitev iz penisa, ušesa ali obstoječih kožnih tumorjev.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kengrexal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirana raztopina: prašek je treba rekonstituirati tik pred redčenjem in uporabo. Ne shranjujte v hladilniku.

Razredčena raztopina: Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kengrexal

Učinkovina je kangrelor. Ena viala vsebuje 50,0 mg kangrelorja. Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 10 mg kangrelorja, po redčenju 1 ml raztopine pa vsebuje 200 mikrogramov kangrelorja. Druge sestavine zdravila so manitol, sorbitol in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Izgled zdravila Kengrexal in vsebina pakiranja

Prašek za koncentrat za raztopino za injiciranje/infundiranje v stekleni viali.

Zdravilo Kengrexal je bel do belkast liofiliziran prašek.

Zdravilo Kengrexal je na voljo v pakiranjih po 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Ferrer Internacional, S.A.

Tél/Tel: +32 15 28 74 15

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Kengrexal mora dati zdravnik z izkušnjami z akutno koronarno oskrbo ali intervencijskimi koronarnimi postopki in je namenjeno za specializirano uporabo v akutnih okoliščinah in v bolnišnici.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Kengrexal za bolnike med PKI je intravenski bolus 30 mikrogramov/kg, ki mu takoj sledi intravenska infuzija 4 mikrograme/kg/min. Bolus in infuzijo je treba uvesti pred postopkom in nadaljevati vsaj dve uri ali ves čas trajanja postopka, kar traja dlje. Po presoji zdravnika se lahko infuzija nadaljuje, skupaj štiri ure, glejte poglavje 5.1.

Bolniki morajo preiti na peroralno zdravljenje z zaviralci P2Y12 za dolgotrajno zdravljenje. Pri prehodu je treba dati začetni odmerek peroralne terapije z zaviralci P2Y12 (klopidogrel, tikagrelor ali prasugrel), ki mora slediti takoj po končanem infundiranju kangrelorja. Alternativno se lahko uporabi polnilni odmerek tikagrelorja ali prasugrela, ne pa klopidogrela, do 30 minut pred koncem infuzije, glejte poglavje 4.5.

Navodilo za pripravo

Priprava zdravila Kengrexal mora potekati z aseptičnimi postopki.

Viale je treba rekonstituirati tik pred redčenjem in uporabo. Rekonstituirajte vsakih 50 mg/vialo z dodajanjem 5 ml sterilne vode za injekcije. Nežno obračajte tako dolgo, da se raztopi ves material. Ne mešajte sunkovito. Počakajte, da se morebitna pena poleže. Prepričajte se, da je vsebina vialo povsem raztopljena in da je rekonstituiran material bistra, brezbarvna do blede-rumena raztopina.

Ne uporabite brez redčenja. Pred dajanjem iz vsake vialo izvlomite 5 ml rekonstituirane raztopine in nadalje razredčite z 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopino glukoze (5 %) za injiciranje. Vrečo temeljito premešajte.

Zdravilo je treba po rekonstituciji in pred uporabo vizualno pregledati, ali vsebuje delce.

Zdravilo Kengrexal se daje kot režim na podlagi telesne mase v obliki začetnega intravenskega bolusa, ki mu sledi intravenska infuzija. Bolus in infuzija se dajeta kot raztopina za infundiranje.

S to razredčitvijo dobite koncentracijo 200 mikrogramov/ml, kar mora zadoščati za vsaj dveurno odmerjanje, kot je potrebno. Bolniki s telesno maso 100 kg ali več potrebujejo vsaj dve vreči.