

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Kengrexal 50 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller kangrelor tetranatrium motsvarande 50 mg kangrelor. Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 10 mg kangrelor. Efter spädning innehåller 1 ml lösning 200 mikrogram kangrelor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 52,2 mg sorbitol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kengrexal, administrerat tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är avsett för minskning av trombotiska kardiovaskulära händelser hos vuxna patienter med kranskärlssjukdom som genomgår perkutan koronar intervention (PCI) och som inte har fått någon oral P2Y₁₂-hämmare före PCI-ingreppet och för vilka oral behandling med P2Y₁₂-hämmare inte är möjlig eller önskvärd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kengrexal ska administreras av en läkare med erfarenhet av antingen akut kranskärlsvård eller av koronarintervention och är avsett för specialiserad användning inom akut- och sjukhusvård.

Dosering

Rekommenderad dos av Kengrexal för patienter som genomgår PCI är en intravenös bolusdos på 30 mikrogram/kg omedelbart följt av en intravenös infusion på 4 mikrogram/kg/min. Bolus och infusion ska påbörjas före ingreppet och fortsätta i minst två timmar, eller under hela ingreppet, beroende på vad som är längst. Baserat på läkarens bedömning kan infusionen fortsätta i totalt fyra timmar, se avsnitt 5.1.

Patienterna ska byta till oralt P2Y₁₂-läkemedel som kronisk behandling. Vid bytet ska en laddningsdos av oralt P2Y₁₂-läkemedel (klopidogrel, tikagrelor eller prasugrel) administreras omedelbart efter avslutad kangrelorinfusion. Alternativt kan en laddningsdos av tikagrelor eller prasugrel, men inte klopidogrel, administreras upp till 30 minuter innan infusionen avslutas, se avsnitt 4.5.

Användning tillsammans med andra antikoagulantia

För patienter som genomgår PCI bör gängse tilläggsbehandling under ingreppet tillämpas (se avsnitt 5.1).

Äldre

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter (≥ 75 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt, måttlig eller svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kangrelor för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men inga doseringsrekommendationer kan fastställas.

Administreringssätt

Kengrexal är avsett för intravenös användning och får endast användas efter beredning och spädning.

Kengrexal ska administreras via en intravenös infart. Bolusvolymen ska administreras snabbt (<1 minut) från den spädda påsen via manuell intravenös injektion eller pump. Se till att bolusdosen har administrerats fullständigt innan PCI-ingreppet påbörjas. Starta infusionen omedelbart efter administrering av bolusdosen.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Aktiv blödning eller förhöjd blödningsrisk på grund av försämrad hemostas och/eller irreversibla koagulationsrubbningar eller till följd av nyligen genomgången större kirurgiskt ingrepp/trauma eller okontrollerad svår hypertoni.
- Anamnes på stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Behandling med Kengrexal kan öka risken för blödning.

I pivotala studier på patienter som genomgick PCI, GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries), var måttliga och lindriga blödningshändelser vanligare hos patienter som behandlades med kangrelor än hos patienter som behandlades med klopido­grel, se avsnitt 4.8.

Även om de flesta blödningar i samband med användning av kangrelor sker på artärpunktionsstället, kan blödning inträffa på vilket ställe som helst. Varje oförklarlig sänkning av blodtryck eller hematokrit bör leda till att man allvarligt överväger hemorragisk händelse och till att man sätter ut kangrelor. Kangrelor ska användas med försiktighet till patienter med sjukdomstillstånd associerade med en förhöjd blödningsrisk. Kangrelor ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som kan öka risken för blödning.

Kangrelor har en halveringstid på tre till sex minuter. Trombocytfunktionen återställs inom 60 minuter efter att infusionen avbrutits.

Intrakraniell blödning

Behandling med Kengrexal kan öka risken för intrakraniell blödning. I pivotala studier på patienter som genomgick PCI förekom fler intrakraniella blödningar efter 30 dagar med kangrelor (0,07 %) än med klopido­grel (0,02 %), av vilka 4 blödningar med kangrelor och 1 blödning med klopido­grel var

dödliga. Kangrelor är kontraindicerat till patienter med anamnes på stroke/TIA, (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hjärttamponad

Behandling med Kengrexal kan öka risken för hjärttamponad. I pivotala studier på patienter som genomgick PCI förekom fler hjärttamponader efter 30 dagar med kangrelor (0,12 %) än med klopido­grel (0,02 %) (se avsnitt 4.8).

Effekter på njurfunktionen

I pivotala studier på patienter som genomgick PCI har fall av akut njursvikt (0,1 %), njursvikt (0,1 %) och förhöjt serumkreatinin (0,2 %) rapporterats efter administrering av kangrelor i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) rapporterades en högre frekvens av försämrad njurfunktion (3,2 %) i kangrelorgruppen jämfört med klopido­grelgruppen (1,4 %). Dessutom rapporterades en högre frekvens av måttlig blödning enligt GUSTO i kangrelorgruppen (6,7 %) jämfört med klopido­grelgruppen (1,4 %). Kangrelor ska användas med försiktighet till dessa patienter.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner kan uppträda efter behandling med Kengrexal. En högre frekvens av allvarliga fall av överkänslighet registrerades med kangrelor (0,05 %) än med kontroll (0,007 %). Dessa inbegrep fall av anafylaktiska reaktioner/chock och angioödem (se avsnitt 4.8).

Risk för dyspné

Behandling med Kengrexal kan öka risken för dyspné. I pivotala studier på patienter som genomgick PCI förekom dyspné (inklusive ansträngningsdyspné) oftare hos patienter som behandlades med kangrelor (1,3 %) än med klopido­grel (0,4 %). Svårighetsgraden för de flesta dyspnéhändelserna var lindrig eller måttlig och mediantiden med dyspné var två timmar för patienter som fick kangrelor (se avsnitt 4.8).

Fruktosintolerans

Detta läkemedel innehåller 52,2 mg sorbitol i varje injektionsflaska. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är i näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Orala P2Y₁₂-medel (klopido­grel, prasugrel, ticagrelor)

När klopido­grel ges under infusion av kangrelor uppnås inte den förväntade trombocythämmande effekten av klopido­grel. Administrering av 600 mg klopido­grel omedelbart efter att man avbrutit kangrelorinfusionen ger den förväntade fulla farmakodynamiska effekten. Inget kliniskt relevant avbrott i P2Y₁₂-hämningen observerades i fas III-studierna när 600 mg klopido­grel administrerades omedelbart efter att man avbrutit kangrelorinfusionen.

En farmakodynamisk interaktionsstudie har genomförts med kangrelor och prasugrel, som visade att kangrelor och prasugrel kan administreras samtidigt. Patienter kan byta från kangrelor till prasugrel om prasugrel administreras omedelbart efter att kangrelorinfusionen avbrutits eller upp till en timme innan, optimalt 30 minuter innan kangrelorinfusionen upphör, så att man begränsar återställandet av trombocytreaktiviteten.

En farmakodynamisk interaktionsstudie har även genomförts med kangrelor och ticagrelor. Ingen interaktion med kangrelor observerades. Patienterna kan byta från kangrelor till ticagrelor utan avbrott i den trombocythämmande effekten.

Farmakodynamisk effekt

Kangrelor uppvisar hämning av aktivering och aggregation av trombocyter, enligt mätning med aggregometri (ljustransmission och impedans), patientnära analyser, såsom *VerifyNow* P2Y12-testet, VASP-P och flödescytometri.

Efter administrering av en bolus på 30 mikrogram/kg följt av en infusion på 4 mikrogram/kg/min (PCI-dosen) ses hämning av trombocytaggregationen inom två minuter. Den farmakokinetiska/farmakodynamiska effekten (PK/PD-effekten) bibehålles på ett konsekvent sätt under hela infusionen.

Oavsett dos sjunker blodnivåerna av kangrelor snabbt efter avslutad infusion, och trombocytfunktionen återgår till det normala inom en timme.

Acetylsalicylsyra, heparin, nitroglycerin

Ingen farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med kangrelor observerades i en interaktionsstudie med acetylsalicylsyra, heparin eller nitroglycerin.

Bivalirudin, lågmolekylärt heparin, fondaparinux och GP IIb/IIIa-hämmare

I kliniska studier har kangrelor administrerats tillsammans med bivalirudin, lågmolekylärt heparin, fondaparinux och GP IIb/IIIa-hämmare (abciximab, eptifibatid, tirofiban) utan någon uppenbar effekt på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för kangrelor.

Cytokrom P450 (CYP)

Metaboliseringen av kangrelor är inte beroende av CYP, och CYP-isoenzymer hämmas inte av terapeutiska koncentrationer av kangrelor eller dess huvudmetaboliter.

BCRP (breast cancer resistance protein)

Man har observerat att BCRP in vitro hämmas av metaboliten ARC-69712XX vid kliniskt relevanta koncentrationer. Eventuella konsekvenser för situationen in vivo har inte undersökts, men försiktighet rekommenderas när kangrelor ska kombineras med ett BCRP-substrat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av Kengrexal hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Kengrexal rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om Kengrexal utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Fertilitet

Ingen effekt på honliga fertilitetsparametrar observerades i djurstudier av Kengrexal. En reversibel effekt på fertiliteten observerades hos hanrättor som behandlades med Kengrexal (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kengrexal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna med kangrelor var lindrig och måttlig blödning och dyspné. Allvarliga biverkningar associerade med kangrelor givet till patienter med kranskärslsjukdom är svår/livshotande blödning och överkänslighet.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar biverkningar som har identifierats baserat på en poolning av kombinerade data från samtliga CHAMPION-studier. Biverkningarna är klassificerade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Biverkningar för kangrelor i de poolade CHAMPION-studierna inom 48 timmar

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer				Hematominfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Blödning från hudneoplasi
Blodet och lymfsystemet			Anemi, trombocytopeni	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion (anafylaktisk chock), överkänslighet	
Centrala och perifera nervsystemet			Intrakraniell blödning ^{d *}	
Ögon			Ögonblödning	
Öron och balansorgan				Öronblödning
Hjärtat		Hjärttamponad (perikardiell blödning)		

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodkärl	Hematom <5 cm, blödning	Hemodynamisk instabilitet	Sårblödning, vaskulärt pseudoaneurysm	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (ansträngningsdyspné)	Näsblod, hemoptys	Lungblödning	
Magtarmkanalen		Retroperitoneal blödning,* peritonealt hematom, gastrointestinal blödning ^a		
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos (petekier, purpura)	Hudutslag, klåda, urtikaria ^f	Angioödem	
Njurar och urinvägar		Urinvägsblödning, ^e akut njursvikt (njursvikt)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Bäckenblödning	Menorragi, penisblödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskande kärlpunktionsställe	Hematom vid kärlpunktionsstället ^b		
Undersökningar	Sänkt hematokrit, sänkt hemoglobinvärde**	Förhöjt blodkreatinin	Sänkt trombocytantal, sänkt erytrocytantal, förhöjt INR (International Normalised Ratio) ^c	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Hematom ≥5 cm		Kontusion	Periorbitalt hematom, subkutant hematom

Flera relaterade biverkningsbeteckningar har grupperats tillsammans i tabellen och inkluderar de medicinska begrepp som beskrivs nedan:

- Övre gastrointestinal blödning, munblödning, blödande tandkött, esofagusblödning, blödande duodenalsår, hematemes, nedre gastrointestinal blödning, rektal blödning, blödande hemorrojder, hematochezi.
 - Blödning vid applikationsstället, blödning eller hematom vid kateterstället, blödning eller hematom vid infusionsstället.
 - Onormal koagulationstid, förlängd protrombintid.
 - Hjärnblödning, cerebrovaskulär händelse.
 - Hematuri, blod i urinen, uretrablödning.
 - Erytem, erytematösa utslag, kliande utslag.
- * Inklusive händelser med dödlig utgång.
- ** Transfusion var mindre vanlig, 101/12 565 (0,8 %).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningsskalan enligt GUSTO uppmättes i de kliniska CHAMPION-studierna (PHOENIX, PLATFORM och PCI). En analys av icke-kranskärlsbypass-(CABG)-relaterad blödning presenteras i Tabell 2.

När kangrelor administrerades i samband med PCI associerades det med en högre incidens av lindrig blödning enligt GUSTO jämfört med klopido­grel. Vidare analys av lindrig blödning enligt GUSTO visade att en stor andel av händelserna med lindrig blödning var ekkymos, siprande blod och < 5 cm hematom. Frekvenserna för transfusion och svår/livshotande blödning enligt GUSTO var likartade. I den poolade säkerhetspopulationen från CHAMPION-studierna var incidensen av dödlig blödning inom 30 dagar från administreringen låg och likartad hos patienter som fick kangrelor jämfört med klopido­grel (8 [0,1 %] gentemot 9 [0,1 %]).

Ingen demografisk faktor vid baseline förändrade den relativa risken för blödning med kangrelor.

Tabell 2: Icke-CABG-relaterad blödning:

GUSTO-blödning, n (%)		
CHAMPION, poolade	Kangrelor (N=12 565)	Klopido­grel (N=12 542)
Alla GUSTO-blödningar	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Allvarliga/livshotande	28 (0,2)	23 (0,2)
Måttliga	76 (0,6)	56 (0,4)
Lindriga ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Lindriga utan ekkymos, vätskebildning och hematom <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Patienter som fick någon transfusion	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelor (N=5 529)	Klopido­grel (N=5 527)
Alla GUSTO-blödningar	178 (3,2)	107 (1,9)
Svåra/livshotande	9 (0,2)	6 (0,1)
Måttliga	22 (0,4)	13 (0,2)
Lindriga ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Lindriga utan ekkymos, vätskebildning och hematom <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Patienter som fick någon transfusion	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: koronar bypassoperation; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries

^a I den poolade CHAMPION-analysen definierades GUSTO Lindrig som annan blödning som inte krävde blodtransfusion eller gav hemodynamisk påverkan.

^b I CHAMPION PHOENIX definierades GUSTO Lindrig som annan blödning som krävde intervention men som inte krävde blodtransfusion eller gav hemodynamisk påverkan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I de kliniska studierna fick friska frivilliga upp till två gånger den föreslagna dagliga dosen. I de kliniska studierna var den maximala oavsiktliga överdosen 10 gånger (bolus) eller 3,5 gånger den normalt administrerade infusionsdosen, och blödningar var den vanligaste observerade incidenten.

Blödningar är den mest sannolika farmakologiska effekten av överdosering. Om blödning uppstår ska lämpliga understödjande åtgärder vidtas, vilket kan innefatta att avbryta administreringen så att trombocytfunktionen kan återställas.

Det finns ingen antidot mot Kengrexal, men den farmakokinetiska halveringstiden för Kengrexal är tre till sex minuter. Trombocytfunktionen återställs inom 60 minuter efter att infusionen avbrutits.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel, exkl. heparin, ATC-kod: B01AC25.

Verkningsmekanism

Kengrexal innehåller kangrelor, en direkt antagonist för trombocyternas P2Y₁₂-receptorer, vilken blockerar adenosindifosfat- (ADP-) inducerad trombocytaktivering och -aggregation *in vitro* och *ex vivo*. Kangrelor binder selektivt och reversibelt till P2Y₁₂-receptorn och hindrar därigenom ytterligare signalering och trombocytaktivering.

Farmakodynamisk effekt

Kangrelor uppvisar hämning av aktivering och aggregation av trombocyter, enligt mätning med aggregometri (ljustransmission och impedans), patientnära analyser, såsom VerifyNow P2Y₁₂-testet, VASP-P och flödescytometri. Den P2Y₁₂-hämmande effekten sätter in snabbt efter administrering av kangrelor.

Efter administrering av en bolus på 30 mikrogram/kg följt av en infusion på 4 mikrogram/kg/min ses trombocytaggregationshämning inom två minuter. Den farmakokinetiska/farmakodynamiska effekten (PK/PD-effekten) bibehålles på ett konsekvent sätt under hela infusionen.

Oavsett dos sjunker blodnivåerna av kangrelor snabbt efter avslutad infusion och trombocytfunktionen återgår till det normala inom en timme.

Klinisk effekt och säkerhet

De primära kliniska evidensen för effekten av kangrelor kommer från CHAMPION PHOENIX, en randomiserad, dubbelblind studie som jämförde kangrelor (n=5 472) med klopido­grel (n=5 470), varvid båda gavs i kombination med acetylsalicylsyra och annan standardbehandling, inklusive ofraktionerat heparin (78 %), bivalirudin (23 %), lågmolekylärt heparin (14 %) eller fondaparinux (2,7 %). Mediandurationen för kangrelorinfusionen var 129 minuter. GPIIb/IIIa-hämmare tilläts endast för användning i nödfall och användes till 2,9 % av patienterna. I studien inkluderades patienter med koronar ateroskleros som krävde PCI mot stabil angina (58 %), akut koronart syndrom utan ST-höjning (NSTEMI/ACS) (26 %) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI) (16 %).

Data från den poolade CHAMPION-populationen på över 25 000 PCI-patienter ger ytterligare kliniskt stöd för säkerheten.

I CHAMPION PHOENIX minskade kangrelor signifikant (relativ riskreduktion 22 %; absolut riskreduktion 1,2 %) den primära sammansatta endpointen av mortalitet oavsett orsak, MI, IDR och ST jämfört med klopido­grel efter 48 timmar (Tabell 3).

Tabell 3: Tromboshändelser efter 48 timmar i CHAMPION PHOENIX (mITT-populationen)

	Kangrelor vs klopido­grel			
n (%)	Kangrelor N=5 470	Klopido­grel N=5 469	OR (95 % CI)	p-värde
Primär endpoint Död/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Huvudsaklig sekundär endpoint				
Stenttrombos	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Död	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

Primär endpoint från logistisk regression justerat för laddningsdos och patientstatus. p-värdena för sekundära endpoints baserade på chitvå-test.

OR = oddskvot; CI = konfidensintervall; IDR = ischemiutlöst revaskularisering; MI = hjärtinfarkt; mITT = modifierad intent-to-treat; ST = stenttrombos.

De signifikanta minskningarna av dödsfall/MI/IDR/ST och ST som observerades i kangrelorgruppen efter 48 timmar kvarstod efter 30 dagar (Tabell 4).

Tabell 4: Trombos efter 30 dagar i CHAMPION PHOENIX (mITT-populationen)

	Kangrelor vs klopido­grel			
n (%)	Kangrelor N=5 462	Klopido­grel N=5 457	OR (95 % CI)	p-värde ^a
Primär endpoint Död/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Huvudsaklig sekundär endpoint				
Stenttrombos	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Död	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68; 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59; 1,21)	0,360

^a p-värdena baserade på chitvå-test.

OR = oddskvot; CI = konfidensintervall; IDR = ischemiutlöst revaskularisering; MI = hjärtinfarkt; mITT = modifierad intent-to-treat; ST = stenttrombos.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Kengrexal för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för prevention av embolism och trombos på ospecifika ställen, för behandling av trombos hos pediatrika patienter som genomgår diagnostiska och/eller terapeutiska perkutana kärlingrepp. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

I en prospektiv, öppen, multicenterstudie i fas 1 med en behandlingsgrupp utvärderades kangrelor i 2 dosnivåer på 0,5 respektive 0,25 mikrogram/kg/min. hos 15 nyfödda barn ≤ 28 levnadsdagar med kongenital hjärtsjukdom som kräver lindring med en systemisk-till-pulmonalartärshunt, höger kammare-till-pulmonalartärshunt eller ductus arteriosus-stent (se avsnitt 4.2).

Trombocytaggregationshämning bedömdes med LTA (*light transmission aggregometry*) som svar på stimulering med 20 och 5 µM ADP. Den procentuella hämningen av maximal aggregation när

kangrelorinfusion pågått i 45 minuter och antalet patienter som uppnådde >90 % av maximal trombocyttaggregationshämmning sammanfattas i nedanstående tabell.

	Kangrelor 0,5 mikrogram/kg/min N=8		Kangrelor 0,25 mikrogram/kg/min N=7	
LTA-metod	med ADP 20 µM	med ADP 5 µM	med ADP 20 µM	med ADP 5 µM
N	6	5	7	5
Procentuell hämning av maximal aggregation efter 45 minuters infusion.				
Genomsnitt (SD)	89,0 (11,42)	93,7 (6,45)	76,3 (16,89)	88,2 (13,49)
Median (min; max)	91,2 (69,0; 100,0)	92,9 (84,8; 100,0)	69,6 (53,2; 98,3)	96,0 (68,1; 100,0)
Patienter som uppnådde >90 % av maximal trombocyttaggregationshämmning, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för kangrelor är fullständig och omedelbar. Kangrelor distribueras snabbt och når $C_{\max}$ inom två minuter efter administrering av en intravenös bolusdos följt av infusion. Medelkoncentrationen av kangrelor vid steady state under en konstant intravenös infusion på 4 mikrogram/kg/min är 488 ng/ml.

Distribution

Kangrelor har en distributionsvolym på 3,9 l. Kangrelor är plasmaproteinbundet till 97-98 %.

Metabolism

Kangrelor inaktiveras snabbt i plasma genom defosforylering till sin huvudmetabolit, en nukleosid. Metaboliseringen av kangrelor är oberoende av organfunktion och interfererar inte med andra läkemedel som metaboliseras av leverenzymmer.

Eliminering

Halveringstiden för Kengrexal är tre till sex minuter, oberoende av dos. Efter intravenös administrering av en infusion på 2 mikrogram/kg/min av [^3H]-kangrelor till friska frivilliga män tillvaratogs 93 % den totala radioaktiviteten. Av det tillvaratagna materialet påträffades 58 % i urinen och återstående 35 % i feces, förmodligen efter utsöndring med gallan. Den initiala utsöndringen var snabb, så att cirka 50 % av den administrerade radioaktiviteten tillvaratogs under de första 24 timmarna, och 75 % tillvaratogs inom 48 timmar. Medelclearance var cirka 43,2 l/kg.

Linjäritet/icke-linjäritet

De farmakokinetiska egenskaperna för kangrelor har utvärderats och befunnits vara linjära hos patienter och friska frivilliga.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Speciella populationer

Farmakokinetiken för kangrelor påverkas inte av kön, ålder eller njur- eller leverstatus. Ingen dosjustering krävs för dessa populationer.

Pediatrisk population

Kangrelorinfusion har utvärderats hos nyfödda patienter (i åldern från födsel till 28 dagar) i doserna 0,25 respektive 0,5 mikrogram/kg/min. Maximala koncentrationer var 19 ng/ml respektive 60 ng/ml och observerades cirka 45 minuter efter behandlingsstart. Hos nyfödda barn metaboliseras kangrelor snabbt till dess primära metabolit AR-C69712XX. Mycket låga eller icke-detekterbara nivåer av kangrelor konstaterades 5-10 minuter efter infusion och relativt höga nivåer av den primära metaboliten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, mutagenicitet och klastogen potential visade inte några särskilda risker för människa.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

De primära biverkningarna av kangrelor hos råttor och hund uppträdde i de övre urinvägarna och utgjordes av skador på njurtubuli, njurbäcken och urinledare. De anatomiska förändringarna korrelerade med förhöjda värden av kreatinin och urea i plasma och av albumin och blodkroppar i urinen. I en undersökande studie på råttor var skadan på urinvägarna reversibel efter avslutad administrering.

Reproduktionstoxicitet

Kangrelor gav en dosrelaterad hämning av fostertillväxt, som kännetecknades av ökade incidenser av ofullständig förbening och icke förbenade metatarsalben i bakre extremiteterna hos råttor. Hos kaniner var kangrelor associerat med en ökad incidens av aborter och intrauterina förluster samt hämmad fostertillväxt vid högre doser, vilket kan ha varit sekundärt till maternell toxicitet. Kangrelor gav inga missbildningar i reproduktionsstudier på vare sig råttor eller kanin.

Nedsatt fertilitet

Effekter på fertilitet, förmåga att göra honliga partner(s) gravida, spermiemorfologi och spermiemotilitet observerades i fertilitetsstudien på hanråttor när kangrelor administrerades i humanekvivalenta doser, lika med 1,8 gånger den rekommenderade PCI-dosen. Dessa effekter sågs ej vid lägre doser och var reversibla efter avslutad administrering. I denna studie utfördes spermaanalysen efter 8 veckors kontinuerlig behandling.

Den honliga fertiliteten påverkades inte vid någon dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Pulvret ska beredas omedelbart före spädning och användning. Förvaras i skydd mot kyla. Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte berednings/spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i 10 ml injektionsflaskor av glas (typ 1) förslutna med en FluroTec-belagd butylgummipropp och förseglade med krimpad aluminiumförslutning. Kengrexal finns i förpackningar med 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning

Kengrexal ska beredas med en aseptisk teknik.

Injektionsflaskan ska beredas omedelbart före spädning och användning. Bered varje 50 mg injektionsflaska genom att tillsätta 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Snurra försiktigt tills allt material är upplöst. Undvik att blanda alltför intensivt. Låt eventuellt skum lägga sig. Kontrollera att innehållet i flaskan är fullständigt upplöst och att det beredda materialet är en klar, färglös till blekgul lösning.

Det beredda materialet får inte användas utan spädning. Före administrering måste 5 ml beredd lösning dras upp från varje injektionsflaska och spädas ytterligare med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, eller glukos (5 %) injektionsvätska. Blanda påsen noggrant.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar efter beredningen.

Kengrexal administreras enligt en viktbaserad regim bestående av en initial intravenös bolus följt av en intravenös infusion. Bolusen och infusionen ska administreras från infusionslösningen.

Denna utspädning ger en koncentration på 200 mikrogram/ml och bör räcka till minst två timmars administrering, i enlighet med vad som krävs. Patienter som väger 100 kg eller mer behöver minst två påsar.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/994/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 mars 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kengrexal 50 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning
kangrelor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller kangrelor tetranatrium motsvarande 50 mg kangrelor.
Efter beredning innehåller 1 ml 10 mg kangrelor.
Efter spädning innehåller 1 ml 200 mikrogram kangrelor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.
10 injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Pulvret ska beredas omedelbart före spädning och användning. Förvaras i skydd mot kyla. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/994/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kengrexal 50 mg pulver till koncentrat
kangrelor
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

50 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kengrexal 50 mg pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning. kangrelor

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kengrexal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kengrexal
3. Hur du använder Kengrexal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kengrexal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kengrexal är och vad det används för

Kengrexal är ett trombocythämmande läkemedel som innehåller den aktiva substansen kangrelor.

Trombocyter, eller blodplättar, är mycket små celler i blodet, som kan klumpa ihop sig och hjälpa blodet att stelna. Ibland kan blodplättarna forma blodproppar inuti ett skadat blodkärl, t.ex. i en artär i hjärtat. Det kan vara mycket farligt eftersom blodproppen kan stänga av blodtillförseln (trombotisk händelse), vilket leder till en hjärtinfarkt (hjärtattack).

Kengrexal minskar hopklumpningen av blodplättar så att risken för blodproppar sjunker.

Du har ordinerats Kengrexal eftersom du har blodkärl i hjärtat som är blockerade (kranskärslssjukdom) och du behöver genomgå ett ingrepp för att ta bort blockeringen (en så kallad perkutan koronar intervention – PCI). Under ingreppet kan det hända att läkaren för in en så kallad stent i ditt blodkärl för att hjälpa till att hålla det öppet. Användningen av Kengrexal minskar risken för att ingreppet ska medföra att det bildas en blodpropp som blockerar blodkärlen igen.

Kengrexal är endast avsett för användning till vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kengrexal

Använd inte Kengrexal

- om du är allergisk mot kangrelor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en sjukdom som för närvarande orsakar blödning, t.ex. blödning från mage eller tarm, eller om du har en sjukdom som gör att du lättare får okontrollerade blödningar (försämrad hemostas eller irreversibla koagulationsrubbningar).
- om du nyligen har genomgått en större operation eller drabbats av någon form av allvarlig kroppsskada, till exempel brutit benet eller råkat ut för en trafikolycka.
- om du har mycket högt blodtryck som du inte har tillräcklig behandling för.
- om du någon gång har haft en stroke eller ”mini-stroke” (kallas även transitorisk ischemisk attack, TIA) orsakad av ett tillfälligt stopp i blodtillförseln till hjärnan.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Kengrexal om:

- du har eller tror att du kan ha en ökad risk för blödning. Det kan vara fallet om du har en sjukdom som påverkar blodets förmåga att stelna eller något annat medicinskt problem som kan öka risken för blödning, till exempel om du nyligen har råkat ut för en svår skada, genomgått en operation, tidigare har haft en stroke eller en transitorisk ischemisk attack (ministroke) eller nyligen har haft en blödning från magen eller tarmen.
- du har nedsatt njurfunktion eller behöver dialys.
- du någon gång har fått en allergisk reaktion mot Kengrexal eller mot något av innehållsämnen i det.
- du har andningssvårigheter, såsom astma.
- din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter.

Barn och ungdomar

Kengrexal rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Kengrexal

Eventuellt får du acetylsalicylsyra (ASA) medan du behandlas med Kengrexal, eller någon annan typ av trombocythämmande läkemedel (t.ex. klopido­gre­l) före och efter det att du behandlas med Kengrexal.

Tala om för läkare om du tar andra läkemedel som kan öka risken för biverkningar som blödningar, exempelvis blodförtunnande medel (antikoagulantia, t.ex. warfarin).

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Kengrexal rekommenderas inte för användning under graviditet.

Körförmåga och användning av maskiner

Effekten av Kengrexal avtar snabbt och det är osannolikt att läkemedlet påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Kengrexal innehåller natrium och sorbitol

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Om du har hereditär fruktosintolerans måste du tala om det för läkare innan du får detta läkemedel.

Läkemedlet innehåller mindre än 23 mg natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Kengrexal

Din behandling med Kengrexal kommer att övervakas av en läkare med erfarenhet av att ta hand om patienter med hjärtsjukdom. Läkaren avgör hur mycket Kengrexal du får och färdigställer läkemedlet.

Kengrexal ska ges i en ven, först som en injektion och därefter som en infusion (ett dropp). Vilken dos du får beror på din vikt. Rekommenderad dos är:

- en injektion på 30 mikrogram per kilogram kroppsvikt, omedelbart följt av
 - ett dropp (en infusion) på 4 mikrogram per kilogram kroppsvikt per minut i minst 2 timmar.
- Läkaren avgör om du behöver behandlas under längre tid.

Om du använt för stor mängd av Kengrexal

Du får läkemedlet av en läkare eller sjuksköterska. Läkaren avgör hur du ska behandlas, till exempel när du ska sluta med läkemedlet samt bevakar eventuella tecken på biverkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får biverkningar kan de kräva läkarvård.

Tala **genast** om för din läkare om du märker något av nedanstående:

- Blödning någonstans i kroppen. Blödning är en vanlig biverkning vid behandling med Kengrexal (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). Blödningen kan vara allvarlig, och dödsfall har rapporterats.
- Allergisk reaktion (utslag, klåda, trångghetskänsla/svullnad i svalget, svullen tunga eller svullna läppar, andningssvårigheter). Allergisk reaktion är en sällsynt biverkning vid behandling med Kengrexal (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare), men den kan eventuellt vara allvarlig.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Mindre blåmärken kan uppstå var som helst på kroppen (inklusive små röda blåmärken på huden, eller ett blåmärke och en svullnad på ett ställe där du har fått en injektion under huden)
- dyspné (andnöd)
- blödning som leder till minskad blodvolym eller minskat antal röda blodkroppar
- vätskeflöde från injektions- eller kateterställen.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Blödning som leder till vätska runt hjärtat, blod i brösthålan eller blödning i näsan, magtarmkanalen, buken eller urinen eller från injektions- eller kateterställen
- ökade nivåer av kreatinin i blodet (påvisas med blodprover), vilket tyder på nedsatt njurfunktion
- variationer i blodtrycket
- hudutslag, klåda, nässelutslag
- blåmärke på punktionsstället.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Blödning som leder till lågt antal blodplättar eller anemi
- blödning i ögat, hjärnan (inklusive stroke), bäckenet och lungan
- blödning från sårställen
- ballongliknande svullnad i en artär eller vägg i hjärtat som endast påverkar några få lager av kärlväggarna
- svåra allergiska reaktioner
- nedsatt koagulationsförmåga
- blåmärken
- svullnad i ansiktet.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Blödning under huden eller runt ögat
- infektion i blödningsställen
- kraftiga mensblödningar
- blödning från penis, örat eller befintliga hudtumörer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kengrexal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Beredd lösning: pulvret ska beredas omedelbart före spädning och användning. Förvaras i skydd mot kyla.

Utspädd lösning: Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte berednings/spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kangrelor. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg kangrelor. Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 10 mg kangrelor och efter spädning innehåller 1 ml lösning 200 mg kangrelor.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, sorbitol och natriumhydroxid för pH-justering.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning, i en injektionsflaska av glas.

Kengrexal är ett vitt till benvitt frystorkat pulver.

Kengrexal finns i förpackningar med 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italien

Tillverkare

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Tyskland

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mespil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

Ferrer Portugal, S.A
Tel: +351 214449600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Kengrexal ska administreras av en läkare med erfarenhet av antingen akut kranskärslsvård eller av koronarintervention och är avsett för specialiserad användning inom akut- och sjukhusvård.

Dosering

Rekommenderad dos av Kengrexal för patienter som genomgår PCI är en intravenös bolusdos på 30 mikrogram/kg omedelbart följt av en intravenös infusion på 4 mikrogram/kg/min. Bolus och infusion ska påbörjas före ingreppet och fortsätta i minst två timmar, eller under hela ingreppet, beroende på vad som är längst. Baserat på läkarens bedömning kan infusionen fortsätta i totalt fyra timmar, se avsnitt 5.1.

Patienterna ska byta till oralt P2Y12-läkemedel som kronisk behandling. Vid bytet ska en laddningsdos av oralt P2Y12-läkemedel (klopidogrel, tikagrelor eller prasugrel) administreras omedelbart efter avslutad kangrelorinfusion. Alternativt kan en laddningsdos av tikagrelor eller prasugrel, men inte klopidogrel, administreras upp till 30 minuter innan infusionen avslutas, se avsnitt 4.5.

Instruktioner för beredning

Kengrexal ska beredas med en aseptisk teknik.

Injektionsflaskan ska beredas omedelbart före spädning och användning. Bered varje 50 mg injektionsflaska genom att tillsätta 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor. Snurra försiktigt tills allt material är upplöst. Undvik att blanda alltför intensivt. Låt eventuellt skum lägga sig. Kontrollera att innehållet i flaskan är fullständigt upplöst och att det beredda materialet är en klar, färglös till blekgul lösning.

Använd inte läkemedlet utan att späda det. Före administrering måste 5 ml beredd lösning dras upp från varje injektionsflaska och spädas ytterligare med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos (5 %) injektionsvätska. Blanda påsen noggrant.

Detta läkemedel måste granskas efter beredning, så att de inte innehåller något partikelformigt material.

Kengrexal administreras enligt en viktbaserad regim bestående av en initial intravenös bolus följt av en intravenös infusion. Bolusen och infusionen ska administreras från infusionslösningen.

Denna utspädning ger en koncentration på 200 mikrogram/ml och bör räcka till minst två timmars administrering, i enlighet med vad som krävs. Patienter som väger 100 kg eller mer behöver minst två påsar.