

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kengrexal 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder kangrelortetranatrium tilsvarende 50 mg kangrelor. Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml konsentrat 10 mg kangrelor. Etter fortynning inneholder 1 ml oppløsning 200 mikrogram kangrelor.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 52,2 mg sorbitol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til offwhite, lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Kengrexal, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert for reduksjon av trombotiske kardiovaskulære hendelser hos voksne pasienter med koronararteriesykdom, som gjennomgår perkutan koronar intervensjon (PCI), som ikke har fått en oral P2Y12-hemmer før PCI-prosedyren, og som P2Y12-behandling ikke er ønskelig eller gjennomførbart for.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kengrexal skal administreres av en lege med erfaring i enten akutt koronarpleie eller i koronar-intervensjonsprosedyrer, og er ment for spesiell bruk i akutt- eller sykehusmiljø.

Dosering

Den anbefalte dosen med Kengrexal for pasienter som gjennomgår PCI er en 30 mikrogram/kg intravenøs bolus etterfulgt umiddelbart av en intravenøs infusjonsvæske av 4 mikrogram/kg/min. Bolusen og infusjonen skal innledes før prosedyren og fortsettes i minst to timer eller så lenge prosedyren varer, det som måtte være lengst. Etter legens skjønn kan infusjonen fortsettes i totalt fire timer, se pkt. 5.1.

Pasienter skal overføres til oral P2Y12-behandling for kronisk behandling. For overføring bør en overføringsdose med oral P2Y12-behandling administreres umiddelbart etter seponering av kangrelorinfusjon. Alternativt kan en metningsdose med ticagrelor eller prasugrel, men ikke klopido­grel, administreres opptil 30 minutter før infusjonen avsluttes, se pkt. 4.5

Bruk med andre antikoagulerende stoffer

Hos pasienter som gjennomgår PCI, skal standard adjunktiv terapi under prosedyren implementeres (se pkt. 5.1).

Eldre

Ingen dosejustering trengs hos eldre pasienter (≥ 75 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering trengs hos pasienter med mildt, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering trengs (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kangrelor hos barn i alderen under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Kengrexal er ment for intravenøs bruk, men bare etter rekonstituering og fortynning.

Kengrexal skal administreres via en intravenøs slange. Bolusen bør administreres raskt (<1 minutt), fra posen med fortynningen via manuelt intravenøst trykk eller pumpe. Påse at bolusen er helt administrert før oppstart av PCI. Start infusjonen umiddelbart etter at bolusen er administrert.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Aktiv blødning eller økt risiko for blødning på grunn av forringet hemostase og/eller irreversible koagulasjonssykdommer eller på grunn av nylig, omfattende kirurgi/traume eller ukontrollert alvorlig hypertensjon.
- Enhver historikk med slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Behandling med Kengrexal kan øke risikoen for blødning.

I pivotale studier utført på pasienter som gjennomgår PCI, var GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries), moderate og milde blødningshendelser vanligere hos pasienter behandlet med kangrelor enn hos pasienter behandlet med klopido-rel, se pkt. 4.8.

Selv om de fleste blødningene forbundet med bruk av kangrelor oppstår på det arterielle punksjonsstedet, kan blødning oppstå hvor som helst. Et uforklarlig fall i blodtrykk eller hematokrit bør føre til grundig vurdering av blødningshendelse og opphør av kangrelor-administrasjon. Kangrelor skal brukes med forsiktighet hos pasienter med sykdomstilstander forbundet med økt blødningsrisiko. Kangrelor skal brukes med forsiktighet hos pasienter som tar legemidler som kan øke blødningsrisikoen.

Kangrelor har en halveringstid på tre til seks minutter. Blodplatefunksjonen er gjenopprettet innen 60 minutter etter at infusjonen er stoppet.

Intrakraniell blødning

Behandling med Kengrexal kan øke risikoen for intrakraniell blødning. I pivotale studier utført på pasienter som gjennomgår PCI, var det flere intrakranielle blødninger etter 30 dager med kangrelor (0,07 %) enn med klopido-rel (0,02 %). Av disse var 4 blødninger med kangrelor og 1 blødning med klopido-rel fatale. Kangrelor er kontraindisert hos pasienter med slag/TIA i anamnesen (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hjertetamponade

Behandling med Kengrexal kan øke risikoen for hjertetamponade. I pivotale studier utført på pasienter som gjennomgår PCI, var det flere hjertetamponader etter 30 dager med kangrelor (0,12 %) enn med klopido­grel (0,02 %), (se pkt. 4.8).

Effekter på nyrefunksjon

I pivotale studier utført på pasienter som gjennomgår PCI, ble det rapportert flere hendelser med akutt nyresvikt (0,1 %), nyresvikt (0,1 %) og økt serumkreatinin (0,2 %) etter administrasjon av kangrelor i kliniske studier (se pkt. 4.8). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min) ble det rapportert større hyppighet av forverret nyrefunksjon (3,2 %) i kangrelor-gruppen sammenlignet med klopido­grel (1,4 %). I tillegg ble det rapportert en større hyppighet av moderate GUSTO-blødninger i kangrelor-gruppen (6,7 %) sammenlignet med klopido­grel (1,4 %). Kangrelor skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme etter behandling med Kengrexal. Det ble rapportert en større hyppighet av alvorlige tilfeller av overfølsomhet med kangrelor (0,05 %) enn i kontrollgruppen (0,007 %). Disse inkluderte tilfeller av anafylaktiske reaksjoner/sjokk og angioødem (se pkt. 4.8).

Risiko for dyspné

Behandling med Kengrexal kan øke risikoen for dyspné. I pivotale studier utført på pasienter som gjennomgår PCI, var dyspné (inkludert anstrengelsesutløst dyspné) vanligere hos pasienter behandlet med kangrelor (1,3 %) enn klopido­grel (0,4 %). De fleste dyspnéhendelsene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad, og median varighet av dyspné var to timer hos pasienter som fikk kangrelor, (se pkt. 4.8).

Fruktoseintoleranse

Dette legemidlet inneholder 52,2 mg sorbitol i hvert hetteglass. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Orale P2Y₁₂-midler (klopido­grel, prasugrel, ticagrelor)

Når klopido­grel administreres under infusjon av kangrelor, oppnås ikke den forventede hemmende effekten av klopido­grel på blodplater. Administrasjon av 600 mg klopido­grel umiddelbart etter opphør av kangrelorinfusjon fører til den forventede fulle farmakodynamiske effekten. Ingen klinisk relevante avbrudd av P2Y₁₂-hemming ble observert i fase III-studier når 600 mg klopido­grel ble administrert umiddelbart etter seponering av kangrelorinfusjon.

En farmakodynamisk interaksjonsstudie er utført med kangrelor og prasugrel, som viste at kangrelor og prasugrel kan administreres samtidig. Pasienter kan overføres fra kangrelor til prasugrel når prasugrel administreres umiddelbart etter seponering av kangrelorinfusjon eller opptil én time før, optimalt 30 minutter før slutten av kangrelorinfusjonen, for å begrense gjenoppbygging av blodplataktivitet.

En farmakodynamisk interaksjonsstudie er også utført med kangrelor og ticagrelor. Ingen interaksjon på kangrelor ble observert. Pasienter kan overføres fra kangrelor til ticagrelor uten avbrudd i antiblodplateeffekten.

Farmakodynamiske effekter

Kangrelor viser hemming av aktivering og aggregering av blodplater som vist ved aggregometri (lysoverføring og impedans), analyser på pleiestedet, som VerifyNow P2Y12-testen, VASP-P og flytcytometri.

Etter administrasjon av en bolus på 30 mikrogram/kg etterfulgt av en infusjon av 4 mikrogram/kg/min (PCI-dosen), observeres hemming innen to minutter. Den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) effekten av kangrelor opprettholdes konsistent under hele infusjonen.

Uavhengig av dose reduseres nivået av kangrelor i blodet raskt etter avsluttet infusjon, og blodplatefunksjonen går tilbake til normalt innen én time.

Acetylsalisylsyre, heparin, nitroglyserin

Ingen farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaksjon med kangrelor ble observert i en interaksjonsstudie med acetylsalisylsyre, heparin eller nitroglyserin.

Bivalirudin, heparin med lav molekylvekt, fondaparinux og GP IIb/IIIa-hemmere

I kliniske studier har kangrelor vært koadministrert med bivalirudin, heparin med lav molekylvekt, fondaparinux og GP IIb/IIIa-hemmere (abciximab, eptifibatid, tirofiban) uten noen tilsynelatende effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken til kangrelor.

Cytokrom P450 (CYP)

Metabolismen til kangrelor er ikke avhengig av CYP-er, og CYP-isoenzymer hemmes ikke av terapeutiske konsentrasjoner av kangrelor eller dets viktigste metabolitter.

Brystkreft-resistensprotein (BCRP)

In vitro-hemming av BCRP ved metabolitten ARC-69712XX i klinisk relevante konsentrasjoner er ikke observert. Mulige implikasjoner for in vivo-situasjonen er ikke undersøkt, men forsiktighet tilrådes når kangrelor skal kombineres med et BCRP-substrat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Kengrexal hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Kengrexal er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om Kengrexal blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Fertilitet

Ingen effekt på kvinnelige fertilitetsparametere er observert i dyrestudier av Kengrexal. En reversibel effekt på fertilitet ble observert hos hannrotter som ble behandlet med Kengrexal (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kengrexal har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene av kangrelor inkluderer lett og moderat blødning og dyspné. Alvorlige bivirkninger forbundet med kangrelor hos pasienter med koronararteriesykdom inkluderer alvorlig/livstruende blødning og overfølsomhet.

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 viser bivirkninger som er identifisert basert på en sammenslåing av kombinerte data fra alle CHAMPION-studiene. Bivirkninger er klassifisert i henhold til hyppighet og organklasssystem. Hyppighetskategorier er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Bivirkninger for kangrelor i sammenslåtte CHAMPION-studier innen 48 timer

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Hematominfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Hudneoplasma blødende
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi, trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon (anafylaktisk sjokk), overfølsomhet	
Nevrologiske sykdommer			Intrakraniell blødning ^{d*}	
Øyesykdommer			Blødning i øyet	
Sykdommer i øre og labyrint				Blødning i øret
Hjertesykdommer		Hjertetamponade (perikardial blødning)		

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Karsykdommer	Hematom <5 cm, blødning	Hemodynamisk ustabilitet	Sårblødning, vaskulær pseudoaneurisme	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (anstrengelsesutløst dyspné)	Epistakse, hemoptyse	Lungeblødning,	
Gastrointestinale sykdommer		Retroperitoneal blødning,* peritonealt hematom, gastrointestinal blødning ^a		
Hud- og underhuds-sykdommer	Ekkymose (petekkier, purpura)	Utslett, kløe, elveblest ^f	Angioødem	
Sykdommer i nyre og urinveier		Blødning i urinrøret ^e , Akutt nyresvikt (nyresvikt)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Bekkenblødning	Menoragi, penisblødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utsondring på årepunksjonsstedet	Hematom på årepunksjonsstedet ^b		
Undersøkelser	Redusert hematokrit, redusert hemoglobin **	Økt blod-kreatinin	Redusert blodplatetall, redusert antall røde blodceller, redusert internasjonal normalisert ratio ^c	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Hematom ≥5 cm		Støtskade	Periorbitalt hematom, subkutant hematom

Flere relaterte bivirkningstermer er gruppert sammen i tabellen og inkluderer medisinske termer som beskrevet nedenfor:

- Øvre gastrointestinal blødning, blødning i munn, blødning i tannkjøtt, øsofageal blødning, duodenalsårblødning, hematemese, nedre gastrointestinal blødning, rektal blødning, hemorroideblødning, hematokesi
 - Blødning på påføringsstedet, blødning eller hematom på kateterstedet, blødning eller hematom på infusjonsstedet
 - Unormal koagulasjonstid, forlenget protrombintid
 - Hjerneblødning, cerebrovaskulær hendelse
 - Hematuri, blod i urinen, blødning i uretra
 - Erytem, erytematøst utslett, prurittisk utslett
- * Inkluderer hendelse med dødelig utfall
- ** Transfusjon var uvanlig 101/12 565 (0,8 %)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

GUSTO-blødningsskalaen ble målt i de kliniske studiene CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM og PCI). En analyse av blødninger ikke relatert til koronar bypasskirurgi (CABG) er presenter i Tabell 2. Når kangrelor ble administrert i PCI-sammenheng, var det forbundet med større forekomst av lett GUSTO-blødning sammenlignet med klopido­grel. Videre analyse av lett GUSTO-blødning viste at en større andel av lette blødningshendelser var ekkymose, utsondring og <5 cm hematom. Transfusjon og hyppighet av alvorlige/livstruende GUSTO-blødning var lignende. I den samlede sikkerhetspopulasjonen fra CHAMPION-studiene var forekomsten av fatal blødning innen 30 dager etter dosering lav og lik hos pasienter som fikk kangrelor sammenlignet med klopido­grel (8 [0,1 %] vs. 9 [0,1 %]).

Ingen baseline demografiske faktorer endret den relative risikoen for blødning med kangrelor.

Tabell 2: Ikke-CABG-relatert blødning

GUSTO-blødning, n (%)		
CHAMPION samlet	Kangrelor (N=12 565)	Klopido­grel (N=12 542)
Alle GUSTO-blødninger	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Alvorlig/livstruende	28 (0,2)	23 (0,2)
Moderat	76 (0,6)	56 (0,4)
Lett ^a	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Lett uten ekkymose, utsondring og hematom <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Pasienter med enhver transfusjon	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelor (N=5 529)	Klopido­grel (N=5 527)
Alle GUSTO-blødninger	178 (3,2)	107 (1,9)
Alvorlig/livstruende	9 (0,2)	6 (0,1)
Moderat	22 (0,4)	13 (0,2)
Lett ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Lett uten ekkymose, utsondring og hematom <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Pasienter med enhver transfusjon	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Koronararterie bypass graftkirurgi; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries.

^a I den samlede CHAMPION-analysen var Lett GUSTO definert som annen blødning som ikke krever blodoverføring eller hemodynamisk kompromiss.

^b I CHAMPION PHOENIX var Lett GUSTO definert som annen blødning som krever intervensjon, men ikke krever blodoverføring eller forårsaker hemodynamisk kompromiss.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier fikk friske personer opptil to ganger den foreslåtte daglige dosen. I kliniske studier var maksimal utilsiktet overdosering 10 ganger (bolus) eller 3,5 ganger den infusjonsdosen som normalt blir administrert, og blødning var den hyppigst observerte bivirkningen.

Blødning er den mest sannsynlige farmakologiske effekten av overdosering. Hvis det oppstår blødning, skal egnede støttetiltak iverksettes, som kan inkludere å seponere legemidlet slik at blodplatefunksjonen kan gjenopprettes.

Det er ingen motgift mot Kengrexal. Den farmakokinetiske halveringstiden til Kengrexal er imidlertid tre til seks minutter. Blodplatefunksjonen er gjenopprettet innen 60 minutter etter at infusjonen er stoppet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregering unntatt heparin, ATC-kode: B01AC25.

Virkningsmekanisme

Kengrexal inneholder kangrelor, en direkte P2Y₁₂-blodplatereseptorantagonist som blokkerer adenosin-difosfat (ADP)-indusert blodplateaktivering og -aggregering *in vitro* og *ex vivo*. Kangrelor bindes selektivt og reversibelt til P2Y₁₂-reseptoren for å hindre ytterligere signalering og blodplateaktivering.

Farmakodynamiske effekter

Kangrelor medfører hemming av aktivering og aggregering av blodplater som vist ved aggregometri (lysoverføring og impedans), analyser på pleiestedet, som VerifyNow P2Y₁₂TM-testen, VASP-P og flytctyometri. Start av P2Y₁₂-hemming skjer raskt etter administrasjon av kangrelor.

Etter administrasjon av en bolus på 30 mikrogram/kg etterfulgt av en infusjon av 4 mikrogram/kg/min, observeres hemming innen to minutter. Den farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) effekten av kangrelor opprettholdes konsistent under hele infusjonen.

Uavhengig av dose reduseres nivået i blodet raskt etter avsluttet infusjon, og blodplatefunksjonen går tilbake til normal innen én time.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den primære kliniske evidens for effekten av kangrelor er utledet fra CHAMPION PHOENIX, en randomisert, dobbeltblind studie som sammenlignet kangrelor (n=5472) med klopido-rel (n=5470), begge gitt i kombinasjon med acetylsalisylsyre og annen standardbehandling, inkludert ufraksjonert heparin (78 %), bivalirudin (23 %), LMWH (14 %) eller fondaparinux (2,7 %). Gjennomsnittlig varighet av kangrelorinfusjon var 129 minutter. GPIIb/IIIa-hemmere var tillatt bare som nødløsning og ble brukt hos 2,9 % av pasientene. Pasienter med koronar aterosklerose ble inkludert hvis de trengte PCI for stabil angina (58 %), ikke-ST-segmentøkende akutt koronarsyndrom (NSTEMI-ACS) (26 %), eller ST-økende myokardinfarkt (STEMI) (16 %).

Data fra den samlede CHAMPION-populasjonen på over 25 000 pasienter gir ytterligere klinisk støtte for sikkerhet.

I CHAMPION PHOENIX reduserte kangrelor signifikant (relativ risikoreduksjon 22 %, absolutt risikoreduksjon 1,2 %) det primære samle-endepunktet for død uansett årsak, MI, IDR og ST sammenlignet med klopido-rel ved 48 timer (tabell 3).

Tabell 3: Trombotiske hendelser ved 48 timer i CHAMPION PHOENIX (mITT-populasjon)

	Kangrelor vs. Klopido­grel			
n (%)	Kangrelor N=5 470	Klopido­grel N=5 469	OR (95 % KI)	p-verdi
Primært endepunkt Død/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Viktigste sekundære endepunkter				
Stenttrombose	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Død	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,b} Primært endepunkt fra logistisk regresjon justert for metningsdose og pasientstatus. p-verdier for sekundære endepunkter basert på chi-kvadrat-test.

OR = oddsratio; KI = konfidensintervall; IDR = iskemi-drevet revaskularisering; MI = myokardinfarkt; mITT = modifisert "intent-to-treat"; ST = stenttrombose.

Signifikante reduksjoner i død/MI/IDR/ST og ST observert i kangrelor-gruppen ved 48 timer var opprettholdt ved 30 dager (tabell 4).

Tabell 4: Trombotiske hendelser ved 30 dager i CHAMPION PHOENIX (mITT-populasjon)

	Kangrelor vs. Klopido­grel			
n (%)	Kangrelor N=5 462	Klopido­grel N=5 457	OR (95 % KI)	p-verdi ^a
Primært endepunkt Død/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Viktigste sekundære endepunkter				
Stenttrombose	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Død	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-verdier basert på chi-kvadrat-test.

OR = oddsratio; KI = konfidensintervall; IDR = iskemi-drevet revaskularisering; MI = myokardinfarkt; mITT = modifisert "intent-to-treat"; ST = stenttrombose.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kengrexal i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av ikke-stedsspesifikk emboli og trombose, for behandling av trombose hos pediatriske pasienter som gjennomgår diagnostikk og/eller terapeutiske perkutane vaskulære prosedyrer. Se pkt. 4.2 informasjon om pediatrisk bruk.

I en prospektiv, åpen, énarmet fase 1 multisenterstudie ble kangrelor evaluert ved 2 dosenivåer på 0,5 og 0,25 mikrogram/kg/min hos 15 nyfødte barn ≤ 28 dager gamle med medfødt hjertesykdom som krever palliasjon med en systemisk-til-pulmonal arteriell shunt, en høyre ventrikel-til-pulmonal arteriell shunt eller en ductus arteriosus-stent (se pkt. 4.2). Hemming av blodplateaggregering ble vurdert ved LTA (*light transmission aggregometry*) som respons på stimulering med 20 og 5 mikroM ADP. Prosentandelen av hemming av maksimal aggregering 45 minutter etter infusjonsstart av

kangrelor, og antall personer som oppnådde > 90 % av maksimal hemming av blodplateaggregering, er oppsummert i tabellen nedenfor.

	Kangrelor 0,5 mikrog./kg/min N=8		Kangrelor 0,25 mikrog./kg/min N=7	
LTA-metode	med ADP 20 mikroM	med ADP 5 mikroM	med ADP 20 mikroM	med ADP 5 mikroM
N	6	5	7	5
Prosentvis hemming av maksimal aggregering 45 minutter etter infusjonsstart, gjennomsnitt (SD) median (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)
Personer som oppnådde > 90 % av maksimal hemming av blodplateaggregering, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten til kangrelor er fullstendig og umiddelbar. Kangrelor distribueres raskt og når C_{max} innen to minutter etter administrasjon av en intravenøs bolus etterfulgt av infusjon. Gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av kangrelor under en konstant intravenøs infusjon av 4 mikrogram/kg/min er 488 nanog/ml.

Distribusjon

Kangrelor har et distribusjonsvolum på 3,9 L. Kangrelor er 97-98 % plasmaproteinbundet.

Biotransformasjon

Kangrelor deaktiveres raskt i plasma ved defosforylering og danner sin primære metabolitt, et nukleosid. Metabolismen til kangrelor er uavhengig av organfunksjon og interfererer ikke med andre legemidler som metaboliseres av leverenzymmer.

Eliminasjon

Halveringstiden til Kengrexal er tre til seks minutter, uavhengig av dose. Etter den intravenøse administrasjonen av en infusjon på 2 mikrogram/kg/min med [^3H] kangrelor til friske, mannlige frivillige, ble 93 % av den totale radioaktiviteten gjenvunnet. Av det gjenvunnete materialet ble 58 % funnet i urin, og de resterende 35 % ble funnet i avføring, formodentlig etter utskillelse via galleveiene. Innledende utskillelse var rask, slik at ca. 50 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenvunnet i løpet av de første 24 timene, og etter 48 timer var 75 % gjenvunnet. Gjennomsnittlig clearance var ca. 43,2 l/kg.

Linearitet/ikke-linearitet

De farmakokinetiske egenskapene til kangrelor er evaluert og funnet å være lineære hos pasienter og friske frivillige.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til kangrelor påvirkes ikke av kjønn, alder eller nyre- eller leverstatus. Ingen dosejustering trengs for disse populasjonene.

Pediatrisk populasjon

Kangrelor-infusjon har blitt evaluert hos nyfødte pasienter (i alderen fra fødsel til 28 dager) ved et dosenivå på 0,25 og 0,5 mikrogram/kg/min. De maksimale konsentrasjonene var henholdsvis 19 nanog/ml og 60 nanog/ml og ble observert ca. 45 minutter etter start av infusjon. Hos nyfødte barn blir kangrelor raskt metabolisert til den primære metabolitten AR-C69712XX. Svært lave eller ikke-påvisbare nivåer av kangrelor ble funnet 5–10 minutter etter infusjon, og relativt høye nivåer av den primære metabolitten ble påvist.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, mutagenitet og klastogent potensial.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

De primære bivirkningene av kangrelor hos rotter og hunder oppsto i det øvre urinrøret og besto av skade i nyretubuli, nyrebekken og urinleder. Anatomiske endringer korrelerte med økt plasmakreatinin og urea, og økt albumin og blodceller i urinen. Skade på urinrøret var reversibel etter opphør av dosering i en undersøkende studie av rotter.

Reproduksjonstoksisitet

Kangrelor produserte doserelatert føtal vekstretardasjon karakterisert av økte forekomster av ufullstendig ossifisering og ikke-ossifisert baklem-metatarsaler hos rotter. Hos kaniner var kangrelor forbundet med økt forekomst av abort og intrauterint tap, samt føtal vekstretardasjon ved høyere doser, noe som kan ha vært sekundært til mors toksisitet. Kangrelor produserte ikke misdannelser i reproduksjonsstudier av verken rotte eller kanin.

Svekket fertilitet

Effekter på fertilitet, evne til å gjøre hunner drektige, sædmorfologi og sædmotilitet ble observert i studien av fertilitet hos hannrotter når kangrelor ble administrert i doser som tilsvarte doser for mennesker, lik 1,8 ganger den anbefalte PCI-dosen. Disse effektene var ikke observerbare ved lavere doser, og var reversible etter opphør av dosering. I denne studien ble sædanalyse utført etter 8 uker med kontinuerlig behandling.

Hunners fertilitet ble ikke påvirket ved noen dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Pulveret skal rekonstitueres umiddelbart før fortynning og bruk. Skal ikke oppbevares i kjøleskap. Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitusjons-/fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider i bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i 10 ml hetteglass (type 1), lukket med en flurotek-belagt butylgummipropp og forseglet med krympefolie i aluminium.

Kengrexal er tilgjengelig i kartonger à 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for klargjøring

Aseptiske prosedyrer skal brukes ved tilberedning av Kengrexal.

Hetteglasset skal rekonstitueres umiddelbart før fortynning og bruk. Rekonstituer hvert hetteglass på 50 mg ved å tilsette 5 ml sterilt vann for injeksjon. Virvle forsiktig rundt til alt materialet er oppløst. Unngå kraftig blanding. La skummet falle til ro. Pass på at innholdet i hetteglasset er helt oppløst og at det rekonstituerte materialet er en klar, fargeløs til lysegul oppløsning.

Må ikke brukes uten fortynning. Før administrering må 5 ml rekonstituert oppløsning trekkes ut av hvert hetteglass og fortynnes ytterligere med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, eller glukose (5 %) oppløsning til injeksjon. Bland innholdet i posen grundig.

Legemidlet skal inspiseres visuelt for partikler etter rekonstituering.

Kengrexal administreres i et vektbasert regime som består av en innledende intravenøs bolus etterfulgt av en intravenøs infusjon. Bolusen og infusjonen skal administreres fra infusjonsoppløsningen.

Fortynningen vil generere en konsentrasjon på 200 mikrogram/ml og skal være tilstrekkelig for minst to timers dosering etter behov. Pasienter på 100 kg eller mer vil trenge minst to poser.

Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/994/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23 mars 2015

Dato for siste fornyelse: 16 desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kengrexal 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
kangrelor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder kangrelortetranatrium tilsvarende 50 mg kangrelor.
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 10 mg kangrelor.
Etter fortynning inneholder 1 ml 200 mikrogram kangrelor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulveret skal rekonstitueres umiddelbart før fortynning og bruk. Skal ikke avkjøles. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider i bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/994/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kengrexal 50 mg pulver til konsentrat
kangrelor
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kengrexal 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning kangrelor

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kengrexal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kengrexal
3. Hvordan du bruker Kengrexal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kengrexal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kengrexal er og hva det brukes mot

Kengrexal er et blodplatehemmende legemiddel som inneholder virkestoffet kangrelor.

Blodplater er svært små celler i blodet som kan klumpe seg sammen og hjelper blodet med å koagulere. Noen ganger kan det oppstå propper i et skadet blodkar, som en arterie i hjertet. Dette kan være svært farlig, da proppen kan kutte av blodtilførselen (en trombotisk hendelse) og forårsake et hjerteinfarkt (myokardinfarkt).

Kengrexal reduserer proppdannelsen til blodplatene og reduserer dermed faren for at det dannes blodpropper.

Du har fått forskrevet Kengrexal fordi du har blokkerte blodårer i hjertet (koronararteriesykdom) og trenger en prosedyre (kalt perkutan koronar intervensjon – PCI) for å fjerne blokkeringen. Under denne prosedyren kan det hende du får satt inn en stent i blodkaret for å hjelpe til med å holde det åpent. Bruk av Kengrexal reduserer risikoen for at denne prosedyren skal forårsake dannelse av en propp som kan blokkere blodårene igjen.

Kengrexal skal bare gis til voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Kengrexal

Bruk ikke Kengrexal dersom:

- du er allergisk overfor kangrelor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har en medisinsk tilstand som i dag forårsaker blødning, som blødning fra magen eller tarmene, eller du har en tilstand som gjør deg mer utsatt for ukontrollerte blødninger (nedsatt hemostase eller irreversibel koagulasjonssykdom).
- du nylig har gjennomgått omfattende kirurgi eller har hatt noen form for alvorlig fysisk skade, som benbrudd eller trafikkulykke.
- du har ukontrollert svært høyt blodtrykk.
- du har hatt slag, eller et «mini-slag» (også kalt et transitorisk iskemisk anfall, TIA) forårsaket av midlertidig avbrutt blodforsyning til hjernen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Kengrexal hvis:

- du har, eller tror du kan ha, økt risiko for blødning. Hvis du for eksempel har en medisinsk tilstand som påvirker blodkoaguleringen eller har en annen medisinsk tilstand som kan øke risikoen for blødning, som nylig alvorlig skade, nylig kirurgi, tidligere slag eller et transitorisk iskemisk anfall eller nylig blødning fra mage eller tarm.
- du lider av nedsatt nyrefunksjon eller trenger dialyse.
- du noen gang har hatt en allergisk reaksjon overfor Kengrexal eller noen av innholdsstoffene i det.
- du lider av pustevansker som astma.
- legen har fortalt deg at du har en intoleranse mot noen former for sukker.

Barn og ungdom

Kengrexal anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Kengrexal

Du kan få acetylsalisylsyre (ASA) mens du blir behandlet med Kengrexal eller en annen type antitrombotisk medisin (f.eks. klopidoogrel) før og etter at du blir behandlet med Kengrexal.

Snakk med lege dersom du tar andre legemidler som kan øke risikoen for bivirkninger som blødning, inkludert blodfortynnende legemidler (antikoagulanter, f.eks. warfarin).

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Kengrexal er ikke anbefalt under graviditet.

Kjøring og bruk av maskiner

Effekten av Kengrexal går raskt ut av kroppen, og det er lite trolig at det påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Kengrexal inneholder natrium og sorbitol

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg, må du informere legen din dersom du har medfødt fruktoseintoleranse.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Kengrexal

Behandlingen din med Kengrexal vil bli overvåket av en lege med erfaring i behandling av pasienter med hjertesykdom. Legen vil avgjøre hvor mye Kengrexal du får, og vil gjøre klar legemidlet.

Kengrexal er til injeksjon, etterfulgt av infusjon (drypp), i en blodåre. Dosen som blir gitt, avhenger av vekten din.

Den anbefalte dosen er:

- 30 mikrogram per kilo kroppsvekt ved injeksjon, etterfulgt umiddelbart av
- 4 mikrogram per kilo kroppsvekt ved infusjon (drypp) i minst 2 timer. Legen vil avgjøre om du trenger å behandles over lengre perioder.

Dersom du tar for mye av Kengrexal

Dette legemidlet vil bli gitt til deg av helsepersonell. Legen vil avgjøre hvordan du skal behandles, inkludert å stoppe legemidlet og overvåke for tegn på bivirkninger.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis det oppstår bivirkninger, kan det hende du trenger medisinsk tilsyn.

Informér lege **umiddelbart** hvis du merker noe av følgende:

- Blødning fra hvor som helst i kroppen. Blødning er en vanlig bivirkning av behandling med Kengrexal (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer). Blødning kan være alvorlig, og dødelig utfall har vært rapportert.
- Allergisk reaksjon (utslett, kløe, tett/høvent svelg, hevelse i tunge eller lepper, vansker med å puste). Allergisk reaksjon er en sjelden bivirkning av behandling med Kengrexal (hos opptil 1 av 1 000 personer), men kan potensielt være svært farlig.

Vanlige bivirkninger: kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer

- mindre blåmerker kan oppstå hvor som helst på kroppen (inkludert små, røde blåmerker på huden eller på et injeksjonssted under huden, som gir hevelse).
- dyspné (kortpustethet), blødning som fører til redusert blodvolum eller redusert antall røde blodceller)
- væskeutsondring fra injeksjons- eller katetersteder.

Mindre vanlige bivirkninger: kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer

- blødning som fører til væske rundt hjertet, blod i brysthulen eller blødning fra nesen, mage-tarm-kanalen, i buken eller i urinen, eller fra injeksjons- eller katetersteder
- økt nivå av kreatinin i blodet (funnet via blodprøver) som indikerer redusert nyrefunksjon
- variasjoner i blodtrykk
- utslett, kløe, urticaria
- hematom ved stedet der karet ble punktert

Sjeldne bivirkninger: kan oppstå hos opptil 1 av 1 000 personer

- blødning som fører til redusert antall blodplater eller anemi
- blødning i øyet, hjerne (inkludert hjerneslag), bekken og lunge
- blødning fra sårsteder
- ballongaktig hevelse i en arterie eller hjerteveggen, som involverer bare noen få lag av karveggene
- alvorlig allergisk reaksjon
- redusert blodlevring
- blåmerker
- hevelse i ansiktet

Svært sjeldne bivirkninger: kan oppstå hos opptil 1 av 10 000 personer

- blødning under huden eller rundt øyet
- infeksjon på blødningssteder
- kraftig menstruasjonsblødning
- blødning fra penis, øret eller allerede eksisterende hudsvulster.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kengrexal

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Rekonstituert oppløsning: Pulveret skal rekonstitueres umiddelbart før fortynning og bruk. Må ikke avkjøles.

Fortynnet oppløsning: Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitusjons-/fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider i bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kengrexal

- Virkestoffet er kangrelor. Hvert hetteglass inneholder 50 mg kangrelor. Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml konsentrat 10 mg kangrelor og etter fortynning inneholder 1 ml oppløsning 200 mikrogram kangrelor.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, sorbitol og natriumhydroksid for pH-justering.

Hvordan Kengrexal ser ut og innholdet i pakningen

Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i et hetteglass.

Kengrexal er et hvitt til offwhite, frysetørket pulver.

Kengrexal er tilgjengelig i kartonger med 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italia

Tilvirker

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Kengrexal skal administreres av en lege med erfaring i enten akutt koronarpleie eller i koronar-intervensjonsprosedyrer, og er ment for spesiell bruk i akutt- eller sykehusmiljø.

Dosering

Den anbefalte dosen med Kengrexal for pasienter som gjennomgår PCI, er en 30 mikrogram/kg intravenøs bolus etterfulgt umiddelbart av en intravenøs infusjon av 4 mikrogram/kg/min. Bolusen og infusjonen skal innledes før prosedyren og fortsettes i minst to timer eller så lenge prosedyren varer, det som måtte være lengst. Etter legens skjønn kan infusjonen fortsettes i totalt fire timer, se avsnitt 5.1.

Pasienter skal overføres til oral P2Y12-behandling for kronisk behandling. Pasienter skal overføres til oral P2Y12-behandling for kronisk behandling. For overføring bør en overføringsdose med oral P2Y12-behandling administreres umiddelbart etter seponering av kangrelorinfusjon. Alternativt kan en metningsdose med ticagrelor eller prasugrel, men ikke klopido­grel, administreres opptil 30 minutter før infusjonen avsluttes, se pkt. 4.5.

Instruksjoner for klargjøring

Aseptiske prosedyrer skal brukes ved tilberedning av Kengrexal.

Hetteglasset skal rekonstitueres umiddelbart før fortynning og bruk. Rekonstituer hvert hetteglass på 50 mg/hetteglass ved å tilsette 5 ml sterilt vann for injeksjon. Virvle forsiktig rundt til alt materialet er oppløst. Unngå kraftig blanding. La skummet falle til ro. Pass på at innholdet i hetteglasset er helt oppløst og at det rekonstituerte materialet er en klar, fargeløs til lysegul oppløsning.

Må ikke brukes uten fortynning. Før administrering må 5 ml rekonstituert oppløsning trekkes ut av hvert hetteglass og fortynnes ytterligere med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, eller glukose (5 %) oppløsning til injeksjon. Bland innholdet i posen grundig.

Legemidlet skal inspiseres visuelt for partikler etter rekonstituering.

Kengrexal administreres i et vektbasert regime som består av en innledende intravenøs bolus etterfulgt av en intravenøs infusjon. Bolusen og infusjonen skal administreres fra infusjonsoppløsningen.

Fortynningen vil generere en konsentrasjon på 200 mikrogram/ml og skal være tilstrekkelig for minst to timers dosering etter behov. Pasienter på 100 kg eller mer vil trenge minst to poser.