

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
Кенгрексал

Склад:

діюча речовина: кангрелор;

1 флакон містить кангрелору тетранатрій, що еквівалентно 50 мг кангрелору. Після відновлення 1 мл концентрату містить 10 мг кангрелору. Після розведення 1 мл розчину містить 200 мкг кангрелору;

допоміжні речовини: манітол, сорбітол, гідроксид натрію (для коригування pH).

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для ін'єкцій / інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори агрегації тромбоцитів (за виключенням гепарину). Код АТХ B01A C25.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Кенгрексал містить кангрелор, прямий антагоніст тромбоцитарного рецептора P2Y₁₂, який блокує активацію та агрегацію тромбоцитів, індуковану аденозиндифосфатом (АДФ), в умовах *in vitro* та *ex vivo*. Кангрелор вибірково та оборотно зв'язується з рецептором P2Y₁₂ для запобігання подальшій передачі сигналу та активації тромбоцитів.

Фармакодинамічні ефекти

Кангрелор інгібує активацію та агрегацію тромбоцитів, що доведено агрегометрією (світлопропускання та опір), кількісним визначенням на місці надання медичних послуг, таким як тест VerifyNow P2Y₁₂, VASP-P та протокова цитометрія. Початок інгібування P2Y₁₂ відбувається швидко після введення кангрелору.

Після болюсного введення препарату в дозі 30 мкг/кг, а потім у дозі 4 мкг/кг/хв шляхом інфузії спостерігається інгібування тромбоцитів протягом двох хвилин. Фармакокінетичний/фармакодинамічний (ФК/ФД) ефект кангрелору залишається постійним протягом проведення інфузії.

Незалежно від дози, після припинення інфузії рівень кангрелору в крові швидко знижується і функція тромбоцитів нормалізується протягом однієї години.

Клінічна ефективність та безпека

Первинні клінічні дані ефективності кангрелору отримані у CHAMPION PHOENIX, рандомізованому подвійному сліпому дослідженні порівняння кангрелору (n = 5472) з клопідогрелом (n = 5470) при застосуванні обох препаратів у комбінації з аспірином та іншою стандартною терапією, зокрема нефракціонованим гепарином (78 %), бівалірудином (23 %), низькомолекулярним гепарином (14 %) або фондапаринуксом (2,7 %). Середня тривалість інфузії кангрелору становила 129 хвилин. Інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa були дозволені лише для невідкладного застосування і використовувались у 2,9 % пацієнтів. У дослідження були включені

пацієнти з коронарним атеросклерозом, які потребували виконання черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) з приводу стабільної стенокардії (58 %), гострого коронарного синдрому без елевачії сегмента ST (NSTEMI-ACS) (26 %) або інфаркту міокарда з елевачією сегмента ST (STEMI) (16 %).

Дані, отримані від об'єднаної популяції CHAMPION (понад 25 000 пацієнтів, що пройшли ЧКВ), підтверджують клінічну безпеку препарату.

У дослідженні CHAMPION PHOENIX кангрелор суттєво знижив (зниження відносного ризику на 22 %; зниження абсолютного ризику на 1,2 %) за основним комбінованим критерієм оцінку загальної смертності, інфаркту міокарда (ІМ), реваскуляризації з приводу ішемії (РПІ), тромбозу стента (ТС), порівняно з клопидогрелем, за 48 годин (таблиця 1).

Таблиця 1: Тромботичні явища, що виникали протягом 48 годин після застосування препарату у дослідженні CHAMPION PHOENIX (популяція mITT)

n (%)	Кангрелор у порівнянні з клопидогрелем			
	Кангрелор N = 5470	Клопидогрель N = 5469	ВШ (95 % ДІ)	p-величина
Первинна кінцева точка Смерть/ІМ/РПІ/ТС ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Вторинна ключова кінцева точка				
Тромбоз стента	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Смерть	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	> 0,999
ІМ	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67; 0,97)	0,022
РПІ	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45; 1,20)	0,217

^a Первинна кінцева точка на основі логістичної регресії, скоригована на ударну дозу та стан пацієнта. p-величини для вторинних кінцевих точок базуються на критерії узгодженості Пірсона. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; РПІ – реваскуляризація з приводу ішемії; ІМ – інфаркт міокарда; mITT – модифікована ІТТ-популяція; ТС – тромбоз стента.

Значне зниження частоти смертності/ІМ/РПІ/ТС та ТС, що спостерігалися в групі кангрелору через 48 годин після застосування препарату, зберігалось протягом 30 днів (таблиця 2).

Таблиця 2: Тромботичні явища, що спостерігалися протягом 30 днів після застосування препарату у дослідженні CHAMPION PHOENIX (популяція mITT)

n (%)	Кангрелор у порівнянні з клопидогрелем			
	Кангрелор N = 5462	Клопидогрель N = 5457	ВШ (95 % ДІ)	p-величина ^a
Первинна кінцева точка Смерть/ІМ/РПІ/ТС ^a	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Вторинна ключова кінцева точка				
Тромбоз стента	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Смерть	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
ІМ	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68; 0,98)	0,030
РПІ	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59; 1,21)	0,360

^a p-величина базується на критерії узгодженості Пірсона.

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; РПІ – реваскуляризація з приводу ішемії; ІМ – інфаркт міокарда; mITT – модифікована ІТТ-популяція; ТС – тромбоз стента.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання подавати результати досліджень Кенгрексалу в одній або кількох підгрупах дітей стосовно профілактики нелокалізованої емболії та тромбозу, лікування тромбозу у дітей, які проходять діагностику та/або терапевтичні підшкірні хірургічні операції на судинах. Для інформації про застосування

препарату дітям див. розділ «Спосіб застосування та дози».

У проспективному відкритому багатоцентровому дослідженні фази I з однією групою кангрелор оцінювали у двох дозуваннях – 0,5 і 0,25 мкг/кг/хв – у 15 новонароджених віком 28 днів життя або менше з вродженими вадами серця, які потребують системно-легеневого шунтування, легеневоправошлуночкового шунтування або стента артеріальної протоки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Інгібування агрегації тромбоцитів оцінювали за допомогою світлової трансмісійної агрегометрії (LTA) у відповідь на стимуляцію 20 і 5 мкМ АДФ. Відсоток пригнічення максимальної агрегації через 45 хвилин після інфузії кангрелору та кількість піддослідних, які досягли > 90 % максимального пригнічення агрегації тромбоцитів, підсумовані в таблиці 3.

Таблиця 3: Пригнічення агрегації тромбоцитів

LTA-метод	Кангрелор 0,5 мкг/кг/хв N = 8		Кангрелор 0,25 мкг/кг/хв N = 7	
	терапія АДФ 20 мкМ	терапія АДФ 5 мкМ	терапія АДФ 20 мкМ	терапія АДФ 5 мкМ
N	6	5	7	5
% інгібування максимальної агрегації через 45 хвилин після інфузії, середнє (SD) медіана (мінімальна; максимальна)	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)
Піддослідні, які досягли > 90 % максимального пригнічення агрегації тромбоцитів, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

Фармакокінетика.

Абсорбція

Біодоступність кангрелору є повною та швидкою. Кангрелор швидко розподіляється, досягнувши C_{max} протягом двох хвилин після введення внутрішньовенного болюсу з подальшою інфузією. Середня концентрація кангрелору у рівноважному стані протягом постійної внутрішньовенної інфузії у дозі 4 мкг/кг/хв становить 488 нг/мл.

Розподіл

Об'єм розподілу кангрелору становить 3,9 л. Зв'язування кангрелору з білками плазми крові становить 97–98 %.

Біотрансформація

Кангрелор швидко деактивується в плазмі шляхом дефосфорилування до утворення його первинного метаболіту — нуклеозиду. Метаболізм кангрелору не залежить від функції органів і не перешкоджає іншим препаратам метаболізуватися печінковими ферментами.

Виведення

Період напіввиведення Кангрексалу становить від трьох до шести хвилин, незалежно від дози. Після внутрішньовенного введення у дозі 2 мкг/кг/хв інфузії [^3H] кангрелору здоровим чоловікам-добровольцям відновлювалось 93 % загальної радіоактивності. 58 % відновлених речовин виявляли в сечі, а решту 35 % виявляли в фекаліях, очевидно, після екскреції з жовчю. Первинна екскреція була швидкою, приблизно 50 % введеної радіоактивності було відновлено протягом перших 24 годин і 75 % було відновлено протягом 48 годин. Середній кліренс становив приблизно 43,2 л/кг.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетичні властивості кангрелору були оцінені та визнані лінійними у пацієнтів та здорових добровольців.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок(-и)

Особливі групи пацієнтів

Фармакокінетика кангрелору не залежить від статі, віку, функції нирок або печінки пацієнта. Для цих груп хворих коригування дози не потрібне.

Діти

Інфузію кангрелору оцінювали у новонароджених пацієнтів (вік від народження до 28 днів) у дозі 0,25 та 0,5 мкг/кг/хв. Максимальні концентрації становили 19 нг/мл і 60 нг/мл відповідно і спостерігалися приблизно через 45 хвилин після початку інфузії. У новонароджених кангрелор швидко метаболізується у свій первинний метаболіт AR-C69712XX. Через 5–10 хвилин після інфузії виявлені рівні кангрелору були дуже низькі або такі, що не підлягали виявленню, також були виявлені відносно високі рівні первинного метаболіту.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливих ризиків для здоров'я людини з огляду на результати досліджень фармакології, мутагенності та кластогенного потенціалу.

Дослідження канцерогенності не проводились.

Первинні побічні реакції на застосування кангрелору у щурів та собак проявлялись у верхніх відділах сечовивідних шляхів і включали ураження ниркових каналців, ниркової миски та сечоводів. Анатомічні зміни корелюють із підвищеною концентрацією креатиніну в плазмі крові і сечі, а також із підвищеною концентрацією альбуміну та клітинних елементів крові в сечі. Ураження сечовивідних шляхів були оборотними після припинення застосування в пошуковому дослідженні на щурах.

Репродуктивна токсичність

Кангрелор призводив до дозозалежної затримки росту плода, що характеризувалася підвищенням частоти недостатньої осифікації і незакостеніння плеснових кісток задніх кінцівок у щурів. У кролів застосування кангрелору було пов'язане з підвищеною частотою викиднів та внутрішньоутробної втрати плода, а також із затримкою росту плода при більш високих дозах, що може бути вторинним відносно токсичної дії на материнський організм. У дослідженнях репродуктивної функції на щурах або кролях кангрелор не спричиняв вроджених вад розвитку.

Зниження фертильності

Вплив на фертильність, здатність запліднити партнерок-самок, морфологію сперматозоїдів та рухливість сперматозоїдів спостерігали в дослідженні фертильності у самців щурів, при застосуванні кангрелору в дозах, еквівалентних дозам для людини, що дорівнювали 1,8 рекомендованої дози для ЧКВ. Ці ефекти не були очевидними при нижчих дозах та були оборотними після припинення застосування препарату. У цьому дослідженні спермограму виконували через 8 тижнів безперервного лікування.

Впливу на фертильність самок не було виявлено при будь-якій дозі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Кенгрексал, що застосовується разом із ацетилсаліциловою кислотою (АСК), показаний для зменшення частоти тромботичних серцево-судинних явищ у дорослих пацієнтів із ішемічною хворобою серця, що проходять черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), які не приймали перорально інгібітор Р2У12 до процедури ЧКВ та для яких пероральна терапія інгібіторами Р2У12 не є доцільною або бажаною.

Протипоказання.

- Гостра кровотеча або підвищений ризик виникнення кровотечі через порушення гемостазу та/або необоротні розлади коагуляції або через нещодавно перенесені серйозні операції/травми, або неконтрольовану тяжку гіпертензію.
- Наявність в анамнезі інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА).
- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Особливі заходи безпеки.

Інструкція з приготування препарату до застосування

Приготування препарату Кенгрексал слід здійснювати в асептичних умовах.

Вміст флакона слід відновити безпосередньо перед розведенням та використанням. Відновлення препарату у флаконах по 50 мг проводять шляхом додавання 5 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон. Обережно обертайте флакон до повного розчинення вмісту флакона. Уникайте енергійного перемішування. Зачекайте, доки зникне утворена піна. Переконайтеся, що вміст флакона повністю розчинений, а відновлений матеріал – це прозорий, безбарвний або зі злегка жовтуватим відтінком розчин.

Не використовувати без розведення. Перед застосуванням слід набрати 5 мл відновленого вмісту одного флакона і далі розвести у 250 мл розчину для ін'єкцій натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або розчину для ін'єкцій глюкози (5 %). Вміст пакета ретельно перемішати.

Лікарський засіб після відновлення слід візуально перевіряти на наявність частинок.

Кенгрексал застосовують за схемою з розрахунку на масу тіла людини, спочатку препарат вводять внутрішньовенно болюсно, після чого – шляхом внутрішньовенної інфузії. Обидва введення слід робити інфузійним розчином.

За допомогою описаного вище розведення отримують концентрацію 200 мкг/мл, яка потрібна для двогодинного введення розчину. Пацієнтам з масою тіла 100 кг і більше необхідне введення мінімум двох пакетів.

Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб або витратні матеріали слід утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

Пероральні препарати P2Y₁₂ (клопідогрель, прасугрель, тикагрелор)

Коли клопідогрель застосовують під час інфузії кангрелору, очікуваний інгібуючий вплив клопідогрелю на тромбоцити не досягається. Застосування клопідогрелю у дозі 600 мг відразу після припинення інфузії кангрелору призводить до передбачуваного повного фармакодинамічного ефекту. Не спостерігалось клінічно значимого переривання інгібування P2Y₁₂ в дослідженнях фази III, коли клопідогрель у дозі 600 мг застосовували одразу після припинення інфузії кангрелору.

Проводилось дослідження фармакодинамічної взаємодії кангрелору і прасугрелю, яке показало, що кангрелор і прасугрель можна застосовувати одночасно. Пацієнтів можна перевести з кангрелору на прасугрель при застосуванні прасугрелю безпосередньо після припинення інфузії кангрелору або однією годиною раніше, оптимально за 30 хвилин до завершення інфузії кангрелору, – для обмеження відновлення реактивності тромбоцитів.

Дослідження фармакодинамічної взаємодії також проводили з кангрелором і тикагрелором. Жодної взаємодії з кангрелором не спостерігалось. Пацієнтів можна перевести з кангрелору на тикагрелор без втрати антитромбоцитарного ефекту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакодинамічні ефекти

Кангрелор інгібує активацію та агрегацію тромбоцитів, що доведено агрегометрією (світлопропускання та опір), проведенням аналізів на місці надання медичних послуг, таким як тест VerifyNow P2Y₁₂, VASP-P та протокова цитометрія.

Після болюсного введення препарату в дозі 30 мкг/кг, а потім у дозі 4 мкг/кг/хв шляхом інфузії (доза для ЧКВ) спостерігається інгібування тромбоцитів протягом двох хвилин. Фармакокінетичний/фармакодинамічний (ФК/ФД) ефект кангрелору залишається постійним протягом проведення інфузії.

Незалежно від дози, після припинення інфузії рівень кангрелору в крові швидко знижується і функція тромбоцитів нормалізується протягом однієї години.

Ацетилсаліцилова кислота, гепарин, нітрогліцерин

У дослідженні взаємодії з аспірином, гепарином або нітрогліцерином не спостерігалось фармакокінетичної чи фармакодинамічної взаємодії з кангрелором.

Бівалірудин, низькомолекулярний гепарин, фондапаринукс та інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa

У клінічних дослідженнях кангрелор застосовувався разом із біваліридином, низькомолекулярним гепарином, фондапаринуксом та інгібіторами глікопротеїну IIb/IIIa (абциксимаб, ептифібатид, тирофібан), що суттєво не впливало на фармакокінетику чи фармакодинаміку кангрелору.

Цитохром P450 (CYP)

Метаболізм кангрелору не залежить від CYP, а ізоферменти CYP не інгібуються терапевтичними концентраціями кангрелору або його основних метаболітів.

Білок резистентності раку молочної залози (BCRP)

Спостерігалось *in vitro* інгібування BCRP метаболітом ARC-69712XX при клінічно значущих концентраціях. Можливі наслідки *in vivo* не були досліджені, але слід дотримуватись обережності при комбінованому застосуванні кангрелору з субстратом BCRP.

Особливості застосування.

Ризик кровотечі

Лікування препаратом Кенгрексал може збільшити ризик кровотечі.

У базових дослідженнях за участю пацієнтів, які пройшли ЧКВ, помірні та легкі кровотечі за шкалою GUSTO (Глобальні стратегії для відкриття закупорених коронарних артерій) частіше проявлялися у пацієнтів, які лікувалися кангрелором, ніж у пацієнтів, які лікувалися клопідогрелем (див. розділ «Побічні реакції»).

Хоча більшість кровотеч, пов'язаних із застосуванням кангрелору, відбуваються в місці перфорації артерії, крововиливи можуть виникати в будь-якому місці. Будь-яке зниження артеріального тиску або гематокриту невідомої етіології повинно бути підставою для серйозного розгляду можливості геморагічних подій та припинення застосування кангрелору. Кангрелор слід застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями, пов'язаними з підвищеним ризиком кровотечі. Кангрелор слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть збільшувати ризик розвитку кровотечі.

Період напіввиведення кангрелору становить від трьох до шести хвилин. Функція тромбоцитів відновлюється протягом 60 хвилин після припинення інфузії.

Внутрішньочерепний крововилив

Лікування препаратом Кенгрексал може збільшити ризик внутрішньочерепного крововиливу. У базових дослідженнях за участю пацієнтів, які пройшли ЧКВ, через 30 днів застосування кангрелору спостерігалось більше внутрішньочерепних крововиливів (0,07 %), ніж при застосуванні клопідогрелю (0,02 %), з яких 4 кровотечі після застосування кангрелору і 1 кровотеча після застосування клопідогрелю були смертельними. Кангрелор протипоказаний пацієнтам з наявністю в анамнезі інсульту або ТІА (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Тампонада серця

Лікування препаратом Кенгрексал може збільшити ризик тампонади серця. У базових дослідженнях за участю пацієнтів, які пройшли ЧКВ, через 30 днів застосування кангрелору реєстрували більшу частоту тампонади серця (0,12 %), ніж при застосуванні клопідогрелю (0,02 %) (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на функцію нирок

У базових дослідженнях за участю пацієнтів, які пройшли ЧКВ, повідомлялося про випадки виникнення гострої ниркової недостатності (0,1 %), ниркової недостатності (0,1 %) та підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (0,2 %) після застосування кангрелору у клінічних дослідженнях (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15–30 мл/хв) в групі кангрелору спостерігалася більш висока частота погіршення функції нирок (3,2 %) порівняно з групою клопідогрелю (1,4 %). Окрім того, у групі кангрелору спостерігалася більш висока частота помірної кровотечі за шкалою GUSTO (6,7 %) порівняно з групою клопідогрелю (1,4 %). Таким пацієнтам кангрелор слід застосовувати з обережністю.

Гіперчутливість

Після лікування Кенгрексалом можуть виникати реакції гіперчутливості. Частота серйозних випадків гіперчутливості була більш високою для кангрелору (0,05 %), аніж для контрольного препарату (0,007 %). До них належать випадки анафілактичних реакцій/шоку та ангіоневротичного набряку (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик виникнення задишки

Лікування Кенгрексалом може збільшити ризик виникнення задишки. У базових дослідженнях за участю пацієнтів, які пройшли ЧКВ, задишка (включаючи з задишку при фізичному навантаженні) частіше проявлялося у пацієнтів, які лікувалися кангрелором (1,3 %), аніж клопідогрелем (0,4 %). Більшість випадків задишки були легкого або помірного ступеня тяжкості, а медіана тривалості задишки у пацієнтів, які приймали кангрелор, становила дві години (див. розділ «Побічні реакції»).

Непереносимість фруктози

Кенгрексал містить сорбітол (1 флакон містить 52,2 мг сорбітолу). Пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями непереносимості фруктози не варто приймати цей лікарський засіб.

Натрій

Кенгрексал містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на флакон, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування Кенгрексалу вагітним жінкам відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Кенгрексал не слід застосовувати під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи потрапляє Кенгрексал у грудне молоко. Неможливо виключити ризик для немовляти.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах не спостерігалось жодного впливу препарату Кенгрексал на параметри фертильності самок. Минутий вплив на фертильність спостерігався у самців щурів, яким вводили Кенгрексал (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Кенгрексал не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Кенгрексал має вводити лікар з досвідом лікування хворих із гострою коронарною недостатністю або проведення процедур коронарного втручання; препарат призначений для спеціалізованого застосування за невідкладних умов та в стаціонарі.

Дози

Рекомендована доза Кенгрексалу для пацієнтів, що проходять ЧКВ, становить 30 мкг/кг внутрішньовенно болюсно, після чого препарат слід негайно вводити у дозі 4 мкг/кг/хв шляхом внутрішньовенної інфузії. Болюсне введення та інфузію слід починати до процедури і продовжувати протягом як мінімум двох годин або протягом проведення процедури, залежно від того, що з них довше. На розсуд лікаря, загальна тривалість інфузії може становити чотири години (див. розділ «Фармакодинаміка»).

При тривалому лікуванні пацієнтів необхідно перевести на пероральну терапію P2Y12. Для переведення ударну дозу пероральної терапії P2Y12 (клопідогрель, прасугрель або тикагрелор) слід приймати наступним чином (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»):

- клопідогрель: негайно після припинення інфузії кангрелору;

- прасугрель: негайно після припинення інфузії кангрелору. Альтернативно, ударну дозу прасугрелю можна прийняти не пізніше ніж за 30 хвилин до закінчення інфузії;
- тикагрелор: у будь-який момент під час інфузії кангрелору або одразу після її припинення.

Застосування з іншими антикоагулянтами

Для пацієнтів, які проходять ЧКВ, слід використовувати стандартну процедурну допоміжну терапію (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку

Коригування дози не потрібне для пацієнтів літнього віку (≥ 75 років).

Порушення функції нирок

Коригування дози не потрібне для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого, середнього або тяжкого ступеня (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Кенгрексал призначений для внутрішньовенного застосування лише після відновлення та розведення.

Кенгрексал слід вводити через внутрішньовенний катетер. Об'єм болюсу слід вводити швидко (менше 1 хвилини) з пакета із розведеним розчином внутрішньовенно струменево вручну або за допомогою насоса. Переконайтеся, що болюс введено повністю перед початком ЧКВ. Розпочинайте інфузію одразу після введення болюсу.

Інструкцію щодо відновлення та розведення лікарського засобу перед введенням див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Діти.

Безпеку та ефективність застосування кангрелору дітям (віком до 18 років) дотепер не встановлено. Доступні на сьогодні дані описано в розділі «Фармакологічні властивості», але рекомендацій щодо дозування зробити не можна.

Передозування.

У клінічних дослідженнях здорові добровольці отримували вдвічі більше запропонованої добової дози. У клінічних випробуваннях максимальне випадкове передозування виникало при введенні дози, яка у 10 разів (болюсне введення) або у 3,5 раза (введення шляхом інфузії) перевищувала дозу, що зазвичай використовується; побічною реакцією, яка спостерігалася найчастіше, була кровотеча.

Кровотеча – це найбільш ймовірний фармакологічний ефект передозування. При появі кровотечі слід вжити відповідних підтримуючих заходів, які можуть включати припинення застосування лікарського засобу з метою відновлення функції тромбоцитів.

Антидоти Кенгрексалу невідомі, однак фармакокінетичний період напіввиведення Кенгрексалу становить від трьох до шести хвилин. Тромбоцитарна функція відновлюється протягом 60 хвилин після припинення інфузії.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найпоширеніші побічні реакції кангрелору включають легку і помірну кровотечу та задишку. Серйозні побічні реакції, пов'язані з кангрелором, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця включають тяжкі/небезпечні для життя кровотечі та гіперчутливість.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

У таблиці 4 зазначено побічні реакції, що були виявлені на основі об'єднання зведених даних усіх досліджень CHAMPION. Побічні реакції класифікуються відповідно до частоти та належності до певного класу систем органів. Частота розвитку побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 4: Побічні реакції при застосуванні кангрелору, що виникають протягом 48 годин після введення препарату (на основі об'єднаних даних досліджень CHAMPION)

Клас системи органів	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекції та інвазії				Інфікована гематома
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включно з кістами та поліпами)				Кровоточиві новоутворення на шкірі
З боку системи крові та лімфатичної системи			Анемія, тромбоцитопенія	
З боку імунної системи			Анафілактичні реакції (анафілактичний шок), гіперчутливість	
З боку нервової системи			Внутрішньочерепний крововилив ^{d*}	
З боку органів зору			Очна кровотеча	
З боку органів слуху і рівноваги				Вушна кровотеча
З боку серця		Тампонада серця (перикардіальний крововилив)		
З боку судин	Гематома < 5 см, крововилив	Нестабільність гемодинаміки	Кровотеча із рани, судинна псевдоаневризма	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка (задишка при фізичному навантаженні)	Носова кровотеча, відхаркування кров'ю	Легенева кровотеча	
З боку шлунково-кишкового тракту		Позачеревний крововилив [*] , черевна гематома, шлунково-кишкова кровотеча ^a		
З боку шкіри і підшкірних тканин	Екхімоз (петехії, пурпура)	Висипи, свербіж, кропив'янка ^f	Ангіонабряк	
З боку нирок та		Кровотеча із		

сечовивідних шляхів		сечовивідних шляхів ^с , гостра ниркова недостатність (ниркова недостатність)		
З боку статевих органів та молочних залоз			Крововилив ділянці таза в	Менорагія, крововилив у статевий член
Загальні розлади і реакції у місці введення	Виділення у місці проколу судини	Гематома у місці проколу судини ^б		
Лабораторні та інструментальні дані	Зниження показників гематокриту, зниження рівня гемоглобіну ^{**}	Підвищення рівня креатиніну крові	Зниження кількості тромбоцитів, зниження кількості еритроцитів, підвищення міжнародного нормалізованого відношення ^с	
Травми, інтоксикації та ускладнення процедур	Гематома ≥ 5 см		Забиття	Періорбітальна гематома, підшкірна гематома

Декілька пов'язаних між собою побічних реакцій були згруповані у таблиці 4 та включають такі медичні терміни:

^а Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, кровотеча з ротової порожнини, кровоточивість ясен, кровотеча зі стравоходу, кровотеча з виразки дванадцятипалої кишки, гематемезис, крововилив у нижніх відділах шлунково-кишкового тракту, ректальний крововилив, гемороїдальний крововилив, гематоксезія.

^б Кровотеча у місці введення, кровотеча або гематома у місці встановлення катетера, кровотеча або гематома у місці інфузії.

^с Відхилення від норми часу коагуляції, подовження протромбінового часу.

^д Внутрішньомозковий крововилив, гостре порушення мозкового кровообігу.

^е Гематурія, наявність крові у сечі, кровотеча із уретри.

^ф Еритема, еритематозний висип, сверблячий висип.

* Включаючи випадки з летальним наслідком

** Переливання було нечасто: 101/12565 (0,8 %).

Опис окремих побічних реакцій

Класифікацію кровотеч за шкалою GUSTO використовували в клінічних дослідженнях CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM та PCI). Аналіз кровотеч, не пов'язаних із аортокоронарним шунтуванням, наведено в таблиці 5.

При застосуванні під час ЧКВ кангрелор асоціювався з більшою частотою легкої кровотечі за шкалою GUSTO у порівнянні з клопідогрелем. Подальший аналіз легких кровотеч за шкалою GUSTO показав, що найчастіше спостерігались такі легкі кровотечі, як підшкірні крововиливи, дифузна кровоточивість та гематома < 5 см. Частота переливання крові та тяжкої/небезпечної для життя кровотечі за шкалою GUSTO були подібними. В об'єднаній популяції для оцінки безпеки в дослідженнях CHAMPION частота летальних кровотеч протягом 30-денного періоду застосування препарату була низькою та подібною у пацієнтів, які отримували кангрелор, порівняно з тими, хто отримував клопідогрель (8 [0,1 %] порівнянні з 9 [0,1 %]).

Вихідні демографічні характеристики пацієнтів не впливали на відносний ризик кровотечі при застосуванні кангрелору.

Таблиця 5: Кровотечі, не пов'язані з АКШ

Кровотечі за шкалою GUSTO, n (%)		
Об'єднані дані досліджень CHAMPION	Кангрелор (N = 12565)	Клопідогрель (N = 12542)
Будь-які кровотечі за шкалою GUSTO	2196 (17,5)	1696 (13,5)
Тяжкі/небезпечні для життя	28 (0,2)	23 (0,2)
Помірні	76 (0,6)	56 (0,4)
Легкі ^a	2109 (16,8)	1627 (13,0)
Легкий підшкірний крововилив, дифузна кровоточивість та гематома < 5 см	707 (5,6)	515 (4,1)
Пацієнти з будь-яким переливанням крові	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Кангрелор (N = 5529)	Клопідогрель (N = 5527)
Будь-які кровотечі за шкалою GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Тяжкі/небезпечні для життя	9 (0,2)	6 (0,1)
Помірні	22 (0,4)	13 (0,2)
Легкі ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Легкий підшкірний крововилив, дифузна кровоточивість та гематома < 5 см	98 (1,8)	51 (0,9)
Пацієнти з будь-яким переливанням крові	25 (0,5)	16 (0,3)

АКШ – аортокоронарне шунтування; GUSTO – Глобальні стратегії для відкриття закупорених коронарних артерій.

^a В аналізі об'єднаних даних досліджень CHAMPION легкі кровотечі за шкалою GUSTO були визначені як інші кровотечі, що не вимагають переливання крові або спричиняють порушення гемодинаміки.

^b У дослідженні CHAMPION PHOENIX легкі кровотечі за шкалою GUSTO були визначені як інші кровотечі, що вимагають додаткового втручання, але не вимагають переливання крові або не спричиняють порушення гемодинаміки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Порошок повинен бути відновлений безпосередньо перед розведенням та використанням. Не охолоджувати.

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відновлення/розведення не виключає ризику мікробіологічного забруднення, лікарський засіб повинен бути використаний негайно. Якщо лікарський засіб не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 50 мг у флаконі; по 10 флаконів в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Діафарм ГмбХ & Ко. КГ / Diapharm GmbH & Co. KG.

Амрит Фармас'ютікелз Дезігнейтед Актівіті Компані / Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company.

К'езі Фармацеутиці С.п.А. / Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ам Міittelхафен 56, 48155 Мюнстер, Німеччина / Am Mittelhafen 56, 48155 Munster, Germany.

45 Меспіл Род, Дублін 4, D04 W2F1, Ірландія / 45 Mespil Road, Dublin 4, D04 W2F1, Ireland.

Віа Сан Леонардо 96, 43122 Парма, Італія / Via San Leonardo 96 - 43122 Parma, Italy.

Заявник.

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ / Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

Місцезнаходження заявника.

вул. Гонзагагассе 16/16, 1010 Відень, Австрія / Gonzagagasse 16/16, 1010 Wien, Austria.

Дата останнього перегляду. 12.06.2016