

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.02.2019 №427
Реєстраційне посвідчення
№UA/17224/01/01

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 розбавлення 1 мл розчину містить 200 мкг кангрелору;

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

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 В01А С25.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Кенгрексал містить кангрелор, прямий антагоніст тромбоцитарного рецептора P2Y₁₂, який блокує активацію та агрегацію тромбоцитів, індувану аденозиндифосфатом (АДФ), в умовах *in vitro* та *ex vivo*. Кангрелор вибірково та оборотно зв'язується з рецептором P2Y₁₂ для запобігання подальшим сигналам 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 при введенні 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 тривалості 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 клопідогрелем (n = 5470) при застосуванні обох препаратів у комбінації з аспірином та іншою стандартною терапією, зокрема нефракціонованим гепарином (78 %), біваліридином (23 %), низькомолекулярним гепарином (14 %) або фондапаринуксом (2,7 %). Середня тривалість інфузії кангрелору становила 129 хвилин. Інгібітори GPIIb/IIIa були дозволені лише для термінового

застосування і використовувались у 2,9 % пацієнтів. У дослідження були включені пацієнти з коронарним атеросклерозом, які потребували виконання ЧКВ з приводу стабільної стенокардії (58 %), гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (NSTE-ACS) (26 %) або інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) (16 %).

Дані, отримані для об'єднаної популяції CHAMPION (понад 25 000 пацієнтів, що пройшли ЧКВ), виступають на користь клінічної безпеки препарату.

У дослідженні CHAMPION PHOENIX кангрелор суттєво знизив (зниження відносного ризику на 22 %; абсолютне зниження ризику на 1,2 %) основний комбінований критерій оцінки загальної смертності, інфаркту міокарда (ІМ), реваскуляризації з приводу ішемії (РПІ), тромбозу стента (ТС), порівняно з клопідогрелем 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 кропідогрелем			
	Кангрелор N = 5470	Кропідогрель N = 5469	СШ (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
Ключова вторинна кінцева точка				
Тромбоз стента	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Летальність	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, скорегована на ударну дозу та стан пацієнта. p-величини для вторинних кінцевих точок базуються на критерії узгодженості Пірсона. СШ = співвідношення 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, підтримувалося 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 кропідогрелем			
	Кангрелор N = 5462	Кропідогрель N = 5457	СШ (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
Ключова вторинна кінцева точка				
Тромбоз стента	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Летальність	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 r-величина базується на критерії узгодженості Пірсона.

СШ = співвідношення шансів; ДІ = довірчий інтервал; РПІ = реваскуляризація з приводу ішемії; ІМ = інфаркт міокарда; мІТТ = модифікована ІТТ-популяція; ТС = тромбоз стента.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання подавати результати досліджень Кангрексалу 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 у дітей див. розділ «Спосіб застосування та дози».

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 дефосфорилювання 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. Для цих груп населення коригування дози не вимагається.

Діти

Кангрелор не оцінювався при застосуванні дітям (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Фармакодинаміка»).

Доклінічні дані з безпеки

У доклінічних даних не виявлено особливих ризиків для здоров'я людей, виходячи з досліджень фармакології, мутагенності та кластогенного потенціалу.

Дослідження канцерогенності не проводились.

Первинні побічні реакції на кангрелор в щурів та собак проявлялись у верхніх відділах сечовивідних шляхів і включали ушкодження 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. Ушкодження сечовивідних шляхів були оборотними після припинення застосування в пошуковому дослідженні на щурах.

Репродуктивна токсичність

Кангрелор призводив до дозо-залежної затримки росту плода, що характеризувалася підвищенням частоти недостатньої осифікації і незакостеніння плюсневих кісток задніх кінцівок у щурів. У кроликів застосування кангрелору було пов'язане з підвищеною частотою викиднів та внутрішньоутробної втрати плода, а також із затримкою росту плода при більш високих дозах, які могли бути вторинні по відношенню до токсичної дії на материнський організм. У дослідженнях на щурах або кроликах кангрелор не спричиняв вроджених вад розвитку.

Зниження фертильності

Вплив на фертильність, здатність завагітніти партнерок-самок, морфологію сперматозоїдів та рухливість сперматозоїдів спостерігався в дослідженні фертильності у самців щурів, при застосуванні кангрелору в дозах, еквівалентних дозам для людини, рівних 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 в яких пероральна терапія інгібіторами Р2У12 не є доцільною або бажаною.

Протипоказання.

- Кровотеча або підвищений ризик виникнення кровотечі через порушення гемостазу та/або незворотні 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

Приготування препарату Кенгрексал слід здійснювати в асептичних умовах.

Вміст флакону слід відновити безпосередньо перед розбавленням та використанням. Для кожного флакона по 50 мг відновлення проводять шляхом додавання 5 мл стерильної води для ін'єкцій. Злегка обертайте флакон, допоки не розчиниться увесь вміст флакона. Уникайте енергійного змішування. Зачекайте доки зникне утворена піна. Переконайтеся, що вміст флакону повністю розчинений, а відновлений матеріал — це прозорий, безбарвний або зі злегка жовтуватим відтінком розчин.

Не використовувати без розбавлення. Перед застосуванням відновлений вміст кожного флакону слід додатково розбавити у 250 мл розчину для ін'єкцій натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або розчину для ін'єкцій глюкози (5 %).

Лікарський засіб після відновлення слід візуально перевіряти на наявність частинок.

Кенгрексал застосовують за схемою з розрахунку на вагу людини, спочатку препарат вводять внутрішньовенно болюсно, після чого — шляхом внутрішньовенної інфузії. Інфузійний розчин слід вводити болюсно і шляхом інфузії.

Набрати 5 мл з відновленого вмісту одного з флаконів і далі розбавити, шляхом додавання до 250 мл розчину для ін'єкцій натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або розчину для ін'єкцій глюкози (5 %). Вміст пакету ретельно перемішати. За допомогою такого розбавлення буде отримано концентрацію 200 мкг/мл, яка необхідна для двогодинного введення розчину. Пацієнтам вагою 100 кг і більше необхідне введення мінімум двох пакетів.

Утилізація

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише серед дорослих.

Пероральні препарати P2Y₁₂ (клопідогрель, прасугрель, тикагрелор)

Коли клопідогрель вводять під час інфузії кангрелору, очікуваний інгібуючий ефект клопідогрелю на тромбоцити не досягається. Введення клопідогрелю у дозі 600 мг відразу після припинення інфузії кангрелору призводить до очікуваного повного фармакодинамічного ефекту. Відсутність клінічно значимого переривання інгібування P2Y₁₂ спостерігалось в дослідженнях фази III, коли клопідогрель у дозі 600 мг вводили відразу 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 введенні 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 припинення антитромбоцитарного ефекту.

Фармакодинамічні ефекти

Кангрелор інгібує активацію та агрегацію тромбоцитів, що доведено агрегометриєю (світлопропускання та опір), кількісним визначенням на місці надання медичних послуг, таким як тест VerifyNow P2Y₁₂TM, 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 тривалості 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 GP IIb/IIIa

У клінічних дослідженнях кангрелор застосовувався разом із бівалірудином, низькомолекулярним гепарином, фондапаринуксом та інгібіторами GP IIb/IIIa (абциксимаб, ептіфібатид, тирофібан), що не призводило до видимого впливу 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 білка резистентності раку молочної залози (BCRP) метаболітом ARC-69712XX при клінічно значущих концентраціях. Можливі наслідки *in vivo* не були досліджені, але слід проявляти обережність 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 оклюзійних 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 приводом 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 клопідогрелем (1,4 %). Окрім того, у групі

кангрелору спостерігалася більш висока частота помірної кровотечі за шкалою GUSTO (6,7 %) порівняно з клопідогрелем (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 %), ніж для контрольного препарату (0,007 %). До них відносяться випадки анафілактичних реакцій/шоку та ангіоневротичного набряку (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик диспное

Лікування Кенгрексалом може збільшити ризик розвитку диспное. У базових дослідженнях за участю пацієнтів, які пройшли ЧКВ, диспное (диспное при фізичному навантаженні) частіше проявлялося у пацієнтів, які лікувалися кангрелором (1,3 %), ніж клопідогрелем (0,4 %). Більшість випадків диспное були легкого або помірною ступеня тяжкості, а медіана тривалості диспное 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, фактично не містить 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

Не відомо, чи виділяється Кенгрексал у грудне молоко. Неможливо виключити ризик для немовляти.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах не спостерігалася жодного впливу препарату Кенгрексал на параметри фертильності самок. Зворотній ефект 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 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 у процедурах 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 тривалості 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 слід негайно ввести ударну дозу пероральної терапії P2Y12 (клопідогрель, тикагрелор або прасугрель) після припинення інфузії кангрелору. Альтернативно, ударну дозу тикагрелору або прасугрелю, але не клопідогрелю, можна ввести за 30 хвилин до закінчення інфузії, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування з іншими антикоагулянтами

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

Пацієнти літнього віку

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

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

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

Спосіб застосування

Кенгрексал призначений для внутрішньовенного застосування лише після відновлення та розбавлення.

Кенгрексал слід вводити через внутрішньовенний катетер. Об'єм болюсу слід вводити швидко (протягом < 1 хвилини) з пакета для внутрішньовенного введення розчину внутрішньовенно струменево вручну або за допомогою насоса. Переконайтеся, що болюс введено повністю перед початком ЧКВ. Розпочинайте інфузію одразу після введення болюса.

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

Діти.

Безпеку та ефективність кангрелору для дітей віком до 18 років не встановлено. Дані відсутні.

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 рази (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 прийняти відповідні підтримуючі заходи, які можуть включати припинення застосування лікарського засобу з метою відновлення функції тромбоцитів.

Антидоти Кенгрексалу не відомі, 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

Безпеку кангрелору оцінювали у більш ніж 12 700 пацієнтів, які лікувалися і пройшли ЧКВ. Найпоширеніші побічні реакції кангрелору включають легку і помірну кровотечу та диспное.

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 3 зазначено побічні реакції, що були виявлені на основі об'єднання поєднаних даних з усіх досліджень CHAMPION. Побічні реакції класифікуються відповідно до частоти та приналежності до певного класу систем органів. Частота розвитку побічних реакцій визначається наступним 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 ($< 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Таблиця 3: Побічні реакції на кангрелор, що виникають протягом 48 годин після введення препарату (на основі об'єднаних даних досліджень CHAMPION)

Клас системи органів	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 ($< 1/10000$)
Інфекції та інвазії				Гематома, інфекція
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включно з кістами та поліпами)				Кровотеча новоутворень на шкірі
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи			Анемія, тромбоцитопенія	
Розлади з боку імунної системи			Анафілактичні реакції (анафілактичний шок), гіперчутливість	
Розлади з боку нервової системи			Внутрішньочерепний крововилив ^{d*}	
Розлади з боку органів зору			Крововилив в очах	
Розлади з боку органів слуху і рівноваги				Крововилив у вухах
Розлади з боку серця		Тампонада серця (крововилив у порожнину перикарда)		

Розлади з боку судин	Гематома < 5 см, крововилив	Гемодинамічна нестабільність	Рани, що кровоточать, псевдоаневризма судин	
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Диспное (диспное при фізичному навантаженні)	Кровотеча з носа, відхаркування кров'ю	Легенева кровотеча	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту		Внутрішньочеревний крововилив*, черевна гематома, крововилив в шлунково-кишковому тракті ^a		
Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин	Підшкірний крововилив (точковий крововилив, пурпура)	Висипи, свербіж, кропив'янка ^f	Набряк Квінке	
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів		Крововилив сечовивідних шляхів ^e , гостра ниркова недостатність (ниркова недостатність)		
Розлади з боку статевих органів та молочної залози			Крововилив органів тазу	Менорагія, пеніальний крововилив
Загальні розлади і порушення в місці введення	Виділення у місці проколу судини	Гематома у місці проколу судини ^b		
Відхилення від норми результатів аналізів	Зниження гематокриту, зниження рівня гемоглобіну ^{**}	Підвищення рівня креатиніну крові	Зниження кількості тромбоцитів, зниження кількості еритроцитів, підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення ^c	

Ушкодження, отруєння та процедурні ускладнення	Гематома > 5 см		Забиття	Периорбітальна гематома, підшкірна гематома
--	-----------------	--	---------	---

Декілька пов'язаних між собою побічних реакцій були згруповані разом у таблиці та включають медичні терміни, описані нижче:

- a. Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, кровоточивість ясен, крововилив у стравоході, кровотеча в стравоході, крововилив з виразки дванадцятипалої кишки, гематемезис, крововилив у нижніх відділах шлунково-кишкового тракту, ректальний крововилив, гемороїдальний крововилив, гематоксезія
- b. Кровотеча на ділянці введення, крововилив або гематома у ділянці введення катетера, крововилив або гематома у ділянці інфузії
- c. Збільшення часу коагуляції, збільшення протромбінового часу
- d. Геморагічний інсульт, гостре порушення мозкового кровообігу
- e. Гематурія, наявність кров'янистої сечі, уретральний крововилив
- f. Еритема, еритематозний висип, сверблячий висип
- * Включно з події з летальним наслідком
- ** Переливання було не часто 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 4.

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/загрозливої для життя кровотечі за шкалою GUSTO були подібними. В об'єднаній популяції для оцінки безпеки з досліджень CHAMPION частота летальних кровотеч протягом 30-денного періоду застосування препарату була низькою та подібною у пацієнтів, які отримували кангрелор порівняно з клопідогрелем (8 [0,1 %] в порівнянні з 9 [0,1 %]).

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

Таблиця 4: 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 по шкалі GUSTO	2196 (17,5)	1696 (13,5)
Тяжкі/загрозливі 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/загрозливі для життя	9 (0,2)	6 (0,1)
Помірні	22 (0,4)	13 (0,2)
Легкі ^a	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 оклюзійних коронарних артерій.

^a В об'єднаному аналізі 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 і не вимагають переливання крові або спричиняють порушення гемодинаміки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це сприяє подальшому контролю за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу.

Термін придатності.

3 роки.

Кенгрексал повинен бути відновлений безпосередньо перед розбавленням та використанням. Не охолоджувати.

З мікробіологічної точки зору, якщо метод відновлення / розбавлення 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.

Хальса Фарма ГмбХ / Halsa Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Хафенвег 18-20, 48155 Мюнстер, Німеччина / Hafenweg 18-20, 48155 Munster, Germany.

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. 20.02.2019