

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KENGREXAL 50 mg enjeksiyonluk /infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 50 mg kangrelora karşılık gelen 55,6 mg kangrelor tetrasodyum içerir.

Sulandırma işleminden sonra, 1 ml konsantre ürün 10 mg kangrelor içerir.

Seyreltme işleminden sonra, 1 ml çözelti 200 mikrogram kangrelor içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sorbitol52,2 mg

Sodyum hidroksit.....km (pH ayarlayıcı)

Bu yardımcı maddelerle ilgili uyarılar Bölüm 4.4'ün sonunda yer almaktadır.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk çözelti konsantresi için toz.

Beyaz ila beyaza yakın renkte liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte uygulanan KENGREXAL, koroner arter hastalığı olan ve perkütan koroner girişim (PKG) planlanan ve PKG prosedüründen önce bir oral P2Y₁₂ inhibitörü kullanmamış ve P2Y₁₂ inhibitörleri ile oral tedavinin uygulanabilir olmadığı ya da arzu edilmediği erişkin hastalarda trombotik kardiyovasküler olayların azaltılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

KENGREXAL, akut koroner bakım veya koroner girişim işlemlerinde deneyimli bir hekim tarafından uygulanmalıdır. Akut durumlarda ve hastane ortamında kullanım için geliştirilmiştir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PKG hastaları için önerilen KENGREXAL dozu, 30 mikrogram/kg intravenöz bolus ve hemen ardından 4 mikrogram/kg/dk intravenöz infüzyondur. Bolus ve infüzyon prosedürden önce başlatılmalı ve en az iki saat veya tüm prosedür süresi boyunca (hangisi daha uzunsa) devam ettirilmelidir. Hekimin kararıyla, infüzyon toplam dört saat devam ettirilebilir (bakınız Bölüm 5.1).

Hastalar kronik tedavi için oral P2Y₁₂ tedavisine geçirilmelidir. Geçiş için, KENGREXAL infüzyonu kesildikten hemen sonra bir oral P2Y₁₂ yükleme dozu tedavisi (klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel) uygulanmalıdır. Alternatif olarak, klopidogrel haricinde, bir tikagrelor veya prasugrel yükleme dozu infüzyon bitiminden 30 dakika önceye kadar uygulanabilir (bakınız Bölüm 4.5).

Diğer antikoagülan tedaviler ile birlikte kullanımı:

PKG yapılan hastalarda, standart prosedürel adjuvan tedavi uygulanmalıdır (bakınız Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

KENGREXAL, sulandırma ve seyreltme işleminden sonra intravenöz (IV) kullanım içindir.

KENGREXAL intravenöz yolla uygulanmalıdır. Bolus, dilüsyon torbasından manuel intravenöz puşe veya pompa aracılığıyla hızlı bir şekilde (<1 dakika) uygulanmalıdır. Bolusun, PKG başlamadan önce tamamen uygulandığından emin olunuz. İnfüzyonu, bolus verildikten hemen sonra başlatınız.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili tüm talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta derecede şiddetli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bakınız Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bakınız Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda KENGREXAL'in güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥75 yaş) herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ve/veya ürün içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde ve aşağıdaki durumlarda KENGREXAL kontrendikedir.

- Bozulmuş hemostaz ve/veya geri dönüşümsüz koagülasyon bozukluklarına ya da yakın tarihte gerçekleştirilen majör cerrahi girişime/travmaya veya kontrol altına alınamayan şiddetli hipertansiyona bağlı aktif kanama veya kanama riskinde artış
- Herhangi bir inme ya da geçici iskemik atak (GİA) öyküsü
- Etkin madde Kangrelor'a veya Bölüm 6.1.'de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık

4.4. Özel uyarılar ve kullanım önlemleri

KENGREXAL kas içi kullanıma yönelik değildir. Kas içine uygulanmamalıdır.

Kanama riski:

KENGREXAL tedavisi kanama riskini arttırabilir.

PKG uygulanan hastaların katılımıyla yürütülen çalışmalarda KENGREXAL ile tedavi edilen hastalarda GUSTO (Tıkanmış Arterlerin Açılmasına Yönelik Stratejilerin Global Kullanımı), orta ve hafif şiddetli kanama olayları klopidogrel ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha yaygın olarak görülmüştür (bakınız Bölüm 4.8).

KENGREXAL kullanımı ile ilişkili çoğu kanama olayı arteriyel ponksiyon yerinde meydana gelmesine karşın, hemoraji herhangi bir bölgede görülebilir. Kan basıncında veya hematokrit değerlerinde açıklanamayan herhangi bir düşüşün meydana gelmesi durumunda, hemorajik bir olay ve KENGREXAL uygulamasının kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. KENGREXAL, hastalık durumları kanama riskinde artışla ilişkili olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. KENGREXAL, kanama riskini arttırabilecek ilaç tedavileri alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kangrelorun yarılanma ömrü 3 ila 6 dakikadır. Trombosit fonksiyonu infüzyon sonlandırıldıktan sonraki 60 dakika içinde normale döner.

İntrakraniyal hemoraji:

KENGREXAL tedavisi intrakraniyal hemoraji riskini arttırabilir. PKG uygulanan hastaların katılımıyla yürütülen çalışmalarda, kangrelor ile (%0,07) klopidogrel (%0,02) kıyasla 30 günde daha fazla intrakraniyal kanama meydana gelmiştir; bu kanama olaylarından kangrelor ile meydana gelen 4 olayın ve klopidogrel ile meydana gelen 1 olayın ölümle sonuçlandığı belirlenmiştir. Kangrelor, herhangi bir inme/GİA öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8).

Kardiyak tamponad:

KENGREXAL tedavisi kardiyak tamponad riskini arttırabilir. PKG uygulanan hastaların katılımıyla yürütülen çalışmalarda, kangrelor (%0,12) ile klopidogrel (%0,02) kıyasla 30 günde daha fazla kardiyak tamponad görülmüştür (bakınız Bölüm 4.8).

Böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri:

PKG uygulanan hastaların katılımıyla yürütülen klinik çalışmalarda kangrelor uygulamasından sonra akut böbrek yetmezliği (%0,1), böbrek yetmezliği (%0,1) ve serum kreatinin seviyelerinde artış (%0,2) olaylarının meydana geldiği bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.8). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaların (kreatinin klirensi 15-30 mL/dk), böbrek fonksiyonlarında görülen kötüleşmenin kangrelor (%3,2) grubunda klopidogrel (%1,4) grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, GUSTO orta dereceli kanama kangrelor grubunda (%6,7) klopidogrel grubu (%1,4) ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda bildirilmiştir. Kangrelor bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aşırı duyarlılık:

KENGREXAL tedavisinden sonra aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. Kangrelor (%0,05) grubunda kontrol grubuna (%0,007) kıyasla daha yüksek oranda ciddi aşırı duyarlılık olgusu kaydedilmiştir. Bunlar arasında anafilaktik reaksiyon/şok ve anjiyoödem olguları bulunmaktadır (bakınız Bölüm 4.8).

Dispne riski:

KENGREXAL tedavisi dispne riskini arttırabilir. PKG uygulanan hastaların katılımıyla yürütülen çalışmalarda, dispne (efor dispnesi dahil olmak üzere) kangrelor ile tedavi edilen hastalarda (%1.3) klopidogrel ile tedavi edilen hastalara (%0,4) kıyasla daha yaygın olarak görülmüştür. Yaşanan çoğu dispne olayı şiddet bakımından hafif veya orta şiddetli olup kangrelor alan hastalarda medyan dispne süresi iki saat olarak belirlenmiştir (bakınız Bölüm 4.8).

Fruktoz intoleransı:

Bu ilaç sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:

Bu ilaç flakon başına 1 mmol'den düşük düzeyde (23 mg) sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Oral P2Y₁₂ ajanları (klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor):

Klopidogrel kangrelor infüzyonu sırasında uygulandığında, klopidogrelin trombositler üzerinde beklenen inhibitör etkisi elde edilemez. 600 mg klopidogrel uygulamasının kangrelor infüzyonunun kesilmesinden hemen sonra gerçekleştirilmesi, beklenen tam farmakodinamik etki ile sonuçlanır. Kangrelor infüzyonu kesildikten hemen sonra 600 mg klopidogrel uygulandığında, faz III çalışmalarda P2Y₁₂ inhibisyonuna ilişkin klinik olarak önemli herhangi bir kesinti gözlenmemiştir.

Kangrelor ve prasugrel ile farmakodinamik bir etkileşim çalışması yürütülmüş olup, bu çalışmada kangrelor ile prasugrel'in eş zamanlı olarak uygulanabileceği gösterilmiştir. Hastalar, prasugrel kangrelor infüzyonu kesildikten hemen sonra ya da optimum olarak trombosit reaktivitesinin geri kazanımını sınırlamak için kangrelor infüzyonu sona ermeden 30 dakika önce olmak üzere kangrelor infüzyonundan en fazla bir saat önce uygulandığında, prasugrel tedavisine geçirilebilir.

Ayrıca, bir farmakodinamik bir etkileşim çalışması da kangrelor ve tikagrelor ile yürütülmüştür. Kangrelor üzerinde herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Hastalar, anti-trombosit etkisinde bir kesinti olmaksızın, kangrelor tedavisinden tikagrelor tedavisine geçiş yapabilir.

Farmakodinamik etkileşimler:

VerifyNow P2Y₁₂TM testi, VASP-P ve akış sitometrisi gibi agregometri (ışık geçirgenliği ve empedans) ve bakım noktasında gerçekleştirilen testlerle gösterildiği üzere Kangrelor, trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibe edilmesini sağlamaktadır.

30 mikrogram/kg'lık bir bolus ve hemen ardından 4 mikrogram/kg/dk'lık bir infüzyon dozunun uygulanmasını takiben (PCI dozu), iki dakika içinde trombosit inhibisyonu gözlenir. Kangrelorun farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) etkisi, infüzyon süresi boyunca tutarlı şekilde korunur.

Dozdan bağımsız olarak, infüzyonun kesilmesini takiben, kandaki kangrelor seviyeleri hızla azalır ve trombosit fonksiyonu bir saat içinde normale döner.

Asetilsalisilik asit (ASA), Heparin, Nitrogliserin:

Aspirin, heparin veya nitrogliserin ile gerçekleştirilen bir etkileşim çalışmasında kangrelor ile herhangi bir farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir.

Bivalirudin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux ve GP IIb/IIIa inhibitörleri:

Klinik çalışmalarda, kangrelorun farmakokinetiği veya farmakodinamiği üzerinde belirgin bir etkisi olmayan bivalirudin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux ve GP IIb/IIIa inhibitörleri (absiksimab, eptifibatid, tirofiban) kangrelor ile eş zamanlı olarak uygulanmıştır.

Sitokrom P450 (CYP):

Kangrelorun metabolizması CYP'lere bağımlı değildir ve CYP izoenzimleri terapötik kangrelor konsantrasyonları ya da kangrelorun ana metabolitleri tarafından inhibe edilmez.

Meme kanseri direnç proteini (BCRP):

Klinik olarak uygun konsantrasyonlarda BCRP proteininin ARC-69712XX metaboliti tarafından in vitro inhibisyonu gözlenmiştir. İn vivo koşullardaki olası sonuçlar henüz araştırılmamıştır, ancak kangrelorun bir BCRP substratı ile kombine edilmesi durumunda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

KENGREXAL'in doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

KENGREXAL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bakınız Bölüm 5.3). KENGREXAL gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

KENGREXAL'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durulmayacağına veya tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KENGREXAL tedavisinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

KENGREXAL ile hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda dişilerin fertilite parametreleri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. KENGREXAL ile tedavi edilen erkek sıçanlarda fertilite üzerinde geri dönüşümlü bir etki gözlenmiştir (bakınız Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KENGREXAL'in araç ve makine kullanımına ilişkin bilinen belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

KENGREXAL'in güvenliliği PKG ile tedavi edilen 12.700 'ü aşkın hastada değerlendirilmiştir. KENGREXAL ile görülen en yaygın advers reaksiyonlar arasında hafif ve orta şiddetli kanama ve dispne bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda KENGREXAL ile ilişkili olarak meydana gelen ciddi advers reaksiyonlar arasında şiddetli/yaşamı tehdit edici kanama ve aşırı duyarlılık yer almaktadır.

Advers reaksiyonların tablo haline getirilmiş listesi

Tablo 1'de tüm CHAMPION çalışmalarından elde edilen verilerin birleştirilerek ortak havuzda değerlendirilmesi ile belirlenen advers reaksiyonlar gösterilmektedir.

Advers reaksiyonlar görülme sıklığına ve organ sistemi sınıflarına göre listelenmiştir. Görülme sıklığı kategorileri aşağıdaki sisteme göre belirlenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), Çok seyrek ($< 1/10.000$), Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Birleştirilmiş CHAMPION çalışmalarında kangrelor için 48 saat içinde görülen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıflaması	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)	Çok seyrek ($< 1/10.000$)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				Hematom enfeksiyonu
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)				Deri neoplazmı kanaması
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Anemi, Trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik Reaksiyon (Anafilaktik şok), Aşırı Duyarlılık	
Sinir sistemi hastalıkları			İntrakraniyal hemoraji ^{d*}	
Göz hastalıkları			Göz hemorajisi	
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Kulak hemorajisi

Sistem organ sınıflaması	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)	Çok seyrek ($< 1/10.000$)
Kardiyak hastalıkları		Kardiyak tamponad (perikardiyal hemoraji)		
Vasküler hastalıklar	Hematom < 5 cm, Hemoraji	Hemodinamik instabilite	Yara hemorajisi Vasküler psödoanevrizma	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne (Efor dispnesi)	Epistaksis (burun kanaması), Hemoptizi	Pulmoner hemoraji	
Gastrointestinal hastalıkları		Retroperitoneal hemoraji*, Peritoneal hematoma, Gastrointestinal hemoraji ^a		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ekimoz (Peteşi, Purpura)	Döküntü, Kaşıntı, Ürtiker ^f	Anjiyoödem	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		İdrar yolunda kanama ^e , Akut böbrek yetmezliği (böbrek yetmezliği)		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Pelvik hemoraji	Menoraji, Penil hemoraji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Damar ponksiyon bölgesinde akıntı	Damar ponksiyon bölgesinde hematoma ^b		
Araştırmalar	Hematokritte azalma, Hemoglobinde azalma ^{**}	Kan kreatinin seviyesinde artış	Trombosit sayısında azalma, Kırmızı kan hücresi sayısında azalma, Uluslararası normalleştirilmiş oranda (INR) artış ^c	
Yaralanma, zehirlenme, cerrahi ve tıbbi prosedürler	Hematoma ≥ 5 cm		Kontüzyon	Periorbital hematoma, Subkutanöz hematoma

Sunulan tabloda ilişkili birden fazla advers reaksiyon terimi bir arada gruplandırılmış olup aşağıda tanımlanan medikal terimleri içermektedir:

- a. Üst gastrointestinal hemoraji, ağız hemorajisi, dişeti kanaması, özofagus hemorajisi, duodenal ülser hemorajisi, hematemez, alt gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji, hemoroid hemorajisi, hematokezya
- b. Uygulama bölgesi kanaması, kateter yerinde hemoraji veya hematoma, infüzyon yerinde hemoraji veya hematoma
- c. Koagülasyon süresinde anormallik, uzamış protrombin zamanı
- d. Serebral hemoraji, serebrovasküler olay
- e. Hematüri, idrarda kan bulunması, üretral hemoraji
- f. Eritem, eritematöz döküntü, kaşıntılı döküntü
- * Ölümle sonuçlanan olayları da içerir
- ** Transfüzyon işlemi yaygın değildir 101/12565 (%0,8)

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

GUSTO kanama ölçeği CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM ve PCI) klinik araştırmalarında kullanılmıştır. Koroner Arter Baypas Greft Cerrahisi (CABG) ile ilişkili olmayan kanamaya ilişkin bir analiz Tablo 2'de sunulmaktadır.

PKG koşullarında uygulandığında, kangrelor klopidogrelle kıyasla daha yüksek GUSTO hafif kanama insidansı ile ilişkilendirilmiştir. GUSTO hafif kanamalarının daha ayrıntılı analizi, hafif kanama olaylarının büyük bir kısmının ekimoz, sızıntı ve <5 cm hematoma olduğunu göstermiştir. Transfüzyon ve GUSTO şiddetli/yaşamı tehdit eden kanama oranları klopidogrel ile benzerdir. CHAMPION araştırmalarındaki güvenlik popülasyonunun ortak havuzda değerlendirilmesinde kangrelor alan hastalarda doz uygulamasından itibaren 30 gün içinde ölümcül kanama insidansı klopidogrelle kıyasla düşük ve benzerdir (8 [%0,1]'e kıyasla 9 [%0,1]).

Başlangıçtaki demografik faktörlerden hiçbiri kangrelor ile rölatif kanama riskini değiştirmemiştir.

Tablo 2: CABG ile ilişkili olmayan kanama

GUSTO kanaması, n (%)		
CHAMPION birleştirilmiş	Kangrelor (N=12565)	Klopidogrel (N=12542)
Herhangi bir GUSTO kanaması	2196 (17,5)	1696 (13,5)
Şiddetli/yaşamı tehdit eden	28 (0,2)	23 (0,2)
Orta şiddetli	76 (0,6)	56 (0,4)
Hafif şiddetli ^a	2109 (16,8)	1627 (13,0)
Ekimoz, sızıntı veya <5 cm hematom olmaksızın hafif şiddetli	707 (5,6)	515 (4,1)
Herhangi bir transfüzyon yapılan hastalar	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Kangrelor (N=5529)	Klopidogrel (N=5527)
Herhangi bir GUSTO kanaması	178 (3,2)	107 (1,9)
Şiddetli/yaşamı tehdit eden	9 (0,2)	6 (0,1)
Orta şiddetli	22 (0,4)	13 (0,2)
Hafif şiddetli ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Ekimoz, sızıntı ve <5 cm hematom olmaksızın hafif şiddetli	98 (1,8)	51 (0,9)
Herhangi bir transfüzyon yapılan hastalar	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Koroner Arter Baypas Greft Cerrahisi; GUSTO: Tıkanmış Arterlerin Açılmasına Yönelik Stratejilerin Global Kullanımı

^aBirleştirilmiş CHAMPION analizlerinde, GUSTO hafif şiddetli kanaması kan transfüzyonu gerektirmeyen veya hemodinamiği riske atmayan diğer kanamalar olarak tanımlanmıştır.

^bCHAMPION PHOENIX çalışmasında, GUSTO hafif şiddetli kanaması müdahale gerektiren ancak kan transfüzyonu gerektirmeyen veya hemodinamiği riske atmayan diğer kanamalar olarak tanımlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Tıbbi ürünün ruhsatlandırılmasından sonra şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi önemlidir. Bu bildirimler, tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, sağlıklı gönüllülere, önerilen günlük dozun iki katına kadar uygulanmıştır. Klinik çalışmalarda, maksimum kazara doz aşımı normalde uygulanan dozun 10 katı (bolus) veya infüzyon dozunun 3,5 katıdır, kanama en sık gözlenen advers olay olmuştur.

Kanama, doz aşımının en muhtemel farmakolojik etkisidir. Kanama meydana gelirse, trombosit işlevinin normale geri dönmesi için tıbbi ürünün durdurulmasını da içerebilen uygun destekleyici önlemler alınmalıdır.

KENGREXAL'in antidotu yoktur, ancak KENGREXAL'in farmakokinetik yarılanma ömrü 3 ila 6 dakikadır. Trombosit fonksiyonu infüzyon sonlandırıldıktan sonraki 60 dakika içinde normale dönmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Heparin haricindeki trombosit agregasyon inhibitörleri
ATC kodu: B01AC25

Etki mekanizması:

KENGREXAL, in vitro ve ex vivo olarak adenosin difosfat (ADP) bağımlı trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu engelleyen direkt etkili bir P2Y₁₂ trombosit reseptörü antagonisti olan kangrelor içerir. Kangrelor, sinyal iletimini ve trombosit aktivasyonunu engellemek üzere seçici ve geri dönüşümlü olarak P2Y₁₂ reseptörüne bağlanır.

Farmakodinamik etkiler:

Kangrelor, VerifyNow P2Y₁₂ testi, VASP-P, akış sitometrisi ve hasta başı testleri gibi agregometri (ışık geçirgenliği ve empedans) testlerinde gösterildiği üzere trombositlerin aktivasyon ve agregasyonunu inhibe edici özellik gösterir. P2Y₁₂ inhibisyonu, kangrelor uygulamasından hemen sonra başlar.

30 mikrogram/kg'lık bir bolusu takiben 4 mikrogram/kg/dk'lık infüzyon uygulanması ile iki dakika içinde trombosit inhibisyonu gözlenir. Kangrelorun farmakokinetik/farmakodinamik etkileri, infüzyon süresi boyunca istikrarlı bir şekilde devam eder.

Dozdan bağımsız olarak, infüzyonun kesilmesini takiben, kan seviyeleri hızla azalmakta ve platelet trombosit fonksiyonu bir saat içinde normale dönmektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Kangrelorun etkililiğine ilişkin primer klinik kanıt, klopidogrel (n=5470) ile kangrelorun (n=5472) karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği randomize, çift kör bir araştırma olan CHAMPION PHOENIX çalışmasından elde edilmiş olup, söz konusu çalışmada bu ajanların her ikisi de aspirin ve fraksiyone olmayan heparin (%78), bivalirudin (%23), LMWH (%14) veya fondaparinux (%2,7) dahil olmak üzere diğer standart tedaviler ile kombinasyon halinde uygulanmıştır. Kangrelor infüzyonunun medyan süresi 129 dakika izlenmiştir. GPIIb/IIIa inhibitörlerine yalnızca kurtarıcı tedavi olarak kullanılmış olup hastaların %2.9'unda kullanılmıştır. Stabil anjina (%58), ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom (NSTEMI-ACS) (%26) veya ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI) (%16) nedeniyle PKG gereken koroner arter ateroskleroza olan hastalar dahil edilmiştir.

25.000'i aşkın PKG hastasını içeren birleştirilmiş CHAMPION popülasyonundan elde edilen veriler, güvenliliğe yönelik ilave klinik destek sağlamaktadır.

CHAMPION PHOENIX çalışmasında, kangrelor 48 saatte tüm nedenlere bağlı mortalite, miyokard infarktüsü (MI), iskemi reperfüzyon hasarı (IDR) ve stent trombozu (ST)

parametrelerini içeren primer birleşik sonlanım noktasını klopidogrelle kıyasla anlamlı ölçüde azaltmıştır (rölatif risk azalması %22; mutlak risk azalması %1,2) (Tablo 3).

Tablo 3: CHAMPION PHOENIX çalışmasında 48 saatteki trombotik olaylar (mITT popülasyonu)

n (%)	Kangrelor ve Klopidogrel			
	Kangrelor N=5470	Klopidogrel N=5469	OR (%95 GA)	p-değeri
Primer Sonlanım Noktası Ölüm/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Önemli Sekonder Sonlanım Noktası				
Stent trombozu	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Ölüm	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)

^aYüklemeye dozu ve hasta durumu için ayarlanmış olan lojistik regresyona göre primer sonlanım noktası. Sekonder sonlanım noktaları için p değerleri Ki-kare testine dayanmaktadır.

OR = olasılık oranı; GA = güven aralığı; IDR = iskemi reperfüzyon hasarı; MI = miyokard infarktüsü; mITT = modified intent to treat; ST = stent trombozu.

Kangrelor grubunda 48 saatte izlenen ölüm/MI/IDR/ST ve ST'de gözlenen anlamlı azalmalar 30 gün boyunca devam etmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: CHAMPION PHOENIX çalışmasında 30. gündeki trombotik olaylar (mITT popülasyonu)

n (%)	Kangrelor ve Klopidogrel			
	Kangrelor N=5462	Klopidogrel N=5457	OR (%95 GA)	p-değeri ^a
Primer Sonlanım Noktası Ölüm/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Önemli Sekonder Sonlanım Noktası				
Stent trombozu	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Ölüm	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

^ap-değerleri Ki-kare testine dayanmaktadır.

OR = ihtimal oranı; GA = güven aralığı; IDR = iskemi kaynaklı revaskülarizasyon; MI = miyokard infarktüsü; mITT = modifiye edilmiş tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon; ST = stent trombozu.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından, bölgeye spesifik olmayan emboli ve trombozun önlenmesinde, tanı ve/veya tedavi amaçlı perkütan vasküler prosedürlerin uygulandığı pediyatrik hastalarda trombozun tedavisi için, pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde KENGREXAL ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğu ertelenmiştir. Pediyatrik kullanıma yönelik bilgiler için Bölüm 4.2'e bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Kangrelorun biyoyararlanımı tamdır ve anında gerçekleşir. Kangrelorun dağılımı, bir intravenöz bolus dozdan sonra infüzyonun uygulanmasını takiben iki dakika içinde C_{maks} değerine ulaşarak hızlı bir şekilde gerçekleşir. Kangrelorun, 4 mikrogram/kg/dk'lık sürekli intravenöz infüzyon sırasında ortalama kararlı durum konsantrasyonu 488 ng/mL'dir.

Dağılım:

Kangrelorun dağılım hacmi 3,9 litredir. Kangrelor % 97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Kangrelor, bir nükleozid olan primer metabolitini oluşturmak üzere defosforile olarak plazmada hızlı etkisiz hale gelir. Kangrelor metabolizması organ fonksiyonundan bağımsızdır ve karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşime girmez.

Eliminasyon:

Dozdan bağımsız olarak, KENGREXAL'in yarılanma ömrü 3 ila 6 dakikadır. 2 mikrogram/kg/dk'lık bir [³H] kangrelor infüzyonu sağlıklı erkek gönüllülere intravenöz olarak uygulandıktan sonra, toplam radyoaktivitenin %93'ü elde edilmiştir. Elde edilen materyalin %58'i idrarda, geriye kalan %35'i ise muhtemelen safra yoluyla atılımı takiben feçeste bulunmuştur. İlk atılım hızla gerçekleşmiştir, böylece uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %50'si ilk 24 saat içinde, %75'i ise 48 saat sonra elde edilmiştir. Ortalama klirens yaklaşık olarak 43,2 L/kg olarak belirlenmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmama durumu:

Kangrelorun farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiş olup hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde doğrusal olduğu bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

Kangrelorun farmakokinetik özellikleri cinsiyet, yaş ya da böbrek veya karaciğer durumundan etkilenmez. Bu popülasyonlar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Kangrelor pediyatrik popülasyonda değerlendirilmemiştir (bakınız Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, mutajenite ve klastojenik potansiyelin değerlendirildiği çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir güvenlilik riski bulunmadığını göstermiştir.

Karsinojenite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Kangrelorun sıçan ve köpeklerde gözlenen primer advers etkileri üst idrar yollarında görülmüştür ve bu advers etkiler renal tübül, renal pelvis ve üreter hasarından oluşmaktadır. Anatomik değişiklikler plazmada kreatinin ve üre değerinde artış ile idrarda ise albümin ve kan hücrelerinde artış ile korelasyon göstermiştir.

Sıçanlarla yapılan bir araştırma çalışmasında idrar yollarında görülen hasar uygulamanın kesilmesini takiben geri dönüşümlü olmuştur.

Üreme toksisitesi

Kangrelor, sıçanlarda tam olmayan ossifikasyon ve kemikleşmemiş arka uzuv metatarsları insidansını arttırmakla karakterize doza bağımlı fetal gelişim geriliği oluşturmuştur. Kangrelor, tavşanlarda daha yüksek dozlarda düşük ve intrauterin kayıpla birlikte fetal gelişim geriliği insidansında artışla ilişkili olup maternal toksisiteye sekonder olabilir. Kangrelor sıçan ya da tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında malformasyonlar oluşturmamıştır.

Fertilite Bozukluğu

Kangrelor, erkek sıçanlarla yapılan fertilite çalışmasında, insanlarda önerilen PKG dozuna eşit ya da 1,8 katına kadar uygulandığında, kadın partner(ler) ile gebelik oluşturma yeteneği, sperm morfolojisi, sperm motilitesi ve fertilite üzerinde etkileri gözlenmiştir. Bu etkiler düşük dozlarda belirgin değildir ve doz uygulaması kesildikten sonra normale dönmektedir. Bu çalışmada, meni analizi 8 haftalık sürekli tedaviden sonra yapılmıştır. Kadınlarda fertilite herhangi bir dozda etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sorbitol
Sodyum hidroksit (ph ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının yapılmamış olması durumunda, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Müstahzar kullanılmadan önce 5 ml enjeksiyonluk steril su ile rekonstitüye edilmelidir/seyreltilmelidir ve IV torbaları içerisinde %5 glikoz çözeltisi ya da %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile tekrar seyreltilmelidir. Torbada ve flakonda kalan herhangi bir çözelti 24 saat sonra atılmalıdır. Suda rekonstitüye edilen/seyreltilen çözeltinin 24 saate kadar 25°C altındaki oda sıcaklığında stabil olduğu gösterilmiştir. Toz, seyreltme işleminden ve kullanımdan hemen önce sulandırılmalıdır. Buzdolabına koyulmamalı veya dondurulmamalıdır. Kullanıma hazırlama/sulandırma sonrasında mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır.

Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesindeki saklama süreleri ve koşulları ilacı uygulayacak sağlık mesleği mensubunun sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerde ve ambalajında saklayınız.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Tıbbi ürünün rekonstitüsyon ve dilüsyon sonrası saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Flurotec kaplı butil kauçuk tıpa ile kapatılmış ve alüminyum geçmeli üst mühürle mühürlenmiş 10 ml'lik cam flakonlar (Tip 1) içinde toz.

KENGREXAL 10 flakon içeren ambalajlar halinde mevcuttur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama talimatı

KENGREXAL hazırlığı için aseptik prosedürler kullanılmalıdır.

Flakon seyreltmeden ve kullanımdan hemen önce sulandırılmalıdır/rekonstitüye edilmelidir. Her 50 mg/flakona 5 mL steril enjeksiyonluk su ekleyerek rekonstitüye ediniz. Tüm materyal çözünene kadar nazikçe karıştırınız. Şiddetli çalkalamayınız. Oluşan köpüklerin dağılmasını bekleyiniz. Flakon içeriğinin tamamen çözündüğünden ve rekonstitüye edilen materyalin berrak, renksiz ila açık sarı renkte olduğundan emin olunuz.

Seyreltmeden kullanmayınız. Uygulamadan önce, rekonstitüye edilmiş her bir flakon, ilave 250 ml sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisi veya glukoz (%5) enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Bu tıbbi ürün, rekonstitüsyon sonrasında partiküler maddeler için görsel olarak incelenmelidir.

KENGREXAL vücut ağırlığına dayanan bir rejim ile ilk olarak bir intravenöz bolus ve ardından gelen intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Bolus ve infüzyon, infüzyon çözeltisi ile uygulanmalıdır.

Rekonstitüye edilmiş flakondan 5 ml çekiniz ve ilave 250 mL sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) çözeltisi veya glukoz (%5) sudaki çözeltisi ekleyerek seyreltiniz. Torbayı iyice çalkalayınız. Bu seyrelti ile en az iki saatlik doz için yeterli olan ve 200 mikrogram/ml konsantrasyonunda çözelti elde edilir. 100 kg ve üzerindeki hastalar için en az iki torbaya ihtiyaç vardır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Chiesi İlaç Ticaret A.Ş
Büyükdere Cad. No:122 Özsezen İş Merkezi C Blok Kat:3
Esentepe Şişli 34394, İstanbul
Tel: 0212 370 9100
Fax: 0212 370 9127

8. RUHSAT NUMARASI

2021/355

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.10.2021

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: