FASS

Kengrexal

MRx EF

Chiesi Pharma

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning 50 mg (Vitt till benvitt frystorkat pulver)

Trombocytaggregationshämmande medel, exkl. heparin

Aktiv substans:
Kangrelor

ATC-kod:
B01AC25

Läkemedel från Chiesi Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 16 januari 2023.

Indikationer

Kengrexal, administrerat tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är avsett för minskning av trombotiska kardiovaskulära händelser hos vuxna patienter med kranskärlssjukdom som genomgår

perkutan koronar intervention (PCI) och som inte har fått någon oral $P2Y_{12}$-hämmare före PCI-ingreppet och för vilka oral behandling med $P2Y_{12}$-hämmare inte är möjlig eller önskvärd.

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Dosering

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

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

Användning tillsammans med andra antikoagulantia
För patienter som genomgår PCI bör gängse tilläggsbehandling under ingreppet tillämpas (se Farmakodynamik).

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

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt, måttlig eller svår njurinsufficiens (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering behövs (se Farmakokinetik).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för kangrelor för barn under 18 år har ännu inte fastställts.
Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik men inga doseringsrekommendationer kan fastställas.

Administreringssätt

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

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

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Behandling med Kengrexal kan öka risken för blödning.

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

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

associerade med en förhöjd blödningsrisk. Kangrelor ska användas med försiktighet till patienter som tar läkemedel som kan öka risken för blödning.

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

Intrakraniell blödning

Behandling med Kengrexal kan öka risken för intrakraniell blödning. I pivotala studier på patienter som genomgick PCI förekom fler intrakraniella blödningar efter 30 dagar med kangrelor (0,07 %) än med klopidogrel (0,02 %), av vilka 4 blödningar med kangrelor och 1 blödning med klopidogrel var dödliga. Kangrelor är kontraindicerat till patienter med anamnes på stroke/TIA, (se Kontraindikationer och Biverkningar).

Hjärttamponad

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

Effekter på njurfunktionen

I pivotala studier på patienter som genomgick PCI har fall av akut njursvikt (0,1 %), njursvikt (0,1 %) och förhöjt serumkreatinin (0,2 %) rapporterats efter administrering av kangrelor i kliniska studier. (se Biverkningar). Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (

kreatininclearance 15-30 ml/min) rapporterades en högre frekvens av försämrad njurfunktion (3,2 %) i kangrelorgruppen jämfört med klopidogrelgruppen (1,4 %). Dessutom rapporterades en högre frekvens av måttlig blödning enligt GUSTO i kangrelorgruppen (6,7 %) jämfört med klopidogrelgruppen (1,4 %). Kangrelor ska användas med försiktighet till dessa patienter.

Överkänslighet

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

Risk för dyspné

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

Fruktosintolerans

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

Natrium

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

Interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Orala $P2Y_{12}$-medel (klopidogrel, prasugrel, ticagrelor)

När klopidogrel ges under infusion av kangrelor uppnås inte den förväntade trombocythämmande effekten av klopidogrel. Administrering av 600 mg klopidogrel omedelbart efter att man avbrutit kangrelorinfusionen ger den förväntade fulla farmakodynamiska effekten. Inget kliniskt relevant avbrott i $P2Y_{12}$-hämningen observerades i fas III-studierna när 600 mg klopidogrel administrerades omedelbart efter att man avbrutit kangrelorinfusionen.

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

Acetylsalicylsyra, heparin, nitroglycerin

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

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

I kliniska studier har kangrelor administrerats tillsammans med bivalirudin, lågmolekylärt heparin, fondaparinux och GP

IIb/IIIa-hämmare (abciximab, eptifibatid, tirofiban) utan någon uppenbar effekt på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för kangrelor.

Cytokrom P450 (CYP)

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

BCRP (breast cancer resistance protein)

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

Graviditet

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

Kengrexal rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Ingen effekt på honliga fertilitetsparametrar observerades i djurstudier av Kengrexal. En reversibel effekt på fertiliteten

observerades hos hanråttor som behandlades med Kengrexal (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

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

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
				Hematominfektion

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

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
		Hjärttamponad (perikardiell blödning)		
Blodkärl	Hematom <5 cm, blödning	Hemodynamisk instabilitet	Sårblödning, vaskulärt pseudoaneurysm	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné (ansträngningsdyspné)	Näsblod, hemoptys	Lungblödning	
Magtarmkanalen		Retroperitoneal blödning,* peritonealt hematom, gastrointestinal blödning [a]		
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos (petekier, purpura)	Hudutslag, klåda, urtikaria [f]	Angioödem	
Njurar och urinvägar		Urinvägsblödning, [e] akut njursvikt (njursvikt)		
			Bäckenblödning	

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Menorragi, penisblödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskande kärlpunktionsställe	Hematom vid kärlpunktionsstället [b]		
Undersökningar	Sänkt hematokrit, sänkt hemoglobinvärde**	Förhöjt blodkreatinin	Sänkt trombocytantal, sänkt erytrocytantal, förhöjt INR (International Normalised Ratio) [c]	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Hematom ≥5 cm		Kontusion	Periorbitalt hematom, subkutant hematom

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

[a.] Övre gastrointestinal blödning, munblödning, blödande tandkött, esofagusblödning, blödande duodenalsår, hematemes, nedre gastrointestinal blödning, rektal blödning, blödande hemorrojder, hematochezi.

[b.] Blödning vid applikationsstället, blödning eller hematom vid kateterstället, blödning eller hematom vid infusionsstället.

[c.] Onormal koagulationstid, förlängd protrombintid.

[d.] Hjärnblödning, cerebrovaskulär händelse.

[e.] Hematuri, blod i urinen, uretrablödning.

[f.] Erytem, erytematösa utslag, kliande utslag.

* Inklusive händelser med dödlig utgång.

** Transfusion var mindre vanlig, 101/12 565 (0,8 %).

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Tabell 2: Icke CABG relaterad blödning:

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

Patienter som fick någon transfusion	

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Kangrelor uppvisar hämning av aktivering och aggregation av trombocyter, enligt mätning med aggregometri (ljustransmission och impedans), patientnära analyser, såsom Verify*Now* P2Y12-testet, VASP-P och flödescytometri. Den $P2Y_{12}$-hämmande effekten sätter in snabbt efter administrering av kangrelor.

Efter administrering av en bolus på 30 mikrogram/kg följt av en infusion på 4 mikrogram/kg/min ses trombocytaggregationshämning inom två minuter. Den

farmakokinetiska/farmakodynamiska effekten (PK/PD-effekten) bibehålles på ett konsekvent sätt under hela infusionen.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

			Kangrelor vs klopidogrel	
n (%)	**Kangrelor N=5 470**	**Klopidogrel N=5 469**	**OR (95 % CI)**	**p-värde**
Primär endpoint Död/MI/IDR/ST[a]	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Huvudsaklig sekundär endpoint				
Stenttrombos	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Död	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	>0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67; 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45; 1,20)	0,217

Primär endpoint från logistisk regression justerat för laddningsdos och patientstatus. p-värdena för sekundära endpoints baserade på chitvå-test.
OR = oddskvot; CI = konfidensintervall; IDR = ischemiutlöst revaskularisering; MI = hjärtinfarkt; mITT = modifierad intent-to-treat; ST = stenttrombos.

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

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

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

[a] p-värdena baserade på chitvå-test.
OR = oddskvot; CI = konfidensintervall; IDR = ischemiutlöst revaskularisering; MI = hjärtinfarkt; mITT = modifierad intent-to-treat; ST = stenttrombos.

Pediatrisk population

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

I en prospektiv, öppen, multicenterstudie i fas 1 med en behandlingsgrupp utvärderades kangrelor i 2 dosnivåer på 0,5 respektive 0,25 mikrogram/kg/min. hos 15 nyfödda barn ≤ 28 levnadsdagar med kongenital hjärtsjukdom som kräver lindring med en systemisk-till-pulmonalartärshunt, höger kammare-till-pulmonalartärshunt eller ductus arteriosus-stent (se avsnitt Dosering). Trombocytaggregationshämning bedömdes med LTA (*light transmission aggregometry*) som svar på stimulering med 20 och 5 µM ADP. Den procentuella hämningen av maximal aggregation när kangrelorinfusion pågått i 45 minuter och antalet patienter som uppnådde >90 % av maximal trombocytaggregationshämning sammanfattas i nedanstående tabell.

	Kangrelor 0,5 mikrogram/kg/min N=8		Kangrelor 0,25 mikrogram/kg/min N=7	
LTA-metod	med ADP 20 µM	med ADP 5 µM	med ADP 20 µM	med ADP 5 µM
N	6	5	7	5
Procentuell hämning av				

maximal aggregation efter 45 minuters infusion. Genomsnitt (SD) Median (min; max)	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)
Patienter som uppnådde >90 % av maximal trombocytaggregationshämning, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

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

Speciella populationer

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

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

Prekliniska uppgifter

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

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

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

Reproduktionstoxicitet

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

Nedsatt fertilitet

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

Den honliga fertiliteten påverkades inte vid någon dos.

Innehåll

Varje injektionsflaska innehåller kangrelor tetranatrium motsvarande 50 mg kangrelor. Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 10 mg kangrelor. Efter spädning innehåller 1 ml lösning 200 mikrogram kangrelor.
Hjälpämnen med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller 52,2 mg sorbitol, mannitol, natriumhydroxid (för pH-justering).

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Kangrelor

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av kangrelor kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att kangrelor är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Kangrelor har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100)$

PEC (µg/L) = $1.37*10^{-6}$*A (100-R)

PEC = $1.37*10^{-6}$*0.1312 (100-R)
= 0,0000179744 µg/L

Where:
A = 0.1312 kg (total sold amount API cangrelor sodium in Sweden year 2021, data from IQVIA). *Reduction of A may be justified based on metabolism data.*
R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is

available. *(If R not= 0 this should be justified under the degradation section)*

P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

On the basis of the above result, since the PEC value is below 0.01 µg/L it may be assumed that the product is unlikely to represent a risk for the environment following its prescribed usage in patients.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies*

NA

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

NA

Degradation*

The potential for persistence of Kangrelor cannot be excluded, due to lack of data.

Biotic degradation

NA

Abiotic degradation

NA

Bioaccumulation

The log_{KOW} for cangrelor at environmentally relevant pH is less than 0, therefore, it is not considered to bioaccumulate in the enviroment, in accordance with REACH guidance.

Partitioning coefficient:
Log Octanol/Water Partition Coefficient (Log Kow): Log Kow values for Cangrelor tetrasodium have been determined using the shake-flask method at low pH

pH	Log_{Kow}
0	-0.43 ± 0.01
1	-0.91 ± 0.04
2	-2.22 ± 0.02

Above pH 2, the compound is highly ionized and therefore extremely hydrophilic. Thus, it is beyond the limits of quantification. At neutral pH 7, the compound exists as the tetra-anion and at this pH the log D has been estimated to be < -16. Since log D_{ow} < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation. (Ref. 2)

Excretion (metabolism)

Cangrelor is a substituted nucleotide that is rapidly inactivated by dephosphorylation to the nucleoside. Human metabolites produced and eliminated following administration of cangrelor are structurally related to the purine compounds, adenine and adenosine which are ubiquitous compounds in the environment.

References

I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_
II. ERA module from the Kengrexal MAA dossier

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

Instruktioner för beredning

Kengrexal ska beredas med en aseptisk teknik.

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

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

Läkemedlet ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar efter beredningen.

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

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

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning 50 mg
Vitt till benvitt frystorkat pulver
10 x 1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF