

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kengrexal 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cangrelor-Tetranatrium entsprechend 50 mg Cangrelor. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 10 mg Cangrelor. Nach Verdünnung enthält 1 ml Lösung 200 Mikrogramm Cangrelor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 52,2 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.
Weißes bis weißliches lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kengrexal, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht, ist indiziert für die Senkung von thrombotischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen und vor Einleitung der PCI keine oralen P2Y12-Hemmer erhielten und bei denen eine orale Therapie mit P2Y12-Hemmern nicht möglich oder wünschenswert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kengrexal ist von einem Arzt mit Erfahrung im Bereich der akuten Koronarbehandlung oder der Koronarinterventionen zu verabreichen. Es ist für den Spezialeinsatz in der Akuttherapie und im Krankenhausbereich bestimmt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Kengrexal bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen, beträgt 30 Mikrogramm/kg in Form einer intravenösen Bolusinjektion, unmittelbar gefolgt von einer intravenösen Infusion von 4 Mikrogramm/kg/Min. Die Bolusinjektion sowie die Infusion sind vor der Intervention einzuleiten und mindestens zwei Stunden oder für die Zeitspanne der Intervention fortzusetzen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Die Infusion kann nach Ermessen des Arztes für eine Zeitspanne von insgesamt vier Stunden fortgesetzt werden, siehe Abschnitt 5.1.

Die Patienten sollten auf eine orale Therapie mit P2Y12 als Dauertherapie umgestellt werden. Zur Einstellung sollte eine Anfangsdosis (*Loading dose*) einer oralen Therapie mit P2Y12 (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) unmittelbar nach Absetzen der Cangrelor-Infusion verabreicht werden. Alternativ dazu kann eine Anfangsdosis von Ticagrelor oder Prasugrel, jedoch nicht von Clopidogrel, 30 Minuten vor Ende der Infusion verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.5.

Anwendung mit anderen Antikoagulantien

Bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen, sollte eine verfahrensübliche zusätzliche Standardtherapie durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei älteren (≥ 75 Jahre) Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht, mittelgradig oder schwergradig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cangrelor bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Kengrexal ist erst nach Rekonstitution und Verdünnung für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Kengrexal ist über einen intravenösen Zugang zu verabreichen. Das Bolusvolumen sollte schnell (<1 Minute) aus dem Beutel, in dem sich die Lösung befindet, durch manuellen intravenösen Stoß oder über eine Pumpe intravenös gegeben werden. Es muss sichergestellt sein, dass das Bolusvolumen vor Beginn der PCI restlos verabreicht wird. Mit der Infusion muss unmittelbar nach der Verabreichung des Bolusvolumens begonnen werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Aktive Blutungen oder erhöhtes Risiko von Blutungen aufgrund von beeinträchtigter Hämostase und/oder irreversiblen Koagulationsstörungen oder kürzlich erfolgten großen chirurgischen Eingriffen/Traumata oder unkontrollierter schwerer Hypertonie.
- Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

Bei der Kengrexal-Therapie besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

In pivotalen Studien mit Patienten, die sich einer PCI unterziehen (GUSTO – Globale Anwendung von Strategien zur Öffnung okkludierter Arterien), traten leichte und mittelschwere Blutungen häufiger bei mit Cangrelor behandelten Patienten auf als bei Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden. Siehe Abschnitt 4.8.

Obwohl die meisten der mit der Anwendung von Cangrelor verbundenen Blutungen an der arteriellen Punktionsstelle auftreten, können Blutungen an allen Stellen auftreten. Jeder ungeklärte Blutdruck- oder Hämatokritabfall sollte zu der ernsthaften Erwägung eines Blutungsergebnisses und der Beendigung der Verabreichung von Cangrelor führen. Cangrelor ist bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, mit Vorsicht anzuwenden. Cangrelor ist bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können, mit Vorsicht anzuwenden.

Cangrelor hat eine Halbwertszeit von drei bis sechs Minuten. Die Funktion der Blutplättchen ist innerhalb von 60 Minuten nach Infusionsstopp wiederhergestellt.

Intrakranielle Blutungen

Die Kengrexal-Therapie kann das Risiko für intrakranielle Blutungen erhöhen. In pivotalen Studien mit Patienten, die sich einer PCI unterziehen, traten nach 30 Tagen mehr intrakranielle Blutungen unter Cangrelor (0,07 %) als unter Clopidogrel (0,02 %) auf. Davon verliefen 4 Blutungen mit Cangrelor und 1 Blutung mit Clopidogrel tödlich. Cangrelor ist bei Patienten mit Schlaganfall/TIA in der Anamnese kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Herzbeuteltamponade

Die Kengrexal-Therapie kann das Risiko einer Herzbeuteltamponade erhöhen. In pivotalen Studien mit Patienten, die sich einer PCI unterziehen, traten nach 30 Tagen mehr Herzbeuteltamponaden unter Cangrelor (0,12%) als unter Clopidogrel (0,02 %) auf (siehe Abschnitt 4.8).

Wirkungen auf die Nierenfunktion

In pivotalen Studien mit Patienten, die sich einer PCI unterziehen, wurden Ereignisse eines akuten Nierenversagens (0,1 %), Nierenversagens (0,1 %) und erhöhter Serumkreatininwerte (0,2 %) nach Verabreichung von Cangrelor in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15-30 ml/Min) wurde in der Cangrelor-Gruppe über eine stärkere Verschlechterung der Nierenfunktion (3,2 %) im Vergleich zu Clopidogrel (1,4 %) berichtet. Darüber hinaus wurde in der Cangrelor-Gruppe (6,7 %) über eine höhere Rate von mittelschweren Blutungen nach GUSTO im Vergleich zu Clopidogrel (1,4 %) berichtet. Cangrelor ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Überempfindlichkeit

Nach einer Therapie mit Kengrexal können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. In der Cangrelor-Gruppe (0,05 %) wurde eine höhere Rate schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen erfasst als in der Kontrollgruppe (0,007 %). Dazu zählten Fälle anaphylaktischer Reaktionen/Schock und Angioödeme (siehe Abschnitt 4.8).

Risiko einer Dyspnoe

Die Kengrexal-Therapie kann das Risiko einer Dyspnoe erhöhen. In pivotalen Studien mit Patienten, die sich einer PCI unterziehen, trat eine Dyspnoe (einschließlich Belastungsdyspnoe) bei Patienten, die sich einer Cangrelor-Therapie unterziehen, mit 1,3 % häufiger auf als unter Clopidogrel (0,4 %). Die meisten Dyspnoe-Ereignisse waren von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, und die mittlere Dauer der Dyspnoe betrug bei Patienten, die Cangrelor erhielten, zwei Stunden (siehe Abschnitt 4.8).

Fructoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält 52,2 mg Sorbitol pro Durchstechflasche. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Orale P2Y12-Wirkstoffe (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)

Wird Clopidogrel während der Infusion von Cangrelor verabreicht, wird die erwartete Hemmwirkung von Clopidogrel auf die Plättchen nicht erzielt. Die Verabreichung von 600 mg Clopidogrel unmittelbar nach der Beendigung der Cangrelor-Infusion führt im vollen Umfang zur erwarteten pharmakodynamischen Wirkung. Es wurde keine klinisch relevante Unterbrechung der P2Y12-Hemmung in Phase-III-Studien beobachtet, als 600 mg Clopidogrel unmittelbar nach dem Absetzen der Cangrelor-Infusion verabreicht wurde.

Eine pharmakodynamische Interaktionsstudie mit Cangrelor und Prasugrel lieferte den Nachweis, dass Cangrelor und Prasugrel gleichzeitig verabreicht werden können. Patienten können von Cangrelor auf Prasugrel umgestellt werden, wenn Prasugrel unmittelbar nach dem Absetzen der Cangrelor-Infusion oder bis zu einer Stunde zuvor (am besten 30 Minuten vor Ende der Cangrelor-Infusion) verabreicht wird, um die Erholung der Plättchenreaktivität einzuschränken.

Eine pharmakodynamische Interaktionsstudie wurde auch mit Cangrelor und Ticagrelor durchgeführt. Bei Cangrelor wurde keine Interaktion beobachtet. Patienten können ohne Unterbrechung der Antiplättchenwirkung von Cangrelor auf Ticagrelor umgestellt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Cangrelor bewirkt eine Hemmung der Aktivierung und Aggregation von Plättchen, wie aggregometrische Messverfahren (Lichttransmissions- und Impedanzaggregometrie), Point-of-Care-Assays (z. B. VerifyNow P2Y12-Test), VASP-P und Durchflusszytometrie zeigen.

Nach der Verabreichung einer Bolusinjektion von 30 Mikrogramm/kg, gefolgt von einer Infusion von 4 Mikrogramm/kg/Min (die PCI-Dosis), wird innerhalb von zwei Minuten eine Plättchenhemmung beobachtet. Die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Wirkung von Cangrelor bleibt über die gesamte Infusionsdauer durchgehend erhalten.

Unabhängig von der Dosis nehmen die Cangrelor-Blutspiegel nach Beendigung der Infusion schnell ab, und die Plättchenfunktion kehrt innerhalb von einer Stunde auf normale Werte zurück.

Acetylsalicylsäure, Heparin, Nitroglycerin

Bei einer Interaktionsstudie mit Aspirin, Heparin oder Nitroglycerin wurde keine pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktion mit Cangrelor beobachtet.

Bivalirudin, niedermolekulares Heparin, Fondaparinux und GP-IIb/IIIa-Inhibitoren

In klinischen Studien wurde Cangrelor in Kombination mit Bivalirudin, niedermolekularem Heparin, Fondaparinux und GP-IIb/IIIa-Inhibitoren (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) ohne offensichtliche Wirkung auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Cangrelor verabreicht.

Cytochrom P450 (CYP)

Der Cangrelor-Metabolismus ist nicht abhängig von CYPs, und CYP-Isoenzyme werden nicht von therapeutischen Konzentrationen von Cangrelor oder seinen wesentlichen Metaboliten gehemmt.

Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP)

Eine in-vitro-Hemmung von BCRP durch den Metaboliten ARC-69712XX mit klinisch relevanten Konzentrationen wurde beobachtet. Mögliche Auswirkungen auf die *in vivo* Situation wurden nicht untersucht, aber bei der Kombination von Cangrelor mit einem BCRP-Substrat ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Kengrexal bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Kengrexal während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Kengrexal in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Kengrexal haben keine Wirkung auf die weiblichen Fertilitätsparameter gezeigt. Eine reversible Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei mit Kengrexal behandelten männlichen Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kengrexal hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Cangrelor zählen leichte und mittelschwere Blutungen und Dyspnoe. Schwerwiegende Nebenwirkungen von Cangrelor bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sind schwerwiegende/lebensbedrohliche Blutungen und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die nach der Zusammenfassung kombinierter Daten aus allen CHAMPION-Studien ermittelt wurden. Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit des Auftretens und Systemorganklasse klassifiziert. Häufigkeits-Kategorien werden gemäß folgender Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Cangrelor in gepoolten CHAMPION-Studien innerhalb von 48 Stunden

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Hämatom-infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Blutungen aus Hauttumoren
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion (anaphylaktischer Schock), Überempfindlichkeitsreaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems			Intrakranielle Blutungen ^{d *}	
Augenerkrankungen			Glaskörperblutung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Blutungen aus dem Ohr
Herzerkrankungen		Herzbeuteltamponade (Perikardblutungen)		
Gefäßerkrankungen	Hämatom <5 cm, Blutungen	Hämodynamische Instabilität	Wundblutung, Pseudoaneurysma der Gefäße	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (Belastungsdyspnoe)	Epistaxis, Hämoptysie	Pulmonale Blutungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Retroperitoneale Blutungen,* Peritonealhämatom, gastrointestinale Blutungen ^a		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekchymose (Petechien, Purpura)	Ausschlag, Pruritus, Urtikaria ^f	Angioödem	

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Blutungen im Bereich der Harnwege, akutes Nierenversagen (Nierenversagen)		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Blutungen im Beckenbereich	Menstruationsblutungen, Blutungen aus dem Penis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Ausfluss aus der Blutgefäß-Punktionsstelle	Hämatom an der Blutgefäß-Punktionsstelle ^b		
Untersuchungen	Hämatokrit-Abfall, Hämoglobin-Abfall**	Kreatininwert im Blut erhöht	Blutplättchen-Abfall, Erythrozyten-Abfall, Anstieg der <i>International Normalised Ratio</i>	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hämatom ≥ 5 cm		Kontusion	Periorbitales Hämatom, subkutanes Hämatom

Die Bezeichnungen mehrerer miteinander verbundener Nebenwirkungen wurden in dieser Tabelle zusammengefasst und umfassen die wie folgt beschriebenen medizinischen Termini:

- a. Obere gastrointestinale Blutungen, Mundblutungen, Zahnfleischblutung, Ösophagusblutungen, Duodenulkus-Blutungen, Hämatemesis, untere gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen, Hämorrhoiden-Blutungen, Hämatochezie
- b. Blutung an der Applikationsstelle, Blutungen oder Hämatom an der Katheterstelle, Blutungen oder Hämatom an der Infusionsstelle
- c. Gerinnungszeit anomal, Prothrombinzeit verlängert
- d. Zerebrale Blutungen, zerebrovaskuläres Ereignis
- e. Hämaturie, Blut im Stuhl, Harnleiterblutungen
- f. Erythem, erythematöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag
- * Einschließlich von Ereignissen mit tödlicher Folge
- ** Eine Transfusion erfolgte gelegentlich: 101/12.565 (0,8 %)

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Die Blutungshäufigkeit nach der GUSTO-Skala wurde in den klinischen Studien CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM und PCI) gemessen. Für eine Analyse der nicht-Koronararterien-Bypass-Operation (CABG)-bezogenen Blutungen siehe Tabelle 2.

Bei Verabreichung während der PCI war Cangrelor verglichen mit Clopidogrel mit einer größeren Inzidenz leichter GUSTO-Blutungen verbunden. Eine weitere Analyse der leichten GUSTO-Blutungen ergab, dass ein großer Anteil der leichten Blutungsereignisse Ekchymosen, Wundsekrete und Hämatome <5 cm waren. Die Raten von Transfusionen und schwerwiegenden/lebensbedrohlichen GUSTO-Blutungen waren vergleichbar. In der gepoolten Sicherheitspopulation aus den CHAMPION-Studien war die Inzidenz der fatalen Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach Dosisgabe gering und ähnlich bei den Patienten, die Cangrelor im Vergleich zu Clopidogrel erhielten (8 [0,1 %] vs. 9 [0,1 %]).

Kein Baseline demografischer Faktor änderte das relative Blutungsrisiko bei Cangrelor.

Tabelle 2: Nicht-CABG-bezogene Blutung

GUSTO-Blutung, n (%)	Cangrelor (N = 12.565)	Clopidogrel (N = 12.542)
CHAMPION gepoolt		
Alle GUSTO-Blutungen	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Schwerwiegend/lebensbedrohlich	28 (0,2)	23 (0,2)
Mittelschwer	76 (0,6)	56 (0,4)
Leicht ^a	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Leicht ohne Ekchymose, Wundsekret und Hämatom <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Patienten mit jeder Art von Transfusion	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION-PHOENIX		
Alle GUSTO-Blutungen	178 (3,2)	107 (1,9)
Schwerwiegend/lebensbedrohlich	9 (0,2)	6 (0,1)
Mittelschwer	22 (0,4)	13 (0,2)
Leicht ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Leicht ohne Ekchymose, Wundsekret und Hämatom <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Patienten mit jeder Art von Transfusion	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: Koronarerterien-Bypass-Operation; GUSTO: Globale Anwendung von Strategien zur Öffnung von Koronarerterien

^a In der gepoolten Analyse der CHAMPION-Studie lautete die Definition einer leichten Blutung unter Zugrundelegung der GUSTO-Kriterien: eine andere Blutung, für die keine Bluttransfusion erforderlich ist oder die keine hämodynamische Gefährdung verursacht.

^b In der CHAMPION PHOENIX-Studie lautete die Definition einer leichten Blutung unter Zugrundelegung der GUSTO-Kriterien: eine andere Blutung, für die eine Intervention, jedoch keine Bluttransfusion erforderlich ist oder die keine hämodynamische Gefährdung verursacht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien erhielten gesunde Probanden die doppelte empfohlene Tagesdosis. In klinischen Studien betrug die maximale versehentliche Überdosierung das 10-fache (Bolus) oder 3,5-fache der normalerweise verabreichten Infusionsdosis, und Blutungen waren das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis.

Blutungen sind die am wahrscheinlichsten auftretenden pharmakologischen Wirkungen einer Überdosierung. Im Falle einer Blutung sind angemessene unterstützende Maßnahmen zu ergreifen, darunter möglicherweise das Absetzen des Arzneimittels, um die Plättchenfunktion auf normale Werte zurückkehren zu lassen.

Für Kengrexal gibt es kein Gegenmittel, jedoch beträgt die pharmakokinetische Halbwertszeit von Kengrexal drei bis sechs Minuten. Die Funktion der Blutplättchen ist innerhalb von 60 Minuten nach Infusionsstopp wiederhergestellt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin; ATC-Code: B01AC25.

Wirkmechanismus

Kengrexal enthält Cangrelor, einen direkten P2Y12-Plättchenrezeptorantagonisten, der Adenosindiphosphat (ADP)-induzierte Plättchenaktivierung und -aggregation *in vitro* und *ex vivo* blockiert. Cangrelor bindet selektiv und reversibel an den P2Y12-Rezeptor, um eine weitere Signalgebung und Plättchenaktivierung zu verhindern.

Pharmakodynamische Wirkungen

Cangrelor bewirkt eine Hemmung der Aktivierung und Aggregation von Plättchen, wie aggregometrische Messverfahren (Lichttransmissions- und Impedanzaggregometrie), Point-of-Care-Assays (z. B. VerifyNow P2Y12-Test), VASP-P und Durchflusszytometrie zeigen. Der Eintritt der P2Y12-Hemmung erfolgt rasch nach der Verabreichung von Cangrelor.

Nach der Verabreichung einer Bolusinjektion von 30 Mikrogramm/kg, gefolgt von einer Infusion von 4 Mikrogramm/kg/Min, wird innerhalb von zwei Minuten eine Plättchenhemmung beobachtet. Die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Wirkung von Cangrelor bleibt über die gesamte Infusionsdauer durchgehend erhalten.

Unabhängig von der Dosis nehmen die Blutwerte nach Beendigung der Infusion schnell ab, und die Plättchenfunktion kehrt innerhalb von einer Stunde auf normale Werte zurück.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Den primären klinischen Nachweis der Wirksamkeit von Cangrelor liefert CHAMPION PHOENIX, eine randomisierte, doppelblinde Studie über den Vergleich von Cangrelor ($n = 5472$) mit Clopidogrel ($n = 5470$), verabreicht in Kombination mit Aspirin und anderen Standardtherapien, u. a. unfraktioniertes Heparin (78 %), Bivalirudin (23 %), LMWH (14 %) oder Fondaparinux (2,7 %). Die mittlere Dauer der Cangrelor-Infusion betrug 129 Minuten. GP-IIb/IIIa-Inhibitoren wurden ausschließlich als Notfallbehandlung zugelassen und bei 2,9 % der Patienten angewendet. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit koronarer Atherosklerose, bei denen eine PCI aufgrund einer stabilen Angina pectoris (58 %), eines akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung (NSTE-ACS) (26 %) oder eines ST-Streckenhebungsmyokardinfarkts (STEMI) (16 %) erforderlich war.

Daten aus der gepoolten CHAMPION-Population mit über 25.000 PCI-Patienten sorgen für eine zusätzliche klinische Sicherheit.

In der CHAMPION PHOENIX-Studie reduzierte Cangrelor den primären kombinierten Endpunkt der Gesamtsterblichkeit, MI, IDR und ST signifikant (relative Risikoreduktion 22 %; absolute Risikoreduktion 1,2 %) verglichen mit Clopidogrel nach 48 Stunden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Thrombotische Ereignisse nach 48 Stunden in der CHAMPION PHOENIX-Studie (mITT-Population)

		Cangrelor vs. Clopidogrel		
n (%)	Cangrelor N = 5.470	Clopidogrel N = 5.469	OR (95 % KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt Tod/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
Wesentliche sekundäre Endpunkte				
Stentthrombose	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Tod	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	>0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67; 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45; 1,20)	0,217

^a Primärer Endpunkt von der logistischen Regression, angepasst je nach Anfangsdosis (*Loading-Dosis*) und Patientenstatus. P-Werte für sekundäre Endpunkte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests. OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; IDR = ischämiebedingte Revaskularisation; MI = Myokardinfarkt; mITT = modifizierte Intent-to-Treat-Population; ST = Stentthrombose.

Die signifikant verringerte Inzidenz von Todesfällen/MI/IDR/ST und ST in der Cangrelor-Gruppe nach 48 Stunden blieb nach 30 Tagen erhalten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Thrombotische Ereignisse nach 30 Tagen in der CHAMPION PHOENIX-Studie (mITT-Population)

		Cangrelor vs. Clopidogrel		
n (%)	Cangrelor N = 5.462	Clopidogrel N = 5.457	OR (95 % KI)	p-Wert ^a
Primärer Endpunkt Tod/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
Wesentliche sekundäre Endpunkte				
Stentthrombose	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Tod	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-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests. OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; IDR = ischämiebedingte Revaskularisation; MI = Myokardinfarkt; mITT = modifizierte Intent-to-Treat-Population; ST = Stentthrombose.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kengrexal eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prävention von nicht-stellenspezifischer Embolie und Thrombose zur Behandlung von Thrombose bei pädiatrischen Patienten, die sich diagnostischen und/oder therapeutischen perkutanen vaskulären Verfahren unterziehen, gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Cangrelor wurde im Rahmen einer prospektiven, unverblindeten, einarmigen, multizentrischen Phase-I-Studie in 2 Dosisstufen (0,5 und 0,25 Mikrogramm/kg/min) bei 15 Neugeborenen (Lebensalter ≤ 28 Tage) mit angeborener Herzkrankung untersucht, die eine Linderung mit einem systemischen Shunt zur Pulmonalarterie, einem Shunt vom rechten Ventrikel zur Pulmonalarterie oder

eine Stentimplantation in den Ductus arteriosus benötigten (siehe Abschnitt 4.2). Die Thrombozytenaggregationshemmung wurde mittels Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) als Reaktion auf eine Stimulation mit 20 und 5 µM ADP beurteilt. Die prozentuale Hemmung der maximalen Aggregation 45 Minuten nach Start der Infusion von Cangrelor sowie die Anzahl der Patienten, die >90 % der maximalen Thrombozytenaggregationshemmung erreichten, sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst.

	Cangrelor 0,5 µg/kg/min N = 8		Cangrelor 0,25 µg/kg/min N = 7	
LTA-Methode	mit ADP 20 µM	mit ADP 5 µM	mit ADP 20 µM	mit ADP 5 µM
N	6	5	7	5
% Hemmung der maximalen Aggregation 45 Minuten nach Start der Infusion, Mittelwert (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)
Patienten, die >90 % der maximalen Thrombozytenaggregationshemmung erreichten, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Cangrelor ist vollständig und schnell. Cangrelor wird rasch verteilt mit Erreichen von C_{max} innerhalb von zwei Minuten nach Verabreichung einer intravenösen Bolusinjektion, gefolgt von einer Infusion. Die mittlere Steady State-Konzentration von Cangrelor im Verlauf einer konstanten intravenösen Infusion von 4 Mikrogramm/kg/Min beträgt 488 ng/ml.

Verteilung

Cangrelor hat ein Verteilungsvolumen von 3,9 l. Cangrelor ist zu 97-98 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Cangrelor wird im Blutplasma schnell durch Dephosphorylierung deaktiviert und bildet seinen primären Metaboliten – ein Nukleosid. Der Cangrelor-Metabolismus findet unabhängig von der Organfunktion statt und beeinflusst nicht die Wirkung anderer von Leberenzymen verstoffwechselten Arzneimittel.

Elimination

Die Halbwertszeit von Kengrexal beträgt unabhängig von der Dosis drei bis sechs Minuten. Nach intravenöser Verabreichung einer 2 Mikrogramm/kg/Min Infusion von [³H] Cangrelor an gesunde männliche Probanden wurden 93% der Radioaktivität wiedergefunden. 58 % des wiedergefundenen Materials befanden sich im Urin, die übrigen 35 % im Stuhl, vermutlich nach Gallenausscheidung. Die erste Ausscheidung erfolgte schnell, sodass ca. 50 % der verabreichten Radioaktivität in den ersten 24 Stunden und 75 % nach 48 Stunden wiedergefunden wurden. Die mittlere Clearance betrug ca. 43,2 l/kg.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cangrelor wurden untersucht und ergaben eine Linearität bei Patienten und gesunden Probanden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Spezielle Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cangrelor werden durch Geschlecht, Alter oder Nieren- oder Leberfunktion nicht beeinflusst. Eine Dosisanpassung für diese Populationen ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Cangrelor-Infusion wurde bei neugeborenen Patienten (Alter von der Geburt bis 28 Tage) in Dosisstufen von 0,25 und 0,5 Mikrogramm/kg/min untersucht. Die maximalen Konzentrationen betrugen 19 ng/ml bzw. 60 ng/ml und wurden ca. 45 Minuten nach Beginn der Infusion beobachtet. Bei Neugeborenen wird Cangrelor rasch zu seinem primären Metaboliten AR-C69712XX verstoffwechselt. 5 bis 10 Minuten nach der Infusion wurden sehr geringe oder nicht nachweisbare Konzentrationen von Cangrelor und relativ hohe Konzentrationen des primären Metaboliten festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität und klastogenem Potential, zeigen keine besonderen Sicherheitsbedenken für den Menschen.

Studien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

Die primären unerwünschten Ereignisse von Cangrelor bei Ratten und Hunden traten in den oberen Harnwegen auf und bezogen sich auf Verletzungen der Nierenkanälchen, des Nierenbeckens und des Ureters. Anatomische Veränderungen gingen mit erhöhten Plasmaspiegeln von Kreatinin und Harnsäure sowie vermehrtem Albumin und vermehrten Blutzellen im Urin einher. Verletzungen der Harnwege waren nach Beendigung der Dosisgabe in einer Untersuchungsstudie an Ratten reversibel.

Reproduktionstoxizität

Cangrelor führte zu einer dosisbezogenen fetalen Wachstumsretardierung, die durch eine erhöhte Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation und nicht-ossifizierte Metatarsalknochen der unteren Gliedmaßen bei Ratten gekennzeichnet ist. Bei Kaninchen war Cangrelor mit einer erhöhten Inzidenz von Fehlgeburten und Fällen von intrauterinem Fruchttod sowie mit einer fetalen Wachstumsretardierung bei höherer Dosierung, die eine sekundäre Folge der maternalen Toxizität sein kann, verbunden. Cangrelor hat in Reproduktionsstudien an Ratten oder Kaninchen keine Fehlbildungen gezeigt.

Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit

Bei der Fertilitätsstudie bei männlichen Ratten wurden Wirkungen auf Fertilität, Zeugungs- und Empfängnisfähigkeit mit weiblichen Partnern, Spermienmorphologie und -motilität beobachtet, wenn Cangrelor mit einer für den Menschen vergleichbaren Dosis, die dem 1,8-Fachen der empfohlenen PCI-Dosis entspricht, verabreicht wird. Diese Wirkungen waren bei der niedrigeren Dosierung nicht sichtbar und nach Beendigung der Dosisgabe reversibel. Im Rahmen dieser Studie wurde nach 8 Wochen kontinuierlicher Behandlung eine Spermienanalyse durchgeführt.

Die weibliche Fertilität war bei keiner Dosis beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)

Sorbitol (Ph.Eur.)

Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Pulver soll erst unmittelbar vor der Verdünnung und Anwendung rekonstituiert werden. Nicht im Kühlschrank lagern.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der gebrauchsfertigen Aufbewahrung vor Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in 10 ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Flurotec beschichteten Butylgummistopfen und versiegelt mit einem gebördelten Aluminiumsiegel.

Kengrexal ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung

Bei der Zubereitung von Kengrexal sind aseptische Techniken zu verwenden.

Das Pulver in der Durchstechflasche unverzüglich vor Verdünnung und Verwendung rekonstituieren. Jede 50 mg/Durchstechflasche durch Hinzufügen von 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren. Die entstandene Lösung vorsichtig schütteln, bis alles gelöst ist. Nicht zu kräftig schütteln. Schaum absetzen lassen. Sicherstellen, dass sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig aufgelöst hat; das rekonstituierte Material ist eine transparente, farblose bis blassgelbe Lösung.

Nicht unverdünnt verwenden. Vor der Verabreichung müssen 5 ml rekonstituierte Lösung aus der jeweiligen Durchstechflasche aufgezogen und mit 250 ml 9mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder mit Glucose-Injektionslösung (5 %) weiter verdünnt werden. Den Beutelinhalt gründlich mischen.

Das Arzneimittel ist nach der Rekonstitution einer Sichtprüfung auf Partikel zu unterziehen.

Kengrexal wird als gewichtsbasiertes Regime mit einer initialen intravenösen Bolusinjektion, gefolgt von einer intravenösen Infusion verabreicht. Die Bolusinjektion und die Infusion sind aus der Infusionslösung zu verabreichen.

Diese Lösung ergibt eine Konzentration von 200 Mikrogramm/ml, die je nach Bedarf für eine Dosierungsdauer von mindestens zwei Stunden ausreichen sollte. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und mehr werden mindestens zwei Beutel benötigt.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/994/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. März 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company
45 Mespil Road,
Dublin 4, D04 W2F1,
IRLAND

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
via San Leonardo, 96
43122 Parma,
ITALIEN

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kengrexal 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung
Cangrelor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Cangrelor-Tetranatrium entsprechend 50 mg Cangrelor.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml 10 mg Cangrelor.
Nach Verdünnung enthält 1 ml 200 Mikrogramm Cangrelor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.)
Sorbitol (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Das Pulver soll erst unmittelbar vor der Verdünnung und Anwendung rekonstituiert werden.
Nicht im Kühlschrank lagern. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der gebrauchsfertigen Aufbewahrung vor Anwendung verantwortlich.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/994/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Kengrexal 50 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Cangrelor
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kengrexal 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung Cangrelor

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kengrexal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kengrexal beachten?
3. Wie ist Kengrexal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kengrexal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kengrexal und wofür wird es angewendet?

Kengrexal ist ein Antithrombotikum, das den Wirkstoff Cangrelor enthält.

Blutplättchen sind sehr kleine Zellen im Blut, die sich zu einem Blutpfropf zusammenklumpen und zur Blutgerinnung beitragen können. Gelegentlich können sich Gerinnsel in einem beschädigten Blutgefäß wie in einer Arterie im Herzen bilden, was sehr gefährlich sein kann, da das Blutgerinnsel die Blutzufuhr unterbindet (thrombotisches Ereignis) und zu einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt) führen kann.

Kengrexal verringert die Verklumpung von Blutplättchen und somit die Gefahr der Bildung von Blutgerinnseln.

Ihr Arzt hat Ihnen Kengrexal verordnet, weil die Blutgefäße in Ihrem Herzen blockiert sind (koronare Herzkrankheit) und ein Eingriff (namens perkutane Koronarintervention – PCI) zur Beseitigung der Blockierung erforderlich ist. Bei diesem Eingriff wird Ihnen möglicherweise ein Stent (eine Gefäßstütze) in Ihr Blutgefäß eingesetzt, um es aufzuweiten. Mit der Anwendung von Kengrexal wird das Risiko gesenkt, dass dieses Verfahren Blutgerinnsel verursacht und die Blutgefäße erneut blockiert.

Kengrexal darf nur bei Erwachsenen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kengrexal beachten?

Kengrexal darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegen Cangrelor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie eine Erkrankung haben, die Blutungen verursacht wie Magen- oder Darmblutungen, oder die Sie anfälliger für unkontrollierte Blutungen (beeinträchtigte Hämostase und/oder irreversible Koagulationsstörungen) macht.
- Wenn Sie sich kürzlich einer größeren Operation unterzogen oder irgendeine Form schwerwiegender Unfälle wie Knochenfrakturen oder Verkehrsunfälle erlitten haben.
- Wenn Sie an unkontrolliertem, starkem Bluthochdruck leiden.

- Wenn Sie früher bereits einen Schlaganfall oder einen „Mini-Schlaganfall“ (auch transitorische ischämische Attacke (TIA) genannt), hervorgerufen durch die kurzzeitige Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn, hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kengrexal anwenden, wenn:

- bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt oder Sie glauben, dass dieses erhöht ist. Wenn Sie beispielsweise eine Krankheit haben, die sich auf die Blutgerinnung auswirkt, oder aufgrund einer anderen Krankheit, bei der ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie z. B. schwere, kürzlich erlittene Verletzungen, eine kürzlich vorgenommene Operation, bereits erlittene Schlaganfälle oder eine transitorische ischämische Attacke oder kürzlich aufgetretene Magen- oder Darmblutungen.
- Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist oder Sie dialysepflichtig sind.
- Sie bereits eine allergische Reaktion auf Kengrexal oder einen seiner Inhaltsstoffe hatten.
- Sie an Atembeschwerden wie Asthma leiden.
- Sie von Ihrem Arzt erfahren haben, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Kinder und Jugendliche

Kengrexal ist nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren.

Anwendung von Kengrexal zusammen mit anderen Arzneimitteln

Während Ihrer Behandlung mit Kengrexal erhalten Sie möglicherweise Acetylsalicylsäure (ASS) oder vor oder nach Ihrer Kengrexal-Behandlung eine andere Art Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Clopidogrel).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel, die das Risiko von Nebenwirkungen wie Blutungen erhöhen können, z. B. Blutverdünner (Antikoagulantien, z. B. Warfarin), einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Die Anwendung von Kengrexal während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Kengrexal lässt schnell nach, daher ist es unwahrscheinlich, dass Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Kengrexal enthält Natrium und Sorbitol

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kengrexal anzuwenden?

Ihre Kengrexal-Behandlung wird von einem Arzt überwacht, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen hat. Ihr Arzt entscheidet, wie viel Kengrexal Sie erhalten, und bereitet das Arzneimittel entsprechend zu.

Kengrexal wird in eine Vene injiziert, gefolgt von einer Infusion (Tropf). Die Dosierung hängt von Ihrem Körpergewicht ab.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- Eine Injektion von 30 Mikrogramm pro kg Körpergewicht, unmittelbar gefolgt von
- Einer Infusion (Tropf) von 4 Mikrogramm pro kg Körpergewicht pro Minute über eine Dauer von mindestens 2 Stunden. Ihr Arzt entscheidet, ob Sie über einen längeren Zeitraum hinweg behandelt werden müssen.

Wenn Sie eine größere Menge Kengrexal angewendet haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal gegeben. Über die Art der Behandlung, einschließlich der Behandlungsdauer und der Überwachung von Nebenwirkungen entscheidet Ihr Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Nebenwirkungen auftreten müssen sie evtl. medizinisch behandelt werden.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt **unverzüglich**, wenn folgende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

- Blutungen an irgendwelchen Körperstellen. Blutungen sind häufige Nebenwirkungen der Kengrexal-Behandlung (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Blutungen können schwerwiegend sein, und Fälle mit tödlicher Folge wurden berichtet.
- Allergische Reaktionen (Ausschlag, Juckreiz, Rachenenge-/schwellung, Anschwellen von Zunge oder Lippen, Atembeschwerden). Allergische Reaktionen sind seltene Nebenwirkungen der Kengrexal-Behandlung (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), können jedoch schwerwiegend sein.

Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Leichte Blutergüsse können überall am Körper auftreten (darunter kleine rote Blutergüsse auf der Haut oder an der Injektionsstelle unter der Haut, die Schwellungen verursachen),
- Dyspnoe (Atemnot),
- Blutungen, die zu einem verminderten Blutvolumen oder einer verminderten Zahl roter Blutkörperchen führen,
- Sekretaustritt aus den Injektions- oder Katheterstellen.

Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutungen, die zu einer Flüssigkeitsansammlung am Herzen führen, Blut im Brustraum oder Blutungen der Nase, des Magen-Darm-Trakts, im Bauch oder im Urin oder aus den Injektions- oder Katheterstellen,
- erhöhte Kreatininwerte im Blut (laut Bluttest), die auf eine verminderte Nierenfunktion hindeuten,
- Blutdruckschwankungen,
- Hauthausschläge, Juckreiz, Nesselsucht,
- Blutergüsse an der Einstichstelle ins Blutgefäß.

Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Blutungen, die zu einer niedrigen Blutplättchenzahl oder Anämie führen,
- Blutungen im Auge, Gehirn (einschließlich Schlaganfall), Becken und in der Lunge,
- Blutungen aus Wunden,

- ballonartige Aussackung einer Arterie oder der Herzwand, von der jeweils nur ein Teil der Wandschichten betroffen ist,
- schwere allergische Reaktionen,
- beeinträchtigte Blutgerinnung,
- Blutergüsse,
- Schwellungen im Gesicht.

Sehr seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Blutungen unter der Haut oder im Augenbereich,
- Infektion der Blutungsstellen,
- schwere Menstruationsblutungen,
- Blutaustritt aus dem Penis, Ohr oder bereits vorhandene Hauttumoren.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kengrexal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Rekonstituierte Lösung: Das Pulver in der Durchstechflasche unverzüglich vor Verdünnung und Verwendung rekonstituieren. Nicht im Kühlschrank lagern.

Verdünnte Lösung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der gebrauchsfertigen Aufbewahrung vor Anwendung verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kengrexal enthält

Der Wirkstoff ist Cangrelor. Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Cangrelor. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 10 mg Cangrelor, und nach Verdünnung enthält 1 ml Lösung 200 Mikrogramm Cangrelor.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.), Sorbitol (Ph.Eur.) und Natriumhydroxid zur pH-Anpassung.

Wie Kengrexal aussieht und Inhalt der Packung

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in einer Glasflasche. Kengrexal ist ein weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Pulver.

Kengrexal ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italien

Hersteller

Diapharm GmbH & CO. KG

Am Mittelhafen 56

48155 Münster

Deutschland

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

45 Mesnil Road,

Dublin 4, D04 W2F1,

Irland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

via San Leonardo, 96

43122 Parma,

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Ferrer Benelux B.V.

Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: +420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland

Ferrer Deutschland GmbH

Tel: +49 (0) 2407 502311-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Ferrer Farma, S.A.

Tel: +34 93 600 3700

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Ferrer Benelux B.V.

Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: +36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Ferrer Benelux B.V.

Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

Ferrer Internacional, S.A.

Tel.: +48 518 630 955

France
Bioprojet Pharma
+33 (0)1 47 03 66 33

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Kύπρος
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Portugal
Ferrer Portugal, S.A.
Tel: +351 214449600

România
Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija
Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Kengrexal ist von einem Arzt mit Erfahrung im Bereich der akuten Koronarbehandlung oder der Koronarinterventionen zu verabreichen. Es ist für den Spezialeinsatz in der Akuttherapie und im Krankenhausbereich bestimmt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Kengrexal bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen, beträgt 30 Mikrogramm/kg in Form einer intravenösen Bolusinjektion, unmittelbar gefolgt von einer intravenösen Infusion von 4 Mikrogramm/kg/Min. Die Bolusinjektion sowie die Infusion sind vor dem Verfahren einzuleiten und mindestens zwei Stunden oder für die Zeidauer des Verfahrens fortzusetzen, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Die Infusion kann nach Ermessen des Arztes für eine Zeidauer von insgesamt vier Stunden fortgesetzt werden, siehe Abschnitt 5.1.

Die Patienten sollten auf eine orale Therapie mit P2Y12 als Dauertherapie eingestellt werden. Zur Einstellung eine Anfangsdosis (*Loading-Dosis*) oraler Therapie mit P2Y12 (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) unmittelbar nach Absetzen der Cangrelor-Infusion verabreichen. Alternativ dazu kann

eine Anfangsdosis von Ticagrelor oder Prasugrel, jedoch nicht von Clopidogrel, 30 Minuten vor Ende der Infusion verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.5.

Clopidogrel: Verabreichung einer 600 mg Anfangsdosis (*Loading-Dosis*) unmittelbar nach dem Absetzen der Kengrexal-Infusion

Ticagrelor: Verabreichung einer 180 mg Anfangsdosis (*Loading-Dosis*) während oder unmittelbar nach dem Absetzen der Kengrexal-Infusion oder am besten während der Infusion

Prasugrel: Verabreichung einer 60 mg Anfangsdosis (*Loading-Dosis*) unmittelbar nach dem Absetzen der Kengrexal-Infusion oder am besten 30 Minuten vor Ende der Infusion

Zubereitung

Die Zubereitung von Kengrexal muss mittels einer aseptischen Technik erfolgen.

Das Pulver in der Durchstechflasche unverzüglich vor Verdünnung und Verwendung rekonstituieren. Jede 50 mg/Durchstechflasche durch Hinzufügen von 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren. Die entstandene Lösung vorsichtig schütteln, bis alles gelöst ist. Nicht zu kräftig schütteln. Schaum absetzen lassen. Stellen Sie sicher, dass sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig aufgelöst hat und aus dem rekonstituierten Material eine transparente, farblose bis blassgelbe Lösung geworden ist.

Verwenden Sie es nicht unverdünnt. Vor der Verabreichung müssen 5 ml rekonstituierte Lösung aus der jeweiligen Durchstechflasche aufgezogen und mit 250 ml 9mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung oder mit Glucose-Injektionslösung (5 %) weiter verdünnt werden. Mischen Sie den Beutelinhalt gründlich.

Das Arzneimittel ist nach der Rekonstitution einer Sichtprüfung auf Partikel zu unterziehen.

Kengrexal wird als gewichtsbasiertes Regime mit einer initialen intravenösen Bolusinjektion, gefolgt von einer intravenösen Infusion verabreicht. Die Bolusinjektion und die Infusion sind aus der Infusionslösung zu verabreichen.

Diese Lösung ergibt eine Konzentration von 200 Mikrogramm/ml, die je nach Bedarf für eine Dosierungsdauer von mindestens zwei Stunden ausreichen sollte. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und mehr werden mindestens zwei Beutel benötigt.