

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kengrexal 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat cangrelor-tetranatrium overeenkomend met 50 mg cangrelor. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 10 mg cangrelor. Na verdunning bevat 1 ml oplossing 200 microgram cangrelor.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 52,2 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kengrexal, gelijktijdig toegediend met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor het verminderen van trombotische cardiovasculaire incidenten bij volwassen patiënten met aandoening van de coronaire vaten die percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan die voorafgaand aan de PCI-procedure geen orale P2Y12-remmer hebben ontvangen en bij wie orale therapie met P2Y12-remmers niet uitvoerbaar of wenselijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kengrexal dient te worden toegediend door een arts met ervaring in hetzij acute coronaire zorg of in coronaire interventieprocedures en is bedoeld voor gespecialiseerd gebruik in een acute en ziekenhuis-setting.

Dosering

De aanbevolen dosis Kengrexal voor patiënten die PCI ondergaan is 30 microgram/kg als intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door 4 microgram/kg/min als intraveneuze infusie. De bolus en infusie dienen voorafgaand aan de procedure te worden gestart en gedurende ten minste twee uur of voor de duur van de procedure, welke van de twee het langst is, te worden voortgezet. De infusie kan, naar inzicht van de arts, worden voortgezet gedurende een totale duur van vier uur, zie rubriek 5.1.

Voor chronische behandeling dienen patiënten te worden overgeschakeld op orale P2Y12-therapie. Voor de overschakeling dient onmiddellijk na het stoppen met de cangrelorinfusie een laaddosis van orale P2Y12-therapie (clopidogrel, ticagrelor of prasugrel) te worden toegediend. Als alternatief kan tot maximaal 30 minuten vóór het einde van de infusie een laaddosis van ticagrelor of prasugrel, maar niet van clopidogrel, worden toegediend, zie rubriek 4.5.

Gebruik met andere anticoagulantia

Bij patiënten die PCI ondergaan dient standaard procedurele adjuvante therapie te worden geïmplementeerd (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) is er geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cangrelor bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Kengrexal is, uitsluitend na reconstitutie en verdunning, bedoeld voor intraveneus gebruik.

Kengrexal dient via een intraveneuze lijn te worden toegediend. Het bolusvolume dient snel (< 1 minuut) vanuit de zak met de verdunde oplossing via handmatige intraveneuze push of pomp te worden toegediend. Zorg ervoor dat de bolus volledig is toegediend alvorens te starten met PCI. Start de infusie onmiddellijk na toediening van de bolus.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Actieve bloeding of een verhoogd risico op bloeding, als gevolg van gestoorde hemostase en/of irreversibele coagulatiestoornissen of als gevolg van een recente zware chirurgische ingreep of recent zwaar trauma of ongecontroleerde ernstige hypertensie.
- Elke voorgeschiedenis van een beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van bloeding

Behandeling met Kengrexal kan het risico op bloeding verhogen.

In centrale onderzoeken die werden uitgevoerd bij patiënten die PCI ondergingen, GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries* - mondiaal gebruik van strategieën voor het openen van geoccludeerde arteriën), deden matige en lichte bloedingsincidenten zich vaker voor bij patiënten die werden behandeld met cangrelor dan bij patiënten die werden behandeld met clopidogrel, zie rubriek 4.8.

Hoewel de meeste bloedingen in verband met het gebruik van cangrelor op de plek van de arteriële punctie optreden, kan hemorragie op elke plek optreden. Elke onverklaarbare daling in bloeddruk of hematocriet dient te leiden tot de ernstige overweging van een hemorragische gebeurtenis en het stoppen met toediening van cangrelor. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cangrelor bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cangrelor bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het risico op bloeding kunnen verhogen.

Cangrelor heeft een halfwaardetijd van drie tot zes minuten. De bloedplaatjesfunctie is binnen 60 minuten na het stoppen met de infusie hersteld.

Intracraniale hemorrhagie

Behandeling met Kengrexal kan het risico op intracraniale hemorrhagie verhogen. In centrale onderzoeken die werden uitgevoerd bij patiënten die PCI ondergingen, deden zich meer intracraniale bloedingen voor op 30 dagen met cangrelor (0,07%) dan met clopidogrel (0,02%) waarvan 4 bloedingen met cangrelor en 1 bloeding met clopidogrel fataal waren. Cangrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongeacht welke voorgeschiedenis van beroerte/TIA (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Harttamponnade

Behandeling met Kengrexal kan het risico op harttamponnade verhogen. In centrale onderzoeken die werden uitgevoerd bij patiënten die PCI ondergingen, deden zich meer harttamponnades voor op 30 dagen met cangrelor (0,12%) dan met clopidogrel (0,02%) (zie rubriek 4.8).

Effecten op de nierfunctie

In centrale onderzoeken die werden uitgevoerd bij patiënten die PCI ondergingen, werden incidenten van acuut nierfalen (0,1%), nierfalen (0,1%) en verhoogd serumcreatinine (0,2%) gerapporteerd die zich voordeden na toediening van cangrelor tijdens klinische trials (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-30 ml/min) werd een hoger percentage van verslechtering van de nierfunctie (3,2%) gerapporteerd in de cangrelorgroep in vergelijking met clopidogrel (1,4%). Bovendien werd een hoger percentage van GUSTO matige bloeding gerapporteerd in de cangrelorgroep (6,7%) in vergelijking met clopidogrel (1,4%). Bij deze patiënten dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van cangrelor.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties kunnen zich voordoen na behandeling met Kengrexal. Een hoger percentage van ernstige gevallen van overgevoeligheid werd geregistreerd met cangrelor (0,05%) dan met controlemedicatie (0,007%). Deze omvatten gevallen van anafylactische reacties/shock en angio-oedeem, (zie rubriek 4.8).

Risico op dyspneu

Behandeling met Kengrexal kan het risico op dyspneu verhogen. In centrale onderzoeken die zijn uitgevoerd bij patiënten die PCI ondergingen trad dyspneu (inclusief exertionele dyspneu) vaker op bij patiënten die werden behandeld met cangrelor (1,3%) dan met clopidogrel (0,4%). De meeste incidenten met dyspneu waren licht of matig in ernst en de mediane duur van dyspneu was twee uur bij patiënten die cangrelor ontvingen (zie rubriek 4.8).

Fructose-intolerantie

Dit geneesmiddel bevat 52,2 mg sorbitol per injectieflacon. Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Orale P2Y12-middelen (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)

Wanneer clopidogrel tijdens infusie met cangrelor wordt toegediend, wordt het verwachte remmende effect van clopidogrel op bloedplaatjes niet bereikt. Toediening van 600 mg clopidogrel onmiddellijk na de stopzetting van de cangrelorinfusie resulteert in het verwachte volledige farmacodynamische effect. In fase III-onderzoeken werd geen klinisch relevante onderbreking van P2Y12-remming waargenomen wanneer 600 mg clopidogrel onmiddellijk na het stoppen met de cangrelorinfusie werd toegediend.

Er is een farmacodynamisch interactie-onderzoek met cangrelor en prasugrel uitgevoerd, dat aantoonde dat cangrelor en prasugrel gelijktijdig kunnen worden toegediend. Patiënten kunnen van cangrelor worden overgeschakeld op prasugrel wanneer prasugrel onmiddellijk na het stoppen met de cangrelorinfusie of maximaal 1 uur daarvoor, in het optimale geval 30 minuten vóór het einde van de cangrelorinfusie, wordt toegediend om herstel van bloedplaatjesreactiviteit te beperken.

Er is ook een farmacodynamisch interactie-onderzoek met cangrelor en ticagrelor uitgevoerd. Er werd geen interactie op cangrelor waargenomen. Patiënten kunnen van cangrelor op ticagrelor worden overgeschakeld zonder onderbreking van het antibloedplaatjeseffect.

Farmacodynamische effecten

Cangrelor vertoont remming van activering en aggregatie van bloedplaatjes zoals aangetoond door middel van aggregometrie (lichttransmissie en impedantie), 'point-of-care'-tests, zoals de VerifyNow P2Y12-test, VASP-P en flowcytometrie.

Na de toediening van een bolus van 30 microgram/kg gevolgd door een infusie van 4 microgram/kg/min (de PCI-dosis) wordt remming van bloedplaatjes binnen twee minuten waargenomen. Het farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) effect van cangrelor wordt voor de duur van de infusie constant gehouden.

Ongeacht de dosis dalen, na stopzetting van de infusie, de cangrelorbloedspiegels snel en keert de bloedplaatjesfunctie binnen één uur snel terug naar normaal.

Acetylsalicylzuur, heparine, nitroglycerine

In een interactie-onderzoek met aspirine, heparine of nitroglycerine werd geen farmacokinetische of farmacodynamische interactie met cangrelor waargenomen.

Bivalirudine, heparine met laag moleculair gewicht, fondaparinux en GP IIb/IIIa-remmers

In klinische onderzoeken is cangrelor gelijktijdig toegediend met bivalirudine, heparine met laag moleculair gewicht, fondaparinux en GP IIb/IIIa-remmers (abciximab, eptifibatide, tirofiban) zonder schijnbaar effect op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van cangrelor.

Cytochroom-P450-enzym (CYP)

Metabolisme van cangrelor is niet afhankelijk van CYP's en CYP-iso-enzymen worden niet geremd door de therapeutische concentraties van cangrelor of de belangrijkste metabolieten ervan.

Borstkankerresistentie-eiwit (BCRP)

Remming van BCRP door de metaboliet ARC-69712XX in klinisch relevante concentraties is *in vitro* waargenomen. Mogelijke implicaties voor de situatie *in vivo* zijn niet onderzocht, maar men dient voorzichtig te zijn wanneer cangrelor gecombineerd moet worden met een BCRP-substraat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Kengrexal bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Kengrexal wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Kengrexal in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Bij dieronderzoek met Kengrexal werd geen effect op vrouwelijke vruchtbaarheidsparameters waargenomen. Er werd een reversibel effect op vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke ratten die werden behandeld met Kengrexal (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kengrexal heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst optredende bijwerkingen met cangrelor omvatten lichte en matige bloeding en dyspneu. Ernstige bijwerkingen in verband met cangrelor bij patiënten met aandoening van de coronaire vaten omvatten ernstige/levensbedreigende bloeding en overgevoeligheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft bijwerkingen weer die zijn geïdentificeerd op basis van een pooling van gecombineerde gegevens uit alle CHAMPION-onderzoeken. Bijwerkingen worden geklasseerd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiecategorieën worden gedefinieerd in overeenstemming met de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen voor cangrelor in gepoolde CHAMPION-onderzoeken binnen 48 uur

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen				Hematoom infectie
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Huidneoplasme bloeding
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie, trombocytopenie	

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuun-systeem-aandoeningen			Anafylactische reactie (anafylactische shock), overgevoeligheid	
Zenuwstelsel-aandoeningen			Hemorragie intracraniaal ^{d*}	
Oog-aandoeningen			Ooghemorragie	
Evenwichts-orgaan-en oor-aandoeningen				Oorhemorragie
Hart-aandoeningen		Harttamponnade (pericardiale hemorragie)		
Bloedvat-aandoeningen	Hematoom <5 cm, hemorragie	Hemodynamische instabiliteit	Wondhemorragie, vasculair pseudoaneurysma	
Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu (exertionele dyspneu)	Epistaxis, hemoptyse	Pulmonale hemorragie	
Maag-darmstelsel-aandoeningen		Retroperitoneale hemorragie,* peritoneaal hematoom, gastro-intestinale hemorragie ^a		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Echymose (petechiae, purpura)	Huiduitslag, pruritus, urticaria ^f	Angio-oedeem	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Hemorragie urinewegen, ^e acuut nierfalen (nierfalen)		
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Bekkenhemorragie	Menorragie, penishemorragie
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Afscheiding op de vaatpunctieplek	Hematoom op de vaatpunctieplek ^b		
Onderzoeken	Hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd**	Bloedcreatinine verhoogd	Bloedplaatjstelling verlaagd, rode bloedceltelling verlaagd, internationaal genormaliseerde ratio verhoogd ^c	

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Hematoom ≥ 5 cm		Contusie	Periorbitaal hematoom, subcutaan hematoom

Multipale gerelateerde bijwerkingstermen zijn samen gegroepeerd in de tabel en omvatten medische termen zoals hieronder beschreven:

- a. Bovenste gastro-intestinale hemorrhagie, mondhemorragie, tandvlesbloeding, oesofageale hemorrhagie, duodenale ulcerhemorrhagie, haematemesis, onderste gastro-intestinale hemorrhagie, rectale hemorrhagie, hemorroïdale hemorrhagie, hematochezia.
 - b. Bloeding op de applicatieplek, katheterplekhemorrhagie of -hematoom, infusieplekhemorrhagie of -hematoom.
 - c. Coagulatielijd abnormaal, protrombinetijd verlengd.
 - d. Cerebrale hemorrhagie, cerebrovasculair accident.
 - e. Hematurie, bloedurine aanwezig, urethrale hemorrhagie.
 - f. Erytheem, erythemateuze uitslag, pruritische uitslag.
- * Inclusief incidenten met fatale afloop.
** Transfusie kwam soms voor 101/12.565 (0,8%).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De GUSTO-bloedingsschaal werd gemeten in de CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM, en PCI) klinische trials. Een analyse van niet-coronaire arteriële bypasstransplantatie (CABG)-gerelateerde bloeding wordt weergegeven in Tabel 2.

Bij toediening in de PCI-setting werd cangrelor in verband gebracht met een hogere incidentie van lichte GUSTO-bloeding in vergelijking met clopidogrel. Aanvullende analyse van lichte GUSTO-bloeding bracht aan het licht dat een groot aantal van de lichte bloedingsincidenten ecchymose, lichte diffuse bloedingen en < 5 cm hematoom was. Transfusie en ernstige/levensbedreigende GUSTO-bloedingspercentages kwamen overeen. In de gepoolde veiligheidspopulatie uit de CHAMPION-trials, was de incidentie van fatale bloeding binnen 30 dagen na dosering laag en kwam overeen bij patiënten die cangrelor ontvingen in vergelijking met clopidogrel (8 [0,1%] vs. 9 [0,1%]).

Geen enkele demografische basislijnfactor veranderde het relatieve risico van bloeding met cangrelor.

Tabel 2: Niet-CABG-gerelateerde bloeding

GUSTO-bloeding n (%)		
CHAMPION-gepoold	Cangrelor (N=12.565)	Clopidogrel (N=12.542)
Elke GUSTO-bloeding	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Ernstig/levensbedreigend	28 (0,2)	23 (0,2)
Matig	76 (0,6)	56 (0,4)
Licht ^a	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Licht zonder ecchymose, lichte diffuse bloeding en hematoom < 5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Patiënten met ongeacht welke transfusie	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	Cangrelor (N=5.529)	Clopidogrel (N=5.527)
Elke GUSTO-bloeding	178 (3,2)	107 (1,9)
Ernstig/levensbedreigend	9 (0,2)	6 (0,1)
Matig	22 (0,4)	13 (0,2)
Licht ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Licht zonder ecchymose, lichte diffuse bloeding en hematoom < 5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Patiënten met ongeacht welke transfusie	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG: *Coronary Artery Bypass Graft Surgery* (Coronaire arteriële bypasstransplantatiechirurgie);
 GUSTO: *Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries* (Wereldwijd gebruik van strategieën voor het openen van coronaire arteriën)

^a In de CHAMPION-gepoolde analyse, werd GUSTO Licht gedefinieerd als andere bloeding waarvoor geen bloedtransfusie nodig was of die hemodynamisch compromis veroorzaakt.

^b In CHAMPION PHOENIX, werd GUSTO Licht gedefinieerd als andere bloeding waarvoor interventie nodig was maar waarvoor geen transfusie nodig was of hemodynamisch compromis veroorzaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken, hebben gezonde vrijwilligers maximaal twee keer de voorgestelde dagelijkse dosis ontvangen. In klinische trials was de maximale accidentele overdosering 10 keer (bolus) of 3,5 keer de infusiedosis die normaal wordt toegediend en was bloeding de vaakst waargenomen bijwerking.

Bloeding is het meest waarschijnlijke farmacologische effect van overdosering. Bij het optreden van bloeding dienen passende ondersteunende maatregelen te worden genomen. Dit kan het stoppen met het geneesmiddel omvatten zodat de bloedplaatjesfunctie kan terugkeren.

Er is geen antidotum voor Kengrexal, de farmacokinetische halfwaardetijd van Kengrexal is echter drie tot zes minuten. De bloedplaatjesfunctie is binnen 60 minuten na het stoppen met de infusie hersteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedplaatjesaggregatieremmers, exclusief heparine, ATC-code: B01AC25.

Werkingsmechanisme

Kengrexal bevat cangrelor, een directe P2Y12-bloedplaatjesreceptorantagonist die adenosinedifosfaat(ADP)-geïnduceerde bloedplaatjesactivering en aggregatie *in vitro* en *ex vivo* blokkeert. Cangrelor bindt selectief en reversibel aan de P2Y12-receptor om verdere signalering en bloedplaatjesactivering te voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Cangrelor vertoont remming van activering en aggregatie van bloedplaatjes zoals aangetoond door middel van aggregometrie (lichttransmissie en impedantie), ‘point-of-care’-tests, zoals de VerifyNow P2Y12-test, VASP-P en flowcytometrie. Na toediening van cangrelor treedt de aanvang van P2Y12-remming snel op.

Na de toediening van een bolus van 30 microgram/kg gevolgd door een infusie van 4 microgram/kg/min, wordt remming van bloedplaatjes binnen twee minuten waargenomen. Het farmacokinetische/ farmacodynamische (PK/PD) effect van cangrelor wordt voor de duur van de infusie constant gehouden.

Ongeacht de dosis dalen, na stopzetting van de infusie, de bloedspiegels snel en keert de bloedplaatjesfunctie binnen één uur snel terug naar normaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het primaire klinische bewijs van de werkzaamheid van cangrelor komt voort uit CHAMPION PHOENIX, een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin cangrelor (n=5.472) wordt vergeleken met clopidogrel (n=5.470), beide gegeven in combinatie met aspirine en andere standaardtherapie, inclusief ongefractioneerde heparine (78%), bivalirudine (23%), LMWH (14%) of fondaparinux (2,7%). De mediane duur van cangrelorinfusie was 129 minuten. GPIIb/IIIa-remmers waren alleen geoorloofd voor bailout-gebruik en werden gebruikt bij 2,9% van de patiënten. Patiënten met coronaire atherosclerose die PCI nodig hadden voor stabiele angina (58%), acuut coronair syndroom met non-ST-elevatie (NSTEMI) (26%), of ST-elevatiemyocardinfarct (STEMI) (16%) werden opgenomen.

Gegevens uit de CHAMPION-gepoolde populatie van meer dan 25.000 patiënten met PCI bieden aanvullende klinische ondersteuning voor veiligheid.

In CHAMPION PHOENIX verlaagde cangrelor (relatieve risicoverlaging 22%; absolute risicoverlaging 1,2%) het primaire samengestelde eindpunt van mortaliteit als gevolg van ongeacht welke oorzaak, MI, IDR, en ST in vergelijking met clopidogrel na 48 uur aanzienlijk (Tabel 3).

Tabel 3: Trombotische incidenten na 48 uur in CHAMPION PHOENIX (mITT-populatie)

n (%)	Cangrelor vs. clopidogrel			
	Cangrelor N=5.470	Clopidogrel N=5.469	OR (95% BI)	p-waarde
Primair eindpunt Overlijden/MI/IDR/ST ^a	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Essentieel secundair eindpunt				
Stenttrombose	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Overlijden	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 Primair eindpunt uit logistieke regressie aangepast voor de laaddosis en patiëntstatus. P-waarden voor secundaire eindpunten op basis van een chi-kwadraattest.

OR = odds-ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval; IDR = ischemie-gedreven revascularisatie; MI = myocardinfarct; mITT = gemodificeerde intentie-tot-behandeling; ST = stenttrombose.

Significante verlagingen in overlijden/MI/IDR/ST en ST, waargenomen in de cangrelorgroep na 48 uur werden tot 30 dagen gehandhaafd (Tabel 4).

Tabel 4: Trombotische incidenten na 30 dagen in CHAMPION PHOENIX (mITT-populatie)

n (%)	Cangrelor vs. Clopidogrel			
	Cangrelor N=5.462	Clopidogrel N=5.457	OR (95% BI)	p-waarde ^a
Primair eindpunt Overlijden/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Essentieel secundair eindpunt				
Stenttrombose	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Overlijden	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-waarden op basis van de chi-kwadraattest.

OR = odds-ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval; IDR = ischemie-gedreven revascularisatie; MI = myocardinfarct; mITT = gemodificeerde intentie-tot-behandeling; ST = stenttrombose.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kengrexal in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij de preventie van niet-plekspecifieke embolie en trombose, voor de behandeling van trombose bij pediatrie patiënten die diagnostische en/of therapeutische percutane vasculaire procedures ondergaan (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

In een prospectief, *open-label*, enkelarmig fase I-multicenteronderzoek werd cangrelor geëvalueerd bij 2 dosisniveaus van 0,5 en 0,25 microgram/kg/min bij 15 zuigelingen ≤ 28 levensdagen met een congenitale hartaandoening waarvoor palliatie met een shunt van de systemische circulatie naar de longslagader, een shunt van het rechterventrikel naar de longslagader of een stent in de ductus Botalli nodig is (zie rubriek 4.2). Remming van bloedplaatjesaggregatie werd beoordeeld met lichttransmissie-aggregometrie (LTA) in reactie op stimulatie met 20 en 5 μM ADP. Het % remming van de maximale aggregatie 45 minuten na de start van de cangrelorinfusie en het aantal

proefpersonen dat > 90% van de maximale bloedplaatjesaggregatieremming bereikte, worden samengevat in de tabel hieronder.

	Cangrelor 0,5 mcg/kg/min N=8		Cangrelor 0,25 mcg/kg/min N=7	
LTA-methode	met ADP 20 µM	met ADP 5 µM	met ADP 20 µM	met ADP 5 µM
N	6	5	7	5
% remming van maximale aggregatie 45 minuten na de start van de infusie, gemiddeld (SD) mediaan (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)
Proefpersonen die > 90% van de maximale bloedplaatjesaggregatie- remming bereikten, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van cangrelor is volledig en onmiddellijk. Cangrelor wordt snel gedistribueerd en bereikt C_{max} binnen twee minuten na toediening van een intraveneuze bolus gevolgd door infusie. De gemiddelde *steady-state*-concentratie van cangrelor tijdens een constante intraveneuze infusie van 4 microgram/kg/min is 488 ng/ml.

Distributie

Cangrelor heeft een distributievolume van 3,9 l. Cangrelor wordt voor 97-98% aan plasma-eiwit gebonden.

Biotransformatie

Cangrelor wordt snel in het plasma gedeactiveerd door middel van defosforylering voor het vormen van zijn primaire metaboliet, een nucleoside. Het metabolisme van cangrelor is onafhankelijk van orgaanfunctie en is niet van invloed op andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door leverenzymen.

Eliminatie

De halfwaardetijd van Kengrexal is drie tot zes minuten, onafhankelijk van de dosis. Na de intraveneuze toediening van een infusie van 2 microgram/kg/min van [³H]-cangrelor aan gezonde mannelijke vrijwilligers, werd 93% van de totale radioactiviteit teruggewonnen. Van het teruggewonnen materiaal werd 58% in de urine gevonden en de resterende 35% werd teruggevonden in feces, waarschijnlijk na galuitscheiding. De eerste uitscheiding was snel, zodanig dat ongeveer 50% van de toegediende radioactiviteit gedurende de eerste 24 uur werd teruggewonnen en 75% binnen 48 uur werd teruggewonnen. De gemiddelde klaring was ongeveer 43,2 l/kg.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetische eigenschappen van cangrelor zijn geëvalueerd en bleken lineair te zijn bij patiënten en gezonde vrijwilligers.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetiek van cangrelor wordt niet beïnvloed door geslacht, leeftijd of nier- of leverstatus. Dosisaanpassing is niet nodig voor deze populaties.

Pediatrische patiënten

Cangrelorinfusie werd geëvalueerd bij neonatale patiënten (leeftijd van geboorte tot 28 dagen oud) bij een dosisniveau van 0,25 en 0,5 microgram/kg/min. De maximale concentraties waren respectievelijk 19 ng/ml en 60 ng/ml en werden ongeveer 45 minuten na de start van de infusie waargenomen. Bij zuigelingen wordt cangrelor snel gemetaboliseerd in zijn primaire metaboliet AR-C69712XX. Zeer lage of niet-detecteerbare niveaus van cangrelor werden 5-10 minuten na de infusie waargenomen en er werden relatief hoge niveaus van de primaire metaboliet gedetecteerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, mutageniteit en clastogeen potentieel.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken verricht.

De primaire bijwerkingen van cangrelor bij ratten en honden deden zich voor in het bovenste deel van de urinewegen en omvatten letsel aan niertubuli, nierbekken en ureter. Anatomische veranderingen correleerden met verhoogd plasmacreatinine en ureum en verhoogd albumine en bloedcellen in urine. Letsel aan de urinewegen was reversibel na stopzetting van de dosering in een verkennend onderzoek bij ratten.

Reproductietoxiciteit

Cangrelor produceerde dosisgerelateerde foetale groeiachterstand die werd gekenmerkt door verhoogde incidenties van onvolledige ossificatie en niet-geossificeerde metatarsalia van de achterpoten bij ratten. Bij konijnen werd cangrelor in verband gebracht met verhoogde incidenties van abortus en intra-uteriene verliezen, evenals foetale groeiachterstand bij hogere doses die mogelijk secundair is geweest aan maternale toxiciteit. Cangrelor produceerde geen misvormingen in de reproductieonderzoeken bij ratten of konijnen.

Vruchtbaarheidsvermindering

Effecten op vruchtbaarheid, het vermogen een zwangerschap te produceren bij (een) vrouwelijke partner(s), spermamorfolgie en spermamotiliteit werden waargenomen in het vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke ratten wanneer cangrelor in humane equivalente doses overeenkomend met 1,8 maal de aanbevolen PCI-dosis werd toegediend. Deze effecten werden niet waargenomen bij lagere doses en waren reversibel na stopzetting van de dosering. In dit onderzoek werd sperma na 8 weken van ononderbroken behandeling geanalyseerd.

De vrouwelijke vruchtbaarheid werd bij geen enkele dosis beïnvloed.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het poeder dient onmiddellijk vóór verdunning en gebruik te worden gereconstitueerd. Niet in de koelkast bewaren.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van reconstitutie/verdunning het risico van microbiologische verontreiniging uitsluit. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bewaartijden bij gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in glazen injectieflacons (Type 1) van 10 ml, gesloten met een gecoate butylrubberen dop van Flurotec en verzegeld met een krimp aluminium afdichting.

Kengrexal is verkrijgbaar in verpakkingen van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor bereiding

Voor het bereiden van Kengrexal dienen aseptische procedures te worden gebruikt.

De injectieflacon dient onmiddellijk vóór verdunning en gebruik te worden gereconstitueerd. Reconstitueer elke 50 mg/injectieflacon door toevoeging van 5 ml steriel water voor injectie. Draai voorzichtig rond tot al het materiaal is opgelost. Vermijd krachtig mengen. Laat eventueel schuim bezinken. Zorg ervoor dat de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost en het gereconstitueerde materiaal een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing is.

Niet zonder verdunning gebruiken. Vóór toediening moet 5 ml gereconstitueerde oplossing worden opgetrokken uit elke injectieflacon en verder worden verdund met 250 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie. Meng de zak grondig.

Het geneesmiddel dient na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes.

Kengrexal wordt toegediend als een regime op basis van gewicht dat een eerste intraveneuze bolus omvat gevolgd door een intraveneuze infusie. De bolus en infusie dienen vanuit de infusie-oplossing te worden toegediend.

Deze verdunning zal een concentratie van 200 microgram/ml genereren en dient voldoende te zijn voor de benodigde dosering voor ten minste twee uur. Patiënten van 100 kg en meer zullen minimaal twee zakken nodig hebben.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/994/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 16 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kengrexal 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie
cangrelor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat cangrelor-tetranatrium overeenkomend met 50 mg cangrelor.
Na reconstitutie bevat 1 ml 10 mg cangrelor.
Na verdunning bevat 1 ml 200 microgram cangrelor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol
Sorbitol
Natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie.
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Het poeder dient onmiddellijk vóór verdunning en gebruik te worden gereconstitueerd. Niet in de koelkast bewaren.

Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bewaartijden bij gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/994/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kengrexal 50 mg poeder voor concentraat
cangrelor
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kengrexal 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie cangrelor

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kengrexal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kengrexal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kengrexal is een antibloedplaatjesgeneesmiddel dat de werkzame stof cangrelor bevat.

Bloedplaatjes zijn zeer kleine cellen in het bloed die kunnen samenklonteren en het bloed helpen te stollen. Soms kunnen zich stolsels vormen in een beschadigd bloedvat zoals in een slagader in het hart en dit kan zeer gevaarlijk zijn omdat het stolsel de bloedtoevoer kan blokkeren (een trombotische gebeurtenis) en een hartaanval (myocardinfarct) kan veroorzaken.

Kengrexal vermindert het samenklonteren van bloedplaatjes en vermindert daardoor de kans op het vormen van een bloedstolsel.

U hebt Kengrexal voorgeschreven gekregen omdat u geblokkeerde bloedvaten in uw hart (aandoening van de coronaire vaten) heeft en u een ingreep (een percutane coronaire interventie – PCI) nodig heeft om de blokkering te verwijderen. Tijdens deze ingreep wordt mogelijk een stent in uw bloedvat ingebracht die helpt om het open te houden.

Het gebruik van Kengrexal vermindert het risico dat deze procedure de vorming van een stolsel zal veroorzaken waardoor de bloedvaten weer worden geblokkeerd.

Kengrexal is uitsluitend bestemd voor gebruik bij volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een medische aandoening die op dit moment bloeding veroorzaakt zoals bloeding uit de maag of darmen of u heeft een aandoening waardoor u gevoeliger bent voor een ongecontroleerde bloeding (gestoorde hemostase of onomkeerbare stollingsstoornissen).
- U heeft kortgeleden een zware operatie ondergaan of enige vorm van ernstig lichamenlijk trauma zoals een botbreuk of verkeersongeluk gehad.
- U heeft een zeer hoge ongecontroleerde bloeddruk.
- U heeft ooit een beroerte, of een lichte beroerte (een TIA) gehad, veroorzaakt door een tijdelijke onderbreking van de bloedtoevoer naar de hersenen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- Als u een verhoogd risico op bloeding loopt, of denkt te lopen. Wanneer u bijvoorbeeld een medische aandoening heeft die van invloed is op bloedstolling of in verband met een andere medische aandoening waardoor het risico op bloeding kan worden verhoogd zoals recent ernstig letsel, een recente operatie, een voorgeschiedenis van een beroerte of een lichte beroerte (TIA) of recente bloeding uit uw maag of darmen.
- Als u lijdt aan gestoorde nierfunctie of dialyse nodig heeft.
- Als u ooit een allergische reactie op Kengrexal of een van de bestanddelen ervan heeft gehad.
- Als u lijdt aan ademhalingsproblemen zoals astma.
- Als uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie hebt voor bepaalde suikers.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik van Kengrexal wordt afgeraden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Tijdens uw behandeling met Kengrexal kunt u mogelijk acetylsalicylzuur (ASA) ontvangen of een ander type anti-bloedplaatjes geneesmiddel (bijv. clopidogrel) voor en na uw behandeling met Kengrexal.

Gebruikt u naast Kengrexal nog andere geneesmiddelen die het risico op bijwerkingen zoals bloeding kunnen verhogen, waaronder bloedverduppers (anticoagulantia, bijv. warfarine)? Vertel dat dan uw arts.

Gebruikt u naast Kengrexal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Kengrexal wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het effect van Kengrexal neemt snel af en het is onwaarschijnlijk dat het uw vermogen een voertuig te besturen of machines te gebruiken zal beïnvloeden.

Kengrexal bevat natrium en sorbitol

Sorbitol is een bron van fructose. Als u erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Als u erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u dit middel toegediend krijgt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling met Kengrexal zal plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in de zorg voor patiënten met hartziekte. De arts zal beslissen hoeveel Kengrexal u ontvangt en zal het geneesmiddel bereiden.

Kengrexal is bedoeld voor injectie, gevolgd door infusie (druppelinfusie), in een ader. De gegeven dosis is afhankelijk van uw gewicht.

De aanbevolen dosering is:

- een injectie van 30 microgram per kilogram lichaamsgewicht, onmiddellijk gevolgd door
- infusie (druppelinfuus) van 4 microgram per kilogram lichaamsgewicht per minuut gedurende ten minste 2 uur. De arts zal beslissen of u gedurende langere perioden moet worden behandeld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt u gegeven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Uw arts zal beslissen hoe hij u zal behandelen, inclusief het stoppen met het geneesmiddel en het controleren op verschijnselen van bijwerkingen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Wanneer bijwerkingen optreden, is mogelijk medische zorg nodig.

Informeer uw arts **onmiddellijk** als u een van de volgende opmerkt:

- Bloeding uit ongeacht waar in het lichaam. Bloeding is een vaak optredende bijwerking van behandeling met Kengrexal (kan bij 1 op de 10 personen voorkomen). Bloeding kan ernstig zijn en er zijn gevallen met fatale afloop gerapporteerd.
- Allergische reactie (huiduitslag, jeuk, druk op de keel/zwelling, zwelling van de tong of lippen, moeilijkheden met ademen). Een allergische reactie is een zelden voorkomende bijwerking van behandeling met Kengrexal (kan bij 1 op de 1.000 personen voorkomen) maar kan mogelijk ernstig zijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen: kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen

- Lichte bloeduitstorting kan zich ongeacht waar in het lichaam voordoen (inclusief kleine rode bloeduitstortingen op de huid of op de plek van een onderhuidse injectie die zwelling veroorzaakt),
- dyspneu (kortademigheid),
- bloeding die leidt tot daling in bloedvolume of het aantal rode bloedcellen,
- vochtafscheiding uit injectie- of katheterplekken.

Soms voorkomende bijwerkingen: kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen

- Bloeding die leidt tot vocht rond het hart, bloed in de borstholte of bloeding uit de neus, het maag-darmkanaal, in de buik of in de urine of uit injectie- of katheterplekken,
- verhoogde creatininegehalten in het bloed (vastgesteld door bloedonderzoeken), die duiden op een verminderde nierfunctie,
- schommelingen in bloeddruk,
- uitslag, jeuk, netelroos,
- hematoom op de aanprikplaats in de ader.

Zelden voorkomende bijwerkingen: kan bij maximaal 1 op de 1.000 mensen voorkomen

- Bloeding leidend tot lage bloedplaatjestelling of anemie (bloedarmoede),
- bloeding in het oog, de hersenen (inclusief beroerte), bekken en longen,
- bloeding uit plekken met wonden,
- ballonachtige zwelling in een slagader of de wand van het hart, waarbij slechts een paar lagen van de bloedvatwanden betrokken zijn,
- ernstige allergische reacties,
- verminderde stolling van het bloed,
- blauwe plekken,
- gezwollen gezicht.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: kan bij maximaal 1 op de 10.000 mensen voorkomen

- Bloeding onder de huid of rond het oog,
- infectie van bloedingsplekken,
- zware menstruele bloeding,
- bloeding uit penis, oor of reeds bestaande huidtumoren.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gereconstitueerde oplossing: het poeder dient onmiddellijk vóór verdunning en gebruik te worden gereconstitueerd. Niet in de koelkast bewaren.

Verdunde oplossing: Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van reconstitutie/verdunning het risico van microbiologische verontreiniging uitsluit. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bewaartijden bij gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cangrelor. Elke injectieflacon bevat 50 mg cangrelor. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 10 mg cangrelor en na verdunning bevat 1 ml oplossing 200 microgram cangrelor.

De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, sorbitol en natriumhydroxide voor aanpassing van de pH (zuurgraad).

Hoe ziet Kengrexal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie in een glazen injectieflacon.

Kengrexal is een wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

Kengrexal is verkrijgbaar in verpakkingen van 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italië

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +32 15 28 74 15

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

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +32 15 28 74 15

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: +36-1-429 1060

Malta

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

Nederland

Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +32 15 28 74 15

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Kengrexal dient te worden toegediend door een arts met ervaring in hetzij acute coronaire zorg of in coronaire interventieprocedures en is bedoeld voor gespecialiseerd gebruik in een acute en ziekenhuis-setting.

Dosering

De aanbevolen dosis Kengrexal voor patiënten die PCI ondergaan is 30 microgram/kg als intraveneuze bolus, onmiddellijk gevolgd door 4 microgram/kg/min als intraveneuze infusie. De bolus en infusie dienen voorafgaand aan de procedure te worden gestart en gedurende ten minste twee uur of voor de duur van de procedure, welke van de twee het langst is, te worden voortgezet. De infusie kan, naar inzicht van de arts, worden voortgezet gedurende een totale duur van vier uur, zie rubriek 5.1.

Patiënten dienen te worden overgeschakeld op orale P2Y12-therapie voor chronische behandeling. Voor de overschakeling dient onmiddellijk na het stoppen met de cangrelorinfusie een laaddosis van orale P2Y12-therapie (clopidogrel, ticagrelor of prasugrel) te worden toegediend. Als alternatief kan tot maximaal 30 minuten vóór het einde van de infusie een laaddosis van ticagrelor of prasugrel, maar niet van clopidogrel, worden toegediend, zie rubriek 4.5.

Instructies voor bereiding

Voor het bereiden van Kengrexal dienen aseptische procedures te worden gebruikt.

De injectieflacon dient onmiddellijk vóór verdunning en gebruik te worden gereconstitueerd. Reconstitueer elke 50 mg/injectieflacon door toevoeging van 5 ml steriel water voor injectie. Draai voorzichtig rond tot al het materiaal is opgelost. Vermijd krachtig mengen. Laat eventueel schuim bezinken. Zorg ervoor dat de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost en het gereconstitueerde materiaal een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing is.

Niet zonder verdunning gebruiken. Vóór toediening moet 5 ml gereconstitueerde oplossing worden opgetrokken uit elke injectieflacon en verder worden verdund met 250 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie. Meng de zak grondig.

Het geneesmiddel dient na reconstitutie visueel te worden geïnspecteerd op vaste deeltjes.

Kengrexal wordt toegediend als een regime op basis van gewicht dat een eerste intraveneuze bolus omvat gevolgd door een intraveneuze infusie. De bolus en infusie dienen vanuit de infusie-oplossing te worden toegediend.

Deze verdunning zal een concentratie van 200 microgram/ml genereren en dient voldoende te zijn voor de benodigde dosering voor ten minste twee uur. Patiënten van 100 kg en meer zullen minimaal twee zakken nodig hebben.