

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kengrexal 50 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du cangrélol tétrasodique correspondant à 50 mg de cangrélol. Après reconstitution, 1 mL de solution à diluer contient 10 mg de cangrélol. Après dilution, 1 mL de solution contient 200 microgrammes de cangrélol.

### Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 52,2 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kengrexal, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y12 avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Kengrexal doit être administré par un médecin expérimenté soit en soins coronaires aigus, soit en interventions coronaires ; il est destiné à être utilisé en milieu hospitalier dans le cadre de soins aigus spécialisés.

### Posologie

La dose recommandée de Kengrexal pour les patients subissant une ICP est un bolus intraveineux de 30 microgrammes/kg, immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse de 4 microgrammes/kg/minute. Le bolus et la perfusion doivent être instaurés avant l'intervention et se poursuivre pendant au moins deux heures ou toute la durée de l'intervention, selon la durée la plus longue. À la discrétion du médecin, la perfusion peut continuer pendant quatre heures en tout, voir rubrique 5.1.

Les patients doivent passer à une thérapie par inhibiteur oral du P2Y12 pour un traitement chronique. Pour la transition, une dose de charge de thérapie par inhibiteur oral du P2Y12 (clopidogrel, ticagrélol ou prasugrel) devrait être administrée immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélol. Alternativement, une dose de charge de ticagrélol ou de prasugrel, mais non de clopidogrel, peut être administrée jusqu'à 30 minutes avant la fin de la perfusion, voir rubrique 4.5.

### *Utilisation avec d'autres agents anticoagulants*

Chez les patients subissant une ICP, un traitement standard d'appoint de l'intervention doit être instauré (voir rubrique 5.1).

### *Population âgée*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés ( $\geq 75$  ans).

### *Insuffisants rénaux*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Insuffisants hépatiques*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du cangrélor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

Kengrexal est destiné à être administré par voie intraveineuse, uniquement après avoir été reconstitué et dilué.

Kengrexal doit être administré au moyen d'une tubulure intraveineuse. Le volume du bolus doit être administré rapidement ( $< 1$  minute), à partir de la poche de produit dilué, par poussée intraveineuse manuelle ou avec une pompe intraveineuse manuelle. S'assurer que tout le bolus a été administré avant de commencer l'ICP. Commencer la perfusion immédiatement après avoir administré le bolus.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

- Saignement actif ou risque accru de saignement, en raison de l'altération de l'hémostase et/ou de troubles irréversibles de la coagulation, ou dû à une chirurgie lourde/un traumatisme récent(e) ou à une hypertension sévère non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'attaque ischémique transitoire (AIT).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Risque de saignement

Le traitement avec Kengrexal est susceptible d'augmenter le risque de saignement.

Dans les études pivotales réalisées avec des patients subissant une ICP, des épisodes hémorragiques modérés et légers de type GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries*) étaient plus fréquents chez les patients traités par le cangrélor que chez ceux traités par le clopidogrel, voir rubrique 4.8.

La majorité des saignements associés à l'utilisation du cangrélor se produisent au site de ponction artérielle, cependant l'hémorragie peut se manifester n'importe où. Toute chute inexplicable de la pression sanguine ou de l'hématocrite doit pousser à envisager sérieusement la survenue éventuelle d'un épisode hémorragique et l'arrêt de l'administration du cangrélor. Le cangrélor doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des états pathologiques associés à un risque de saignement accru. Le cangrélor doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement.

La demi-vie du cangrélor est de trois à six minutes. La fonction plaquettaire est restaurée dans les 60 minutes suivant l'arrêt de la perfusion.

### Hémorragie intracrânienne

Le traitement par Kengrexal pourrait augmenter le risque d'hémorragie intracrânienne. Dans les études pivotales réalisées avec des patients subissant une ICP, on a observé un plus grand nombre de saignements intracrâniens à 30 jours avec le cangrélor (0,07 %) qu'avec le clopidogrel (0,02 %), 4 des saignements survenus avec le cangrélor et 1 des saignements survenus avec le clopidogrel ayant été fatals. Le cangrélor est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT (voir rubriques 4.3 et 4.8).

### Tamponade cardiaque

Le traitement par Kengrexal pourrait augmenter le risque de tamponade cardiaque. Dans les études pivotales réalisées avec des patients subissant une ICP, on a observé un plus grand nombre de tamponades cardiaques à 30 jours avec le cangrélor (0,12 %) qu'avec le clopidogrel (0,02 %) (voir rubrique 4.8).

### Effets sur la fonction rénale

Dans les études pivotales réalisées avec des patients subissant une ICP, des événements d'insuffisance rénale aiguë (0,1 %), d'insuffisance rénale (0,1 %) et d'augmentation du taux de créatinine sérique (0,2 %) ont été rapportés après l'administration du cangrélor dans le cadre d'essais cliniques (voir rubrique 4.8). Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 mL/min), un taux plus élevé d'aggravation de la fonction rénale (3,2 %) a été rapporté dans le groupe sous cangrélor, comparé à celui sous clopidogrel (1,4 %). De plus, dans les études GUSTO, un taux plus élevé de saignement modéré a été rapporté dans le groupe sous cangrélor (6,7 %), comparé à celui sous clopidogrel (1,4 %). Le cangrélor doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

### Hypersensibilité

Il peut se produire des réactions d'hypersensibilité après un traitement avec Kengrexal. Un taux plus élevé de cas graves d'hypersensibilité a été enregistré avec le cangrélor (0,05 %), comparé au groupe témoin (0,007 %). Ces cas incluaient des réactions ou un choc anaphylactique(s) et un angioœdème (voir rubrique 4.8).

### Risque de dyspnée

Le traitement par Kengrexal pourrait accroître le risque de dyspnée. Dans les études pivotales réalisées avec des patients subissant une ICP, une dyspnée (y compris dyspnée d'effort) s'est produite plus fréquemment chez les patients traités par le cangrélor (1,3 %) que chez ceux traités par le clopidogrel (0,4 %). La plupart des épisodes dyspnéiques étaient de sévérité légère ou modérée et la durée médiane de la dyspnée était de deux heures chez les patients ayant reçu le cangrélor (voir rubrique 4.8).

### Intolérance au fructose

Ce médicament contient 52,2 mg de sorbitol par flacon. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

##### Agents anti-P2Y12 oraux (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor)

Quand le clopidogrel est administré durant la perfusion du cangrélor, le clopidogrel n'a pas l'effet inhibiteur attendu sur les plaquettes sanguines. L'administration de 600 mg de clopidogrel immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélor apporte l'effet pharmacodynamique complet attendu. Aucune interruption d'importance clinique de l'inhibition du P2Y12 n'a été observée durant les études de phase III quand 600 mg de clopidogrel étaient administrés immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélor.

Une étude d'interaction pharmacodynamique a été menée avec le cangrélor et le prasugrel, et celle-ci a démontré que le cangrélor et le prasugrel peuvent être administrés en même temps. Les patients peuvent passer du cangrélor au prasugrel quand ce dernier est administré immédiatement après l'arrêt de la perfusion du cangrélor ou jusqu'à une heure avant, et au plus 30 minutes avant la fin de la perfusion du cangrélor afin de limiter la récupération de la réactivité des plaquettes sanguines.

Une étude d'interaction pharmacodynamique a également été réalisée avec le cangrélor et le ticagrélor. Aucune interaction affectant le cangrélor n'a été observée. Les patients peuvent passer du cangrélor au ticagrélor sans que l'effet antiplaquettaire n'en soit affecté.

##### Effets pharmacodynamiques

Le cangrélor exerce un effet inhibiteur sur l'activation et l'agrégation des plaquettes sanguines, comme le montre l'agrégométrie (transmission lumineuse et impédance), les dosages au chevet du patient, par exemple le test VerifyNow P2Y12, le test VASP-P et la cytométrie en flux.

Après l'administration d'un bolus de 30 microgrammes/kg, suivi d'une perfusion de 4 microgrammes/kg/min (la dose pour l'ICP), l'effet antiplaquettaire se manifeste dans les deux minutes qui suivent. L'effet pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du cangrélor est maintenu continuellement durant toute la perfusion.

Quelle que soit la dose administrée, dès l'arrêt de la perfusion, le taux de cangrélor dans le sang diminue rapidement et la fonction plaquettaire redevient normale dans l'heure qui suit.

##### Acide acétylsalicylique, héparine, nitroglycérine

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec le cangrélor n'a été observée dans le cadre d'une étude d'interaction avec l'aspirine, l'héparine ou la nitroglycérine.

##### Bivalirudine, héparine de faible poids moléculaire, fondaparinux et inhibiteurs de GP IIb/IIIa

Dans les études cliniques, le cangrélor a été co-administré avec la bivalirudine, l'héparine de faible poids moléculaire, le fondaparinux et des inhibiteurs de GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) sans que l'on ait observé d'effet apparent sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique du cangrélor.

##### Cytochrome P450 (CYP)

Le métabolisme du cangrélor ne dépend pas de CYP et les isoenzymes CYP ne sont pas inhibées par les concentrations thérapeutiques du cangrélor ou de ses principaux métabolites.

## Protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

*In vitro*, on a observé une inhibition de la BCRP par le métabolite ARC-69712XX aux concentrations qui sont importantes sur le plan clinique. Les implications éventuelles pour la situation *in vivo* n'ont pas été étudiées ; la prudence s'impose donc quand le cangrélor est associé à un substrat de la BCRP.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du Kengrexal chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Kengrexal n'est pas recommandé pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si Kengrexal est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

#### Fertilité

Aucun effet sur la fertilité féminine n'a été observé dans les études effectuées chez l'animal avec Kengrexal. On a observé un effet réversible sur la fertilité de rats mâles ayant été traités avec Kengrexal (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Kengrexal n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents du cangrélor incluent un saignement léger et modéré et une dyspnée. Les effets indésirables graves associés au cangrélor chez les patients atteints de coronaropathie incluent un saignement sévère/menaçant le pronostic vital et une hypersensibilité.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 1 indique les effets indésirables qui ont été identifiés d'après un regroupement des données associées obtenues de toutes les études CHAMPION. Les effets indésirables sont classés selon la fréquence et par classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 1 : effets indésirables du cangrélor s'étant manifestés dans les 48 heures durant les études CHAMPION regroupées**

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations				Infection d'hématome
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				Tumeur de la peau hémorragique
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique (choc anaphylactique), hypersensibilité	
Affections du système nerveux			Hémorragie intracrânienne <sup>d</sup> *	
Affections oculaires			Hémorragie oculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Hémorragie auriculaire
Affections cardiaques		Tamponade cardiaque (hémorragie péricardique)		
Affections vasculaires	Hématome < 5 cm, hémorragie	Instabilité hémodynamique	Hémorragie de plaie, pseudoanévrisme vasculaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (dyspnée d'effort)	Épistaxis, hémoptysie	Hémorragie pulmonaire	
Affections gastro-intestinales		Hémorragie rétropéritonéale,* hématome péritonéal, hémorragie gastro-intestinale <sup>a</sup>		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymose (pétéchie, purpura)	Éruption cutanée, prurit, urticaire <sup>f</sup>	Angio-œdème	
Affections du rein et des voies urinaires		Hémorragie des voies urinaires, <sup>e</sup> insuffisance rénale aiguë (insuffisance rénale)		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragie pelvienne	Ménorragie, hémorragie pénienne
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Écoulement au site de ponction vasculaire	Hématome au site de ponction vasculaire <sup>b</sup>		
Investigations	Diminution de l'hématocrite, réduction du taux d'hémoglobine**	Augmentation du taux de créatinine sanguine	Diminution du nombre de plaquettes sanguines et du nombre d'hématies, augmentation du rapport normalisé international <sup>c</sup>	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Hématome ≥ 5 cm		Contusion	Hématome périorbital, hématome sous-cutané

De multiples termes d'effets indésirables associés ont été groupés dans le tableau et incluent des termes médicaux comme il est décrit ci-dessous :

- a. Hémorragie des voies digestives hautes, hémorragie buccale, saignement gingival, hémorragie œsophagienne, hémorragie d'un ulcère duodénal, hématomèse, hémorragie des voies digestives basses, hémorragie rectale, hémorragie hémorroïdaire, hématochézie.
  - b. Saignement au site d'application, hémorragie ou hématome au site d'introduction d'un cathéter, hémorragie ou hématome au site de perfusion.
  - c. Temps de coagulation anormal, temps de prothrombine prolongé.
  - d. Hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral.
  - e. Hématurie, présence de sang dans les urines, hémorragie urétrale.
  - f. Érythème, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée pruritique.
- \* Y compris événements à issue fatale.  
\*\* Une transfusion était peu fréquente 101/12 565 (0,8 %).

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

L'échelle de saignement GUSTO a été mesurée dans les essais cliniques CHAMPION (PHOENIX, PLATFORM et ICP). Une analyse du saignement non associé à un pontage aorto-coronaire (CABG) est présentée dans le Tableau 2.

Quand il est administré dans le cadre d'une ICP, le cangrélor a été associé à une plus grande incidence de légers saignements GUSTO, par comparaison au clopidogrel. Une analyse plus approfondie des légers saignements GUSTO a révélé qu'un important pourcentage des épisodes de légers saignements était des échy-moses, des suintements et des hématomes < 5 cm. Les taux de transfusion et de saignements GUSTO sévères/menaçant le pronostic vital étaient analogues. Dans la population sécurité regroupée considérée dans les essais CHAMPION, l'incidence des saignements fatals survenus dans les 30 jours suivant l'administration était faible et similaire chez les patients qui ont reçu le cangrélor et chez ceux qui ont reçu le clopidogrel (8 [0,1 %] contre 9 [0,1 %]). Aucun facteur démographique initial n'a affecté le risque relatif de saignement avec le cangrélor.

**Tableau 2 : saignement non associé à un pontage aorto-coronaire (CABG)**

Saignement GUSTO, n (%)		
<b>CHAMPION, regroupées</b>	<b>Cangrélol (N = 12 565)</b>	<b>Clopidogrel (N = 12 542)</b>
Tout saignement GUSTO	2 196 (17,5)	1 696 (13,5)
Sévère/menaçant le pronostic vital	28 (0,2)	23 (0,2)
Modéré	76 (0,6)	56 (0,4)
Léger <sup>a</sup>	2 109 (16,8)	1 627 (13,0)
Léger sans ecchymose, suintement et hématome < 5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Patients avec transfusion quelconque	90 (0,7)	70 (0,6)
<b>CHAMPION PHOENIX</b>	<b>Cangrélol (N = 5 529)</b>	<b>Clopidogrel (N = 5 527)</b>
Tout saignement GUSTO	178 (3,2)	107 (1,9)
Sévère/menaçant le pronostic vital	9 (0,2)	6 (0,1)
Modéré	22 (0,4)	13 (0,2)
Léger <sup>b</sup>	150 (2,7)	88 (1,6)
Léger sans ecchymose, suintement et hématome < 5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Patients avec transfusion quelconque	25 (0,5)	16 (0,3)

CABG : Coronary Artery Bypass Graft Surgery = pontage aorto-coronarien ; GUSTO : *Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries* = usage global de stratégies pour ouverture des artères coronaires.

<sup>a</sup> Dans l'analyse regroupée CHAMPION, GUSTO Léger a été défini comme un autre saignement n'exigeant pas de transfusion sanguine ou causant un compromis hémodynamique.

<sup>b</sup> Dans CHAMPION PHOENIX, GUSTO Léger a été défini comme un autre saignement exigeant une intervention mais pas de transfusion sanguine ou causant un compromis hémodynamique.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, des volontaires sains ont reçu jusqu'à deux fois la dose quotidienne proposée. Dans les essais cliniques, le surdosage accidentel maximum équivalait à 10 fois (bolus) ou à 3,5 fois la dose normalement perfusée et le saignement était l'effet indésirable observé le plus fréquemment.

Le saignement est l'effet pharmacologique le plus probable d'un surdosage. Si un saignement se produit, des mesures de soutien appropriées doivent être prises, entre autres l'arrêt du médicament afin que la fonction plaquettaire puisse redevenir normale.

Il n'existe pas d'antidote pour Kengrexal ; toutefois, sa demi-vie pharmacocinétique est de trois à six minutes. La fonction plaquettaire redevient normale dans les 60 minutes suivant l'arrêt de la perfusion.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, sauf héparine, code ATC : B01AC25.

## Mécanisme d'action

Kengrexal contient du cangrélor, un antagoniste direct du récepteur plaquettaire P2Y12 qui bloque l'activation et l'agrégation plaquettaires induites par l'adénosine-diphosphate (ADP) *in vitro* et *ex vivo*. Le cangrélor se fixe sélectivement et réversiblement au récepteur P2Y12 en vue d'empêcher, par la suite, la signalisation et l'activation plaquettaires.

## Effets pharmacodynamiques

Le cangrélor inhibe l'activation et l'agrégation des plaquettes sanguines, comme le montre l'agrégométrie (transmission lumineuse et impédance), les dosages au chevet du patient, tels que le test VerifyNow P2Y12 test, le test VASP-P et la cytométrie en flux. L'inhibition du P2Y12 débute rapidement après l'administration du cangrélor.

Après l'administration d'un bolus de 30 microgrammes/kg, suivi d'une perfusion de 4 microgrammes/kg/min, l'effet antiplaquettaire se manifeste dans les deux minutes qui suivent. L'effet pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du cangrélor est maintenu continuellement durant toute la perfusion.

Quelle que soit la dose administrée, dès l'arrêt de la perfusion, le taux de cangrélor dans le sang diminue rapidement et la fonction plaquettaire redevient normale dans l'heure qui suit.

## Efficacité et sécurité cliniques

Les principales preuves cliniques de l'efficacité du cangrélor sont issues de CHAMPION PHOENIX, une étude randomisée à double insu ayant comparé le cangrélor (n = 5 472) au clopidogrel (n = 5 470), tous deux administrés en association avec de l'aspirine et un autre traitement standard, entre autres l'héparine non fractionnée (78 %), la bivalirudine (23 %), l'HFPM (14 %) ou le fondaparinux (2,7 %). La durée médiane de la perfusion de cangrélor était de 129 minutes. Les inhibiteurs de GPIIb/IIIa étaient autorisés en cas de besoin uniquement et ils ont été utilisés chez 2,9 % des patients. Les patients présentant une athérosclérose coronaire qui nécessitaient une ICP pour un angor instable (58 %), un syndrome coronaire aigu sans élévation du segment SG (SCA-SEST) (26 %) ou un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMEST) (16 %) étaient inclus.

Des données provenant de la population regroupée CHAMPION, qui compte plus de 25 000 patients ayant subi une ICP, constituent un autre support clinique pour la sécurité.

Dans CHAMPION PHOENIX, le cangrélor a significativement réduit (réduction du risque relatif de 22 %; réduction du risque absolu de 1,2 %) le principal critère d'évaluation composite de la mortalité toutes causes confondues, de l'IM, de la REI et de la TS, comparé au clopidogrel à 48 heures (Tableau 3).

**Tableau 3 : événements thrombotiques à 48 heures dans CHAMPION PHOENIX (population ITTm)**

n (%)	Cangrélol vs. Clopidogrel			
	Cangrélol N = 5 470	Clopidogrel N = 5 469	OR (IC à 95 %)	Valeur p
<b>Critère d'évaluation primaire</b> Décès/IM/REI/TS <sup>a</sup>	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
<b>Critère d'évaluation secondaire clé</b>				
Thrombose de stent	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Décès	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52, 1,92)	> 0,999
IM	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67, 0,97)	0,022
REI	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45, 1,20)	0,217

<sup>a</sup> Critère d'évaluation primaire à partir de la régression logistique ajustée pour la dose de charge et le statut du patient. Valeurs p pour les critères d'évaluation secondaires basées sur le test du Chi<sup>2</sup>-carré.  
OR = odds ratio ; IC = intervalle de confiance ; REI = revascularisation entraînée par l'ischémie ; IM = infarctus du myocarde ; ITTm = intention de traiter modifiée ; TS = thrombose de stent.

Les réductions importantes des décès/IM/REI/TS observées dans le groupe sous cangrélol à 48 heures ont été maintenues pendant 30 jours (Tableau 4).

**Tableau 4 : événements thrombotiques à 30 jours dans CHAMPION PHOENIX (population ITTm)**

n (%)	Cangrélol vs. Clopidogrel			
	Cangrélol N = 5 462	Clopidogrel N = 5 457	OR (IC à 95 %)	Valeur p <sup>a</sup>
<b>Critère d'évaluation primaire</b> Décès/IM/REI/TS	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
<b>Critère d'évaluation secondaire clé</b>				
Thrombose de stent	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Décès	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76, 1,58)	0,643
IM	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68, 0,98)	0,030
REI	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59, 1,21)	0,360

<sup>a</sup> valeurs p reposant sur le test du Chi<sup>2</sup>-carré.  
OR = odds ratio ; IC = intervalle de confiance ; REI = revascularisation entraînée par l'ischémie ; IM = infarctus du myocarde ; ITTm = intention de traiter modifiée ; TS = thrombose de stent.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Kengrexal dans un ou plusieurs sous-groupe(s) de la population pédiatrique dans la prévention de l'embolie et de la thrombose non spécifique de site, pour le traitement de la thrombose chez les patients pédiatriques subissant des procédures vasculaires percutanées thérapeutiques diagnostiques et/ou thérapeutiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Dans une étude prospective de phase I, multicentrique, en ouvert, avec groupe unique, le cangrélol a été évalué à 2 niveaux de dose, de 0,5 et 0,25 microgrammes/kg/min, chez 15 nouveau-nés âgés de ≤ 28 jours qui présentaient une cardiopathie congénitale nécessitant une intervention palliative avec

création d'un shunt systémico-pulmonaire, d'un shunt entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire ou avec pose d'un stent dans le canal artériel (voir rubrique 4.2). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a été évaluée au moyen de l'agrégométrie par transmission lumineuse (LTA) en réponse à la stimulation par 20 et 5 µM d'ADP. Le pourcentage d'inhibition de l'agrégation maximale 45 minutes après le début de la perfusion du cangrélol et le nombre de sujets ayant obtenu > 90 % d'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

	Cangrélol 0,5 µg/kg/min N = 8		Cangrélol 0,25 µg/kg/min N = 7	
<b>Méthode LTA</b>	avec ADP à 20 µM	avec ADP à 5 µM	avec ADP à 20 µM	avec ADP à 5 µM
<b>N</b>	6	5	7	5
% d'inhibition de l'agrégation maximale 45 minutes après le début de la perfusion, moyenne (ET) médiane (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)
Sujets ayant obtenu > 90 % d'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La biodisponibilité du cangrélol est complète et immédiate. Le cangrélol est rapidement distribué et il atteint sa C<sub>max</sub> en deux minutes après l'administration d'un bolus intraveineux suivi d'une perfusion. La concentration moyenne à l'état stationnaire du cangrélol durant une perfusion intraveineuse constante de 4 microgrammes/kg/min est de 488 ng/mL.

### Distribution

Le cangrélol a un volume de distribution de 3,9 litres. Le cangrélol se fixe à 97 – 98 % aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

Le cangrélol est désactivé rapidement dans le plasma par déphosphorylation pour former son principal métabolite, un nucléoside. Le métabolisme du cangrélol est indépendant de la fonction des organes et il n'interfère pas avec les autres médicaments métabolisés par les enzymes hépatiques.

### Élimination

La demi-vie du Kengrexal est de trois à six minutes, indépendamment de la dose. Après l'administration intraveineuse d'une perfusion de 2 microgrammes/kg/min de cangrélol [<sup>3</sup>H] chez des hommes en bonne santé, 93 % de la radioactivité totale ont été récupérés. Parmi la substance récupérée, 58 % ont été retrouvés dans les urines et les autres 35 % dans les selles, il est présumé après excrétion biliaire. L'excrétion initiale était rapide, de manière telle que 50 % environ de la radioactivité administrée ont été récupérés dans les 24 premières heures, et 75 % d'ici 48 heures. La clairance moyenne était de l'ordre de 43,2 litres/kg.

### Linéarité/non linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques du cangrélor ont été évaluées et elles se sont avérées linéaires chez les patients et les volontaires en bonne santé.

### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

#### *Populations particulières*

La pharmacocinétique du cangrélor n'est pas affectée par le genre, l'âge ou le statut rénal ou hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose pour ces populations.

#### *Population pédiatrique*

La perfusion de cangrélor a été évaluée chez des nouveau-nés (entre la naissance et l'âge de 28 jours) à un niveau de dose de 0,25 et 0,5 microgrammes/kg/min. Les concentrations maximales ont été de 19 ng/mL et 60 ng/mL, respectivement, et elles ont été observées environ 45 minutes après le début de la perfusion. Chez les nouveau-nés, le cangrélor est rapidement métabolisé pour former son principal métabolite, l'AR-C69712XX. Des taux très faibles ou indétectables de cangrélor ont été observés 5 à 10 minutes après la perfusion et des taux relativement élevés du principal métabolite ont été détectés.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, mutagénicité et pouvoir clastogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de cancérogénicité n'ont pas été réalisées.

Chez le rat et le chien, les principaux effets indésirables se sont produits dans les voies urinaires hautes et ils consistaient en des lésions des tubules rénaux, du bassinnet du rein et de l'uretère. Les changements anatomiques étaient liés au taux accru de créatinine plasmatique et d'urée, au taux accru d'albumine et au nombre plus élevé de globules sanguins dans les urines. Les lésions subies par les voies urinaires étaient réversibles dès l'arrêt de l'administration dans une étude d'investigation chez le rat.

### Toxicité pour la reproduction

Le cangrélor a produit un retard de la croissance du fœtus qui était associée à la dose ; ce retard se caractérisait par des incidences accrues d'ossification incomplète et de métatarses non ossifiés dans les pattes postérieures du rat. Chez le lapin, le cangrélor était associé à des incidences accrues d'avortement et de pertes intra-utérines, ainsi qu'à un retard de la croissance du fœtus aux doses plus fortes, qui aurait pu être secondaire à la toxicité chez la mère. Durant les études sur la reproduction, le cangrélor n'a produit des malformations ni chez le rat, ni chez le lapin.

### Altération de la fertilité

Des effets sur la fertilité, l'aptitude à produire une gestation avec la(les) partenaire(s) femelle(s), la morphologie et la motilité du sperme ont été observés durant l'étude sur la fertilité chez le rat mâle, lorsque le cangrélor était administré en des doses équivalentes à celles utilisées chez l'homme et correspondant à 1,8 fois la dose recommandée pour l'ICP. Ces effets ne sont pas apparus avec les doses plus faibles et ils étaient réversibles dès l'arrêt de l'administration. Dans cette étude, une analyse du sperme a été réalisée après 8 semaines de traitement permanent.

Chez la femelle, la fertilité n'a été affectée par aucune des doses.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Sorbitol  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

La poudre doit être reconstituée immédiatement avant la dilution et l'utilisation. Ne pas réfrigérer. Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution/dilution écarte le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre conditionnée dans des flacons en verre de 10 mL (Type 1) fermés avec un bouchon en caoutchouc butyle enduit de Flurotec et scellé par un sceau d'aluminium gaufré.

Kengrexal est disponible en conditionnements de 10 flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Instructions pour la préparation

Des procédures aseptiques doivent être utilisées pour la préparation de Kengrexal.

Le flacon doit être reconstitué immédiatement avant la dilution et l'utilisation. Reconstituer chaque flacon de 50 mg en y ajoutant 5 mL d'eau stérile pour préparations injectables. Faire tourner doucement jusqu'à ce que toute la substance soit dissoute. Éviter d'agiter vigoureusement. Attendre que la mousse se stabilise, s'il y a lieu. S'assurer que le contenu du flacon est entièrement dissous et que la solution obtenue est limpide et incolore à jaune clair.

Ne pas utiliser sans diluer. Avant administration, les 5 mL de solution reconstituée doivent être prélevés dans chaque flacon et doivent être dilués avec 250 mL d'une solution à 9 mg/mL de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection ou avec une solution de glucose (5 %) pour injection. Mélanger soigneusement le contenu de la poche.

Après reconstitution, le médicament doit être inspecté visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules.

Kengrexal est administré selon un schéma qui dépend du poids et constitué d'un bolus intraveineux initial suivi d'une perfusion intraveineuse. Le bolus et la perfusion doivent être administrés à partir de la solution à perfuser.

Cette dilution donnera une concentration de 200 microgrammes/mL, quantité qui devrait suffire pour au moins deux heures d'administration, selon les besoins. Les patients pesant 100 kg et plus nécessiteront au moins deux poches.

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/994/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23 mars 2015  
Date du dernier renouvellement : 16 décembre 2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE EXTERNE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kengrexal 50 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.  
cangrélor

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient du cangrélor tétrasodique correspondant à 50 mg de cangrélor.  
Après reconstitution, 1 mL contient 10 mg de cangrélor.  
Après dilution, 1 mL contient 200 microgrammes de cangrélor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol.  
Sorbitol.  
Hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.  
10 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

La poudre doit être reconstituée immédiatement avant la dilution et l'utilisation. Ne pas réfrigérer. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/994/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. DENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. DENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Kengrexal 50 mg poudre pour solution à diluer  
cangrélor  
Par voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

50 mg

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### Kengrexal 50 mg poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion cangrélol

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kengrexal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kengrexal
3. Comment utiliser Kengrexal
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kengrexal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Kengrexal et dans quels cas est-il utilisé

Kengrexal est un médicament anti-plaquettaire qui contient la substance active cangrélol.

Les plaquettes sont de très petites cellules du sang qui peuvent former des amas et aider ainsi le sang à coaguler. Parfois, des caillots peuvent se former dans un vaisseau sanguin endommagé tel qu'une artère dans le cœur et cela peut être très dangereux car le caillot peut interrompre l'alimentation en sang (un événement thrombotique) et causer une crise cardiaque (infarctus du myocarde).

Kengrexal diminue les amas de plaquettes et réduit donc le risque de formation d'un caillot sanguin.

Kengrexal vous a été prescrit parce que vous avez des vaisseaux sanguins bouchés dans votre cœur (coronaropathie) et que vous devez subir une intervention (appelée intervention coronaire percutanée – ICP) pour éliminer le blocage. Durant cette intervention, il est possible que l'on introduise un stent dans votre vaisseau sanguin pour aider à le garder ouvert. Le fait d'utiliser Kengrexal réduit le risque que cette intervention cause la formation d'un caillot et bloque à nouveau les vaisseaux sanguins.

Kengrexal est utilisé uniquement chez l'adulte.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kengrexal

##### N'utilisez jamais Kengrexal

- si vous êtes allergique au cangrélol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous avez une affection médicale qui provoque actuellement un saignement, tel qu'un saignement de l'estomac ou des intestins, ou une affection qui vous rend plus susceptible d'avoir un saignement non contrôlé (hémostase altérée ou troubles irréversibles de la coagulation) ;
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale lourde ou souffert d'une autre forme de traumatisme physique grave tel qu'une fracture osseuse ou un accident de la circulation ;
- si vous avez une pression sanguine très élevée non contrôlée ;
- si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une « mini-attaque » (aussi connue sous le nom d'attaque ischémique transitoire, AIT) causée par l'interruption temporaire de l'apport de sang au cerveau.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Kengrexal si :

- vous êtes, ou pensez que vous pourriez être ; exposé(e) à un risque accru de saignement. Par exemple, si vous avez une affection médicale qui affecte la coagulation du sang ou en raison d'une autre affection médicale susceptible d'augmenter le risque de saignement telle qu'une grave blessure récente, une intervention chirurgicale récente, des antécédents d'attaque ou d'attaque ischémique transitoire ou de saignement récent de l'estomac ou de l'intestin ;
- vous souffrez d'une fonction rénale altérée ou nécessitez une dialyse ;
- vous avez déjà souffert d'une réaction allergique au Kengrexal ou à l'un quelconque de ses constituants ;
- vous souffrez de difficultés respiratoires comme l'asthme ;
- votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres.

## **Enfants et adolescents**

Kengrexal n'est pas recommandé pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et Kengrexal**

Vous pouvez recevoir de l'acide acétylsalicylique pendant que vous êtes traité(e) par Kengrexal ou un autre type de médicament anti-plaquettaire (p. ex. le clopidogrel) avant et après un traitement avec Kengrexal.

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui pourraient augmenter le risque d'effets indésirables tels que le saignement, y compris des diluants sanguins (anticoagulants, p. ex. warfarine).

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Kengrexal n'est pas recommandée pendant la grossesse.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'effet de Kengrexal s'estompe rapidement et il est peu susceptible d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **Kengrexal contient du sodium et du sorbitol**

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose, et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de risque d'effets indésirables graves.

Vous devez en informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous présentez une IHF.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Kengrexal**

Votre traitement avec Kengrexal aura lieu sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de soins aux patients atteints de cardiopathie. Le médecin décidera de la dose de Kengrexal que vous recevrez et c'est lui qui préparera le médicament.

Kengrexal est destiné à être injecté puis suivi d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine. La dose administrée dépend de votre poids.

La dose recommandée est :

- 30 microgrammes par kilogramme de poids corporel par injection, suivis immédiatement de
- 4 microgrammes par kilogramme de poids corporel par minute par perfusion (goutte à goutte) pendant au moins 2 heures. Le médecin décidera si vous devrez être traité(e) pendant plus longtemps.

#### **Si vous avez utilisé plus de Kengrexal que vous n'auriez dû**

Ce médicament vous sera administré par un professionnel de la santé. Votre médecin décidera de la manière de vous traiter, de l'arrêt du médicament et il vous surveillera afin de détecter tout effet indésirable éventuel.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si des effets indésirables apparaissent, ils risquent de nécessiter l'attention d'un médecin.

Informez **immédiatement** votre médecin si vous remarquez un quelconque des effets indésirables suivants :

- saignement provenant de n'importe quelle partie du corps. Le saignement est un effet indésirable fréquent du traitement avec Kengrexal (peut affecter 1 personne sur 10). Le saignement peut être grave, et des issues fatales ont été rapportées ;
- réaction allergique (éruption cutanée, démangeaisons, sensation de constriction/gonflement du pharynx, gonflement de la langue ou des lèvres, difficulté à respirer). Une réaction allergique est un effet indésirable grave du traitement avec Kengrexal (peut affecter 1 personne sur 1 000 au maximum) et elle peut être éventuellement grave.

*Effets indésirables fréquents : peuvent affecter 1 personne sur 10 au maximum*

- Des petites contusions peuvent apparaître n'importe où sur le corps (y compris de petits bleus rouges sur la peau ou au site d'injection sous la peau, causant un gonflement),
- dyspnée (essoufflement),
- saignement conduisant à des diminutions du volume sanguin ou des nombres de globules rouges,
- fuite de liquide provenant du site d'injection ou du site cathétérisé.

*Effets indésirables peu fréquents : peuvent affecter 1 personne sur 100 au maximum*

- saignement entraînant du liquide autour du cœur, du sang dans la cavité thoracique ou un saignement provenant du nez, du tube digestif, de l'abdomen, dans les urines ou provenant du site d'injection ou du site cathétérisé,
- augmentation des taux de créatinine sanguine (mis en évidence par les analyses de sang), indiquant une fonction rénale réduite,
- variations de la pression sanguine,
- éruption cutanée, prurit, urticaire,
- hématome au site de ponction vasculaire.

*Effets indésirables rares : peuvent affecter 1 personne sur 1 000 au maximum*

- saignement entraînant un faible nombre de plaquettes sanguines ou de l'anémie,
- saignement dans l'œil, le cerveau (y compris attaque), le bassin et le poumon,
- saignement provenant du site lésionné,

- gonflement d'une artère ou de la paroi du cœur, touchant seulement quelques couches des parois vasculaires,
- sévères réactions allergiques,
- réduction de la coagulation du sang,
- ecchymoses,
- gonflement du visage.

*Effets indésirables très rares : peuvent affecter 1 personne sur 10 000 au maximum*

- saignement sous la peau ou autour de l'œil,
- infection aux sites de saignement,
- règles abondantes,
- saignement provenant du pénis, de l'oreille ou de tumeurs cutanées pré-existantes.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Kengrexal**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée : la poudre doit être reconstituée immédiatement avant la dilution et l'utilisation. Ne pas réfrigérer.

Solution diluée : Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution/dilution écarte le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Kengrexal**

La substance active est le cangrélor. Chaque flacon contient 50 mg de cangrélor. Après reconstitution, 1 mL de solution à diluer contient 10 mg de cangrélor et après dilution, 1 mL de solution contient 200 microgrammes de cangrélor.

Les autres composants sont le mannitol, le sorbitol et l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

### **Comment se présente Kengrexal et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion dans un flacon en verre.

Kengrexal est une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

Kengrexal est disponible en conditionnements de 10 flacons.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma

Italie

**Fabricant**

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

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**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

**Malte**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

Kengrexal doit être administré par un médecin expérimenté soit en soins coronaires aigus, soit en interventions coronaires ; il est destiné à être utilisé en milieu hospitalier dans le cadre de soins aigus spécialisés.

**Posologie**

La dose recommandée de Kengrexal pour les patients subissant une ICP est un bolus intraveineux de 30 microgrammes/kg, immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse de 4 microgrammes/kg/minute. Le bolus et la perfusion doivent être instaurés avant l'intervention et se poursuivre pendant au moins deux heures ou toute la durée de l'intervention, selon la durée la plus longue. À la discrétion du médecin, la perfusion peut continuer pendant quatre heures en tout, voir rubrique 5.1.

Les patients doivent passer à un traitement chronique par inhibiteur oral du P2Y12. Pour la transition, une dose de charge de thérapie par inhibiteur oral du P2Y12 (clopidogrel, ticagrélor ou prasugrel) devrait être administrée immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélor. Alternativement, une dose de charge de ticagrélor ou de prasugrel, mais non de clopidogrel, peut être administrée jusqu'à 30 minutes avant la fin de la perfusion, voir rubrique 4.5.

### Instructions pour la préparation

Des procédures aseptiques doivent être utilisées pour la préparation de Kengrexal.

Le flacon doit être reconstitué immédiatement avant la dilution et l'utilisation. Reconstituer chaque flacon de 50 mg en y ajoutant 5 mL d'eau stérile pour préparations injectables. Faire tourner doucement jusqu'à ce que toute la substance soit dissoute. Éviter d'agiter vigoureusement. Attendre que la mousse se stabilise, s'il y a lieu. S'assurer que le contenu du flacon est entièrement dissous et que la solution obtenue est limpide et incolore à jaune clair.

Ne pas utiliser sans diluer. Avant administration, les 5 mL de solution reconstituée doivent être prélevés dans chaque flacon et doivent être dilués avec 250 mL d'une solution à 9 mg/mL de chlorure de sodium (0,9 %) pour injections ou avec une solution de glucose (5 %) pour injection. Mélanger soigneusement le contenu de la poche.

Après reconstitution, le médicament doit être inspecté visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules. Kengrexal est administré selon un schéma qui dépend du poids et constitué d'un bolus intraveineux initial suivi d'une perfusion intraveineuse. Le bolus et la perfusion doivent être administrés à partir de la solution à perfuser.

Cette dilution donnera une concentration de 200 microgrammes/mL, quantité qui devrait suffire pour au moins deux heures d'administration, selon les besoins. Les patients pesant 100 kg et plus nécessiteront au moins deux poches.