

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 52,2 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1. Anwendungsgebiete

Kengrexal, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht, ist indiziert für die Senkung von thrombotischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen und vor Einleitung der PCI keine oralen P2Y<sub>12</sub>-Hemmer erhielten und bei denen eine orale Therapie mit P2Y<sub>12</sub>-Hemmern nicht möglich oder wünschenswert ist.

### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

Die Patienten sollten auf eine orale Therapie mit P2Y<sub>12</sub> als Dauertherapie umgestellt werden. Zur Einstellung sollte eine Anfangsdosis (*Loading dose*) einer oralen Therapie mit P2Y<sub>12</sub> (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) unmittelbar nach Absetzen der Cangrelor-Infusion verabreicht werden. Alternativ dazu kann eine Anfangsdosis von Ticagrelor oder Prasugrel, jedoch nicht von Clopidogrel, 30 Minuten vor Ende der Infusion verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.5.

#### *Anwendung mit anderen Antikoagulantien*

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

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren ( $\geq 75$  Jahre) Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cangrelor bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

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

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

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

### **4.3. Gegenanzeigen**

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

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Blutungsrisiko

Bei der Kengrexal-Therapie besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

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

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

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

#### Intrakranielle Blutungen

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

#### Herzbeutelamponade

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

#### Wirkungen auf die Nierenfunktion

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

#### Überempfindlichkeit

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

#### Risiko einer Dyspnoe

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

#### Fructoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### Natrium

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

### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Interaktionsstudien wurden ausschließlich an Erwachsenen durchgeführt.

#### Orale P2Y<sub>12</sub>-Wirkstoffe (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)

Wird Clopidogrel während der Infusion von Cangrelor verabreicht, wird die erwartete Hemmwirkung von Clopidogrel auf die Plättchen nicht erzielt. Die Verabreichung von 600 mg Clopidogrel unmittelbar nach der Beendigung der Cangrelor-Infusion führt im vollen Umfang zur erwarteten pharmakodynamischen Wirkung. Keine klinisch relevante Unterbrechung der P2Y<sub>12</sub>-Hemmung wurde

bei Phase-III-Studien beobachtet, als 600 mg Clopidogrel unmittelbar nach dem Absetzen der Cangrelor-Infusion verabreicht wurde.

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

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

#### Acetylsalicylsäure (ASS), Heparin, Nitroglycerin

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

#### Bivalirudin, niedermolekulares Heparin, Fondaparinux und GPIIb/IIIa-Inhibitoren

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

#### Cytochrom P450 (CYP)

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

#### Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP)

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

### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

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

Kengrexal sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

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

## Fertilität

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

## **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kengrexal hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8. Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Cangrelor wurde bei über 12.700 behandelten Patienten, die sich einer PCI unterzogen, untersucht. Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Cangrelor zählen leichte und mittelschwere Blutungen und Dyspnoe. Schwerwiegende Nebenwirkungen bei Cangrelor bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sind schwerwiegende/lebensbedrohliche Blutungen und Überempfindlichkeitsreaktionen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> bis <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math> bis <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Hämatom Infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Blutungen aus Hauttumoren
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Thrombozyto- penie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion (anaphylaktischer Schock), Überempfindlich- keitsreaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems			Intrakranielle Blutungen <sup>d*</sup>	
Augener- krankungen			Glaskörper- blutung	

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig (≥1/100 bis &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥1/1.000 bis &lt;1/100)</b>	<b>Selten (≥1/10.000 bis &lt;1/1.000)</b>	<b>Sehr selten (&lt;1/10.000)</b>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Blutungen aus dem Ohr
Herzer- krankungen		Herzbeutel- tamponade (Perikard- blutungen)		
Gefäß- erkrankungen	Hämatom <5 cm, Blutungen	Hämodynamische Instabilität,	Wundblutung, Pseudo- aneurysma der Gefäße	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (Belastungs- dyspnoe)	Epistaxis, Hämoptyse,	Pulmonale Blutungen	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Retroperitoneale Blutungen,* Peritoneal- hämatom, gastrointestinale Blutungen <sup>a</sup>		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge- webes	Ekchymose (Petechien, Purpura)	Rash, Pruritus, Urtikaria <sup>f</sup>	Angioödem	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Blutungen im Bereich der Harnwege, Akutes Nierenversagen (Nierenversagen)		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			Blutungen im Beckenbereich	Menstruations- blutungen, Blutungen aus dem Penis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Ausfluss aus der Blutgefäß- Punktionsstelle	Hämatom an der Blutgefäß- Punktionsstelle <sup>b</sup>		
Untersuchungen	Hämatokrit- Abfall, Hämoglobin- Abfall**	Kreatininwert im Blut erhöht	Blutplättchen- Abfall, Erythrozyten- Abfall, Anstieg der <i>International Normalised Ratio</i>	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hämatom ≥5 cm		Kontusion	Periorbitales Hämatom, subkutanes Hämatom

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

- a. Obere gastrointestinale Blutungen, Mundblutungen, Zahnfleischblutung, Ösophagusblutungen, Duodenalulkus-Blutungen, Hämatemesis, untere gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen, Hämorrhoiden-Blutungen, Hämatochezie
  - b. Blutung an der Applikationsstelle, Blutungen oder Hämatom an der Katheterstelle, Blutungen oder Hämatom an der Infusionsstelle
  - c. Gerinnungszeit anomal, Prothrombinzeit verlängert
  - d. Zerebrale Blutungen, zerebrovaskuläres Ereignis
  - e. Hämaturie, Blut im Stuhl, Harnleiterblutungen
  - f. Erythem, erythematöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag
- \* Einschließlich von Ereignissen mit tödlicher Folge  
 \*\* Eine Transfusion erfolgte gelegentlich: 101/12565 (0,8 %)

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

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

Kein Baseline demografischer Faktor änderte das relative Blutungsrisiko bei Cangrelor.

**Tabelle 2: Nicht-CABG-bezogene Blutung**

<b>GUSTO-Blutung, n (%)</b>		
<b>CHAMPION gepoolt</b>	<b>Cangrelor (N = 12565)</b>	<b>Clopidogrel (N = 12542)</b>
Alle GUSTO-Blutungen	2196 (17,5)	1696 (13,5)
Schwerwiegend/lebensbedrohlich	28 (0,2)	23 (0,2)
Mittelschwer	76 (0,6)	56 (0,4)
Leicht <sup>a</sup>	2109 (16,8)	1627 (13,0)
Leicht ohne Ekchymose, Wundsekret und Hämatom <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Patienten mit jeder Art von Transfusion	90 (0,7)	70 (0,6)
<b>CHAMPION-PHOENIX</b>	<b>Cangrelor (N = 5529)</b>	<b>Clopidogrel (N = 5527)</b>
Alle GUSTO-Blutungen	178 (3,2)	107 (1,9)
Schwerwiegend/lebensbedrohlich	9 (0,2)	6 (0,1)
Mittelschwer	22 (0,4)	13 (0,2)
Leicht <sup>b</sup>	150 (2,7)	88 (1,6)
Leicht ohne Ekchymose, Wundsekret und Hämatom <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Patienten mit jeder Art von Transfusion	25 (0,5)	16 (0,3)

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

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



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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9. Überdosierung**

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Kengrexal enthält Cangrelor, einen direkten P2Y<sub>12</sub>-Plättchenrezeptorantagonisten, der Adenosindiphosphat (ADP)-induzierte Plättchenaktivierung und -aggregation *in vitro* und *ex vivo* blockiert. Cangrelor bindet selektiv und reversibel an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor, um eine weitere Signalgebung und Plättchenaktivierung zu verhindern.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Cangrelor bewirkt eine Hemmung der Aktivierung und Aggregation von Plättchen, wie aggregometrische Messverfahren (Lichttransmissions- und Impedanzaggregometrie), Point-of-Care-Assays (z. B. VerifyNow P2Y<sub>12</sub><sup>TM</sup>-Test), VASP-P und Durchflusszytometrie zeigen. Der Eintritt der P2Y<sub>12</sub>-Hemmung erfolgt rasch nach der Verabreichung von Cangrelor.

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Den primären klinischen Nachweis der Wirksamkeit von Cangrelor liefert CHAMPION PHOENIX, eine randomisierte, doppelblinde Studie über den Vergleich von Cangrelor (n = 5472) mit Clopidogrel

(n = 5470), verabreicht in Kombination mit Aspirin und anderen Standardtherapien, u. a. unfraktioniertes Heparin (78 %), Biviluridin (23 %), LMWH (14 %) oder Fondaparinux (2,7 %). Die mittlere Dauer der Cangrelor-Infusion betrug 129 Minuten. GPIIb/IIIa-Inhibitoren wurden ausschließlich als Notfallbehandlung zugelassen und bei 2,9 % der Patienten angewendet. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit koronarer Atherosklerose, bei denen eine PCI aufgrund einer stabilen Angina pectoris (58 %), eines akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS) (26 %) oder eines ST-Streckenhebungsmyokardinfarkts (STEMI) (16 %) erforderlich war.

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

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

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

<b>Cangrelor vs. Clopidogrel</b>				
<b>n (%)</b>	<b>Cangrelor N = 5470</b>	<b>Clopidogrel N = 5469</b>	<b>ODER (95 % KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Primärer Endpunkt Tod/MI/IDR/ST<sup>a</sup></b>	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,005
<b>Wesentliche sekundäre Endpunkte</b>				
Stentthrombose	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43; 0,90)	0,010
Tod	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52; 1,92)	>0,999
MI	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67; 0,97)	0,022
IDR	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45; 1,20)	0,217

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

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

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

<b>Cangrelor vs. Clopidogrel</b>				
n (%)	Cangrelor N = 5462	Clopidogrel N = 5457	ODER (95 % KI)	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Primärer Endpunkt</b> Tod/MI/IDR/ST	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73; 0,99)	0,035
<b>Wesentliche sekundäre Endpunkte</b>				
Stentthrombose	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50; 0,92)	0,012
Tod	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76; 1,58)	0,643
MI	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68; 0,98)	0,030
IDR	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59; 1,21)	0,360

<sup>a</sup> p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests.

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; IDR = ischämiebedingte Revaskularisation; MI = Myokardinfarkt; mITT = modifizierte Intent-to-Treat-Population; ST = Stentthrombose.

### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearität/Nicht-Linearität

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

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehungen

#### *Spezielle Patientengruppen*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Cangrelor wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1).

### **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Studien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

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

### Reproduktionstoxizität

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

### Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Sorbitol  
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)

## **6.2. Inkompatibilitäten**

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

## **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

Zwei Jahre.

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

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

## **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

## **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Pulver in 10 ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Gummistopfen aus Halobutylkautschuk und versiegelt mit einem gebördelten Aluminiumsiegel

Kengrexal ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

## **6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Hinweise zur Zubereitung

Bei der Zubereitung von Kengrexal sind aseptische Techniken zu verwenden.

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

Nicht unverdünnt verwenden. Vor der Verabreichung muss jede rekonstituierte Durchstechflasche mit 250 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder mit Glucoselösung (5 %) für Injektionszwecke weiter verdünnt werden.

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

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

5 ml aus einer rekonstituierten Durchstechflasche aufziehen und durch Hinzufügen einer 250 ml isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder einer Glucoselösung (5 %) für Injektionszwecke weiter verdünnen. Den Beutelinhalt gründlich mischen. Diese Lösung ergibt eine Konzentration von 200 Mikrogramm/ml, die je nach Bedarf für eine Dosierungsdauer von mindestens zwei Stunden ausreichen sollte. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und mehr werden mindestens zwei Beutel benötigt.

### Beseitigung

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park  
Abingdon, Oxfordshire  
OX14 4SA  
VEREINIGTES KÖNIGREICH  
+44 1235 448500  
+44 1235 836661

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/994/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

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

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

Hälsa Pharma GmbH, Nikolaus-Dürkopp-Str. 4a, 33602 Biefeld, DEUTSCHLAND

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Umkarton**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

### **2. WIRKSTOFF(E)**

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

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Mannitol  
Sorbitol  
Natriumhydroxid  
Weitere Angaben siehe Packungsbeilage

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung  
Packungsbeilage beachten

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

The Medicines Company UK Ltd  
115L Milton Park,  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4SA  
GROSSBRITANNIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/994/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

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

Kengrexal 50 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Cangrelor  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Kengrexal und wofür wird es angewendet?

Kengrexal ist ein Antithrombotikum, das den Wirkstoff Cangrelor enthält.

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

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

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

Kengrexal darf nur bei Erwachsenen angewendet werden.

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

**Kengrexal darf nicht angewendet werden,**

- Wenn Sie allergisch gegen Cangrelor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- Wenn Sie eine Erkrankung haben, die Blutungen verursacht wie Magen- oder Darmblutungen, oder die Sie anfälliger für unkontrollierte Blutungen (beeinträchtigte Hämostase und/oder irreversible Koagulationsstörungen) macht.
- Wenn Sie sich kürzlich einer größeren Operation unterzogen oder irgendeine Form schwerwiegender Unfälle wie Knochenfrakturen oder Verkehrsunfälle erlitten haben.
- Wenn Sie an unkontrolliertem, starkem Bluthochdruck leiden.
- Wenn Sie früher bereits einen Schlaganfall oder einen „Mini-Schlaganfall“ (auch transitorische ischämische Attacke (TIA) genannt), hervorgerufen durch die kurzzeitige Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn, hatten.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

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

### **Kinder und Jugendliche**

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

### **Anwendung von Kengrexal zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Kengrexal enthält Natrium und Sorbitol**

Bitte wenden Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

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

## **3. Wie ist Kengrexal anzuwenden?**

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



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

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

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

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

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

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

Wenn Nebenwirkungen auftreten müssen sie evtl. medizinisch behandelt werden.

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

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

*Häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*

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

*Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen*

Blutungen, die zu einer Flüssigkeitsansammlung am Herzen führen, Blut im Brustraum oder Blutungen der Nase, des Magen-Darm-Trakts, im Bauch oder im Urin oder aus den Injektions- oder Katheterstellen. Andere gelegentliche Nebenwirkungen sind eine verminderte Nierenfunktion, die zu erhöhten Kreatininwerten im Blut führen, sowie Blutdruckschwankungen und Hautausschläge.

*Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen*

Blutungen, die zu einer niedrigen Blutplättchenzahl oder Anämie führen; Blutungen im Auge, Gehirn (einschließlich Schlaganfall), Becken und in der Lunge; Blutungen aus Wunden, schwere allergische Reaktionen und Schwellungen im Gesicht.

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

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

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

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

## **5. Wie ist Kengrexal aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Kengrexal enthält**

Der Wirkstoff ist Cangrelor. Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Cangrelor.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Sorbitol und Natriumhydroxid zur pH-Anpassung.

### **Wie Kengrexal aussieht und Inhalt der Packung**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in einer Glasflasche.

Kengrexal ist ein weißes bis cremefarbenes gefriergetrocknetes Pulver.

Kengrexal ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

The Medicines Company UK Ltd

115L Milton Park

Abingdon, Oxfordshire

OX14 4SA

VEREINIGTES KÖNIGREICH

Tel + 44 1235 448500

Fax + 44 1235 836661

### **Hersteller**

Hälsa Pharma GmbH

Nikolaus-Dürkopp-Str. 4a

33602 Biefeld

Deutschland

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

**België/Belgique/Belgien**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel: +32 (0) 80081522  
ou/oder +32 (0) 27006752  
Email/E-Mail:  
medical.information@themedco.com

**Lietuva**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel. Nr.: +370 880031794  
arba +370 852140678  
El. paštas: medical.information@themedco.com

**България**

The Medicines Company UK Ltd  
Тел.: 00800 1103246  
или +359(0) 24916041  
e-mail: medical.information@themedco.com

**Luxembourg/Luxemburg**

The Medicines Company UK Ltd  
Tél/Tel: +352 80028211  
ou/oder +352 24871691  
Email/E-Mail:  
medical.information@themedco.com

**Česká republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +420 800050070  
nebo +420 239018449  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Magyarország**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +36 (0) 680986235  
vagy +36 (0) 617777410  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Danmark**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.nr.: +45 80251618  
eller +45 43314966  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Malta**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +356 80062399  
jew +356 27780987  
Email: medical.information@themedco.com

**Deutschland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +49 (0) 8007238819  
oder +49 (0) 69299571318  
E-Mail: medical.information@themedco.com

**Nederland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +31 (0) 8003712001  
of +31 (0) 707709201  
Email: medical.information@themedco.com

**Eesti**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +372 8000044560  
või +372 8801076  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Norge**

The Medicines Company UK Ltd  
Tlf.: +47 80056935  
eller +47 22310956  
E-post: medical.information@themedco.com

**Ελλάδα**

The Medicines Company UK Ltd  
Τηλ: +30 0080044149444  
ή: +30 2130022586  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Österreich**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +43 (0) 800070265  
oder +43 (0) 1206092417  
E-Mail: medical.information@themedco.com

**España**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: +34 900816435  
o: +34 912768731  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Polska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: 800702695  
lub +48 223060790  
E-mail: medical.information@themedco.com

**France**

The Medicines Company France SAS  
Tél (0)805542540  
ou + 33 (0)1 41 29 75 75  
ou + 33 (0)1 57 32 92 42  
Email : medical.information@themedco.com

**Hrvatska**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
ili +41 44 828 1084  
Email: medical.information@themedco.com

**Ireland**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +353 1800812065  
or +353 (0)19075583  
Email: medical.information@themedco.com

**Ísland**

The Medicines Company UK Ltd  
Sími: +354 8007260  
eða +41 44 828 1084  
Netfang: medical.information@themedco.com

**Italia**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +39 800979546  
o +39 (0)291294790  
Email: medical.information@themedco.com

**Κύπρος**

The Medicines Company UK Ltd  
Τηλ: +357 80092567  
Τηλ: +357 022232390  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Latvija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tāl. +371 80004842  
vai +371 67859709  
E-pasts: medical.information@themedco.com

**Portugal**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel.: 800781355  
o: +351 213665359  
E-mail: medical.information@themedco.com

**România**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: 00800 843 633 26  
sau +41 44 828 1084  
E-mail: medical.information@themedco.com

**Slovenija**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: +386 (0) 80080631  
ali +386 (0) 18888602  
E-pošta: medical.information@themedco.com

**Slovenská republika**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: + +421 0800606758  
alebo +421 (0) 268622610  
Email: medical.information@themedco.com

**Suomi/Finland**

The Medicines Company UK Ltd  
Puh./tel. +358 (0) 800774218  
tai +358 (0) 972519943  
S-posti: medical.information@themedco.com

**Sverige**

The Medicines Company UK Ltd  
Tfn: +46 (0) 20100527  
eller +46 (0) 859366368  
E-post: medical.information@themedco.com

**United Kingdom**

The Medicines Company UK Ltd  
Tel: + (0)800 587 4149  
or +44 (0)203 684 6344  
Email: medical.information@themedco.com

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

**Weitere Informationsquellen**

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

---

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

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

Dosierung

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

Die Patienten sollten auf eine orale Therapie mit P2Y<sub>12</sub> als Dauertherapie eingestellt werden. Zur Einstellung eine Anfangsdosis (*Loading-Dosis*) oraler Therapie mit P2Y<sub>12</sub> (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) unmittelbar nach Absetzen der Cangrelor-Infusion verabreichen. Alternativ dazu kann eine Anfangsdosis Ticagrelor oder Prasugrel, jedoch nicht Clopidogrel, 30 Minuten vor Ende der Infusion verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.5.

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

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

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

Zubereitung

Die Zubereitung von Kengrexal muss mittels einer aseptischen Technik erfolgen.

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

Nicht unverdünnt verwenden. Vor der Verabreichung muss jede rekonstituierte Durchstechflasche mit 250 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder mit Glucoselösung (5 %) für Injektionszwecke weiter verdünnt werden.

Parenteral verabreichte Arzneimittel sind nach der Rekonstitution einer Sichtprüfung auf Partikel zu unterziehen.

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

5 ml aus einer rekonstituierten Durchstechflasche aufziehen und durch Hinzufügen einer 250 ml isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder einer Glucoselösung (5 %) für Injektionszwecke weiter verdünnen. Den Beutelinhalt gründlich mischen. Diese Lösung ergibt eine Konzentration von 200 Mikrogramm/ml, die je nach Bedarf für eine Dosierungsdauer von mindestens zwei Stunden ausreichen sollte. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und mehr werden mindestens zwei Beutel benötigt.