

▼ 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 P2Y₁₂-Hemmer erhielten und bei denen eine orale Therapie mit P2Y₁₂-Hemmern nicht möglich oder wünschenswert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis Kengrexal bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen, beträgt 30 Mikrogramm/kg in Form einer intravenösen Bolusinjektion, unmittelbar gefolgt von einer intravenösen Infusion von 4 Mikrogramm/kg/Min. Die Bolusinjektion sowie die Infusion sind vor der Intervention einzuleiten und mindestens zwei Stunden oder für die 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 P2Y₁₂ als Dauertherapie umgestellt werden.

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

Anwendung mit anderen Antikoagulantien

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht, mittelgradig oder schwergradig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe 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

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

Fälle anaphylaktischer Reaktionen/Schock und Angioödem (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 P2Y₁₂-Wirkstoffe (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)

Wird Clopidogrel während der Infusion von Cangrelor verabreicht, wird die erwartete Hemmwirkung von Clopidogrel auf die Plättchen nicht erzielt. Die Verabreichung von 600 mg Clopidogrel unmittelbar nach der Beendigung der Cangrelor-Infusion führt im vollen Umfang zur erwarteten pharmakodynamischen Wirkung. Keine klinisch relevante Unterbrechung der P2Y₁₂-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 auf Seite 3 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).

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzugeben.

4.9 Überdosierung

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

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

Für Kengrexal gibt es kein Gegenmittel, jedoch die pharmakokinetische Halbwertszeit von Kengrexal beträgt drei bis sechs Minuten.

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

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Hämatominfektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Blutungen aus Hauttumoren
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion (anaphylaktischer Schock), Überempfindlichkeitsreaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems			Intrakranielle Blutungen ^{d*}	
Augenerkrankungen			Glaskörperblutung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Blutungen aus dem Ohr
Herzerkrankungen		Herzbeutel tamponade (Perikardblutungen)		
Gefäßerkrankungen	Hämatom < 5 cm, Blutungen	Hämodynamische Instabilität	Wundblutung, Pseudoaneurysma der Gefäße	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (Belastungsdyspnoe)	Epistaxis, Hämoptyse	Pulmonale Blutungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Retroperitoneale Blutungen ^a , Peritonealhämatom, gastrointestinale Blutungen ^a		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekchymose (Petechien, Purpura)	Rash, Pruritus, Urtikaria ^f	Angioödem	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Blutungen im Bereich der Harnwege, Akutes Nierenversagen (Nierenversagen)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Blutungen im Beckenbereich	Menstruationsblutungen, Blutungen aus dem Penis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ausfluss aus der Blutgefäß-Punktionsstelle	Hämatom an der Blutgefäß-Punktionsstelle ^b		
Untersuchungen	Hämatokrit-Abfall, Hämoglobin-Abfall ^{**}	Kreatininwert im Blut erhöht	Blutplättchen-Abfall, Erythrozyten-Abfall, Anstieg der <i>International Normalised Ratio</i>	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hämatom ≥ 5 cm		Kontusion	Periorbitales Hämatom, subkutanes Hämatom

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

- a. Obere gastrointestinale Blutungen, Mundblutungen, Zahnfleischblutung, Ösophagusblutungen, 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 auf Seite 4.

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 Dosissgabe gering und ähnlich bei den Patienten, die Cangrelor im Vergleich zu Clopidogrel erhielten (8 [0,1 %] vs. 9 [0,1 %]).

Kein Baseline demografischer Faktor änderte das relative Blutungsrisiko bei Cangrelor.

Tabelle 2: Nicht-CABG-bezogene Blutung

GUSTO-Blutung, n (%)		
CHAMPION gepoolt	Cangrelor (N = 12565)	Clopidogrel (N = 12542)
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 ^a	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)
CHAMPION-PHOENIX	Cangrelor (N = 5529)	Clopidogrel (N = 5527)
Alle GUSTO-Blutungen	178 (3,2)	107 (1,9)
Schwerwiegend/lebensbedrohlich	9 (0,2)	6 (0,1)
Mittelschwer	22 (0,4)	13 (0,2)
Leicht ^b	150 (2,7)	88 (1,6)
Leicht ohne Ekchymose, Wundsekret und Hämatom < 5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Patienten mit jeder Art von Transfusion	25 (0,5)	16 (0,3)

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

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

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

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

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

^a Primärer Endpunkt von der logistischen Regression, angepasst je nach Anfangsdosis (*Loading-Dosis*) und Patientenstatus. p-Werte für sekundäre Endpunkte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests.

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

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

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

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

^a p-Werte auf der Grundlage des Chi-Quadrat-Tests.

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

Die Funktion der Blutplättchen ist innerhalb von 60 Minuten nach Infusionsstopp wiederhergestellt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Den primären klinischen Nachweis der Wirksamkeit von Cangrelor liefert CHAMPION PHOENIX, eine randomisierte, doppelblinde Studie über den Vergleich von Cangrelor (n = 5472) mit Clopidogrel (n = 5470), verabreicht in Kombination mit Aspirin und anderen Standardtherapien, u. a. unfractioniertes Heparin (78 %), Bivalirudin (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).

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 [3H] Cangrelor an gesunde männliche Probanden wurden 93 % der Radioaktivität wiedergefunden. 58 % des wiedergefundenen Materials befanden sich im Urin, die übrigen 35 % im Stuhl, vermutlich nach Gallenausscheidung. Die erste Ausscheidung erfolgte schnell, so dass ca. 50 % der verabreichten Radioaktivität in den ersten 24 Stunden und 75 % nach 48 Stunden wiedergefunden wurden. Die mittlere Clearance betrug ca. 43,2 l/kg.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

3 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 gewichtsbasiertes 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

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

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:
23. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt