

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ticagrelor EG 60 mg comprimés pelliculés

Ticagrelor EG 90 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de ticagrélor.

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de ticagrélor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

[60 mg:]

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, roses, d'un diamètre d'environ 8 mm.

[90 mg:]

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, jaunes, d'un diamètre d'environ 8 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ticagrélor, administré en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant:

- un syndrome coronarien aigu (SCA)
- des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) et un risque élevé de développer un événement athérothrombotique (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les patients traités par ticagrélor doivent également prendre une faible dose quotidienne d'AAS (75 à 150 mg) en traitement d'entretien, sauf contre-indication spécifique.

Syndromes coronariens aigus

Le traitement par ticagrélor doit être instauré à une dose de charge unique de 180 mg, puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour. Le traitement par ticagrélor 90 mg administré deux fois par jour est recommandé pendant 12 mois chez les patients ayant présenté un SCA, à moins que son arrêt soit cliniquement indiqué (voir rubrique 5.1).

Antécédents d'infarctus du myocarde

Le ticagrélor 60 mg administré deux fois par jour est la dose recommandée lorsqu'une prolongation du traitement est nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde datant d'au moins un an et présentant un risque élevé de développer un événement athérothrombotique (voir rubrique 5.1). Le traitement peut être instauré sans interruption en continuité du traitement initial d'un an par ticagrélor 90 mg ou par un autre inhibiteur du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) chez les patients ayant un SCA avec

un risque élevé de développer un événement athérothrombotique. Le traitement peut également être instauré jusqu'à 2 ans après l'infarctus du myocarde ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par un inhibiteur de l'ADP. Les données sur l'efficacité et la sécurité du ticagrélor au-delà d'un traitement prolongé de 3 ans sont limitées.

Si un changement de traitement est nécessaire, la première dose de ticagrélor doit être administrée dans les 24 heures suivant la dernière dose de l'autre antiagrégant plaquettaire.

Oubli de dose

Les interruptions de traitement doivent également être évitées. En cas d'oubli d'une dose de Ticagrelor EG, le patient ne doit prendre qu'un seul comprimé, à l'heure de sa prise habituelle suivante (dose prévue suivant l'oubli).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Le ticagrélor n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; son utilisation est dès lors contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3). Seules des données limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé, mais le ticagrélor doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ticagrélor chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du ticagrélor chez les enfants atteints de drépanocytose (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Ticagrelor EG peut être administré avec ou sans nourriture.

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler le(s) comprimé(s) en entier, les comprimés peuvent être écrasés en une poudre fine et mélangés dans un demi-verre d'eau, puis bus immédiatement. Le verre doit être rincé avec un autre demi-verre d'eau et le contenu doit être bu. Le mélange peut également être administré via une sonde naso-gastrique (CH8 ou plus). Il est important de nettoyer la sonde naso-gastrique en y faisant passer de l'eau après administration du mélange.

Médicaments vendus en pharmacies / pour les patients uniquement - à supprimer si non applicable :

Instructions pour ouvrir le flacon

Appuyez vers le bas sur le capuchon et tournez-le dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.8)
- saignement pathologique en cours
- antécédent d'hémorragie intracrânienne (voir rubrique 4.8)
- insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)
- l'administration concomitante de ticagrélor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir), car le traitement combiné peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrélor (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique

L'utilisation du ticagrélor chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée en tenant compte du rapport entre ce risque et les bénéfices en termes de prévention d'événements athérothrombotiques (voir rubriques 4.8 et 5.1). Si le traitement est cliniquement indiqué, le ticagrélor doit être utilisé avec prudence dans les groupes de patients suivants :

- Patients à risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal en cours ou récent) ou présentant un risque accru de traumatisme. L'utilisation du ticagrélor est contre-indiquée chez les patients ayant un saignement pathologique en cours, chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracrânienne et chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).
- Patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24 heures autour de l'administration du ticagrélor.

La transfusion de plaquettes n'ayant pas permis d'annuler l'effet antiagrégant plaquettaire du ticagrélor chez les volontaires sains, il est peu probable que cette mesure apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant un saignement. L'administration concomitante de ticagrélor et de desmopressine ne réduit pas le temps de saignement ; dès lors, il est peu probable que la desmopressine soit efficace dans la prise en charge thérapeutique des événements hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Un traitement antifibrinolytique (acide aminocaproïque ou acide tranexamique) et/ou un traitement par le facteur VIIa recombinant peuvent améliorer l'hémostase. Le traitement par ticagrélor peut être repris lorsque la cause des saignements a été identifiée et maîtrisée.

Chirurgie

Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent du ticagrélor avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament.

Dans l'étude PLATO, chez les patients ayant subi un pontage aorto-coronarien (PAC, ou *coronary artery bypass grafting* [CABG]), le ticagrélor a entraîné une fréquence de saignements plus élevée que le clopidogrel lorsqu'il a été arrêté 1 jour avant la chirurgie, mais a entraîné une fréquence de saignements majeurs comparable à celle du clopidogrel arrêté 2 jours ou plus avant la chirurgie (voir rubrique 4.8). Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, le ticagrélor doit être arrêté 5 jours avant la chirurgie (voir rubrique 5.1).

Patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique

Les patients ayant présenté un SCA et ayant des antécédents d'AVC ischémique peuvent être traités par le ticagrélor pendant une durée allant jusqu'à 12 mois (étude PLATO).

Dans l'étude PEGASUS, aucun patient ayant des antécédents d'infarctus du myocarde avec AVC ischémique antérieur n'a été inclus.

Par conséquent, en l'absence de données, la prolongation du traitement au-delà d'un an n'est pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique

L'utilisation du ticagrélor est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.3). L'expérience du ticagrélor chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est limitée ; par conséquent, la prudence est conseillée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients présentant un risque d'événements bradycardiques

La surveillance par Holter ECG a montré une augmentation de la fréquence des pauses ventriculaires essentiellement asymptomatiques pendant le traitement par ticagrélor, comparé au traitement par clopidogrel. Les patients avec un risque accru de bradycardie (par exemple, patients ne portant pas de pacemaker et ayant une maladie du sinus, un bloc auriculoventriculaire du 2^e ou 3^e degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus des études principales évaluant l'efficacité et la sécurité du ticagrélor. Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée, le ticagrélor doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.1).

De plus, le ticagrélor doit être administré avec précaution en cas d'association à des médicaments connus pour induire des bradycardies. Cependant, aucun signe d'effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus pour induire une bradycardie (p. ex. 96 % de patients étaient sous bêtabloquants, 33 % sous diltiazem et vérapamil [antagonistes du calcium] et 4 % sous digoxine) (voir rubrique 4.5)

Durant la sous-étude Holter de PLATO, le nombre de patients présentant des pauses ventriculaires ≥ 3 secondes était plus élevé sous ticagrélor que sous clopidogrel pendant la phase aiguë de leur syndrome coronaire aigu. L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires détectées dans la sous-étude Holter avec le ticagrélor était plus importante chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) que dans la population générale de l'étude durant la phase aiguë du SCA, mais pas à 1 mois après le SCA avec le ticagrélor ou comparé au clopidogrel. Aucun effet clinique indésirable n'a été associé à ce trouble (incluant la syncope ou la pose d'un pacemaker) dans cette population de patients (voir rubrique 5.1).

Des bradyarythmies et des blocs atrio-ventriculaires ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients prenant du ticagrélor (voir rubrique 4.8), principalement chez des patients atteints de SCA, chez lesquels une ischémie cardiaque et des médicaments concomitants réduisant la fréquence cardiaque ou affectant la conduction cardiaque sont des facteurs confondants potentiels. L'état clinique du patient et les médicaments concomitants doivent être évalués comme causes potentielles avant d'ajuster le traitement.

Dyspnée

Une dyspnée a été rapportée chez des patients traités par le ticagrélor. Les dyspnées sont généralement d'intensité légère à modérée et disparaissent souvent sans qu'il ne soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) peuvent présenter une augmentation du risque absolu de développer une dyspnée sous ticagrélor. Le ticagrélor doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent d'asthme et/ ou de BPCO. Ce mécanisme n'a pas été élucidé. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si celle-ci est mal tolérée, le traitement par ticagrélor doit être interrompu. Pour plus d'informations, voir rubrique 4.8.

Apnée centrale du sommeil

Des cas d'apnée centrale du sommeil, y compris respiration de Cheyne-Stokes, ont été rapportés après la commercialisation chez des patients prenant du ticagrélor. Si une apnée centrale du sommeil est suspectée, une évaluation clinique plus approfondie devrait être envisagée.

Elévations de la créatinine

Les taux de créatinine peuvent augmenter pendant le traitement avec ticagrélor. Ce mécanisme n'a pas été élucidé. La fonction rénale doit être évaluée selon les pratiques médicales de routine. Chez les patients ayant présenté un SCA, il est recommandé d'évaluer également la fonction rénale un mois après l'instauration du traitement par ticagrélor, avec une attention particulière pour les patients de ≥ 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

Augmentation de l'acide urique

Une hyperuricémie peut survenir au cours du traitement par ticagrélor (voir rubrique 4.8). La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents d'hyperuricémie ou d'arthrite goutteuse. Par mesure de précaution, l'utilisation du ticagrélor chez les patients présentant une néphropathie uricémique est déconseillée.

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

De très rares cas de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ont été rapportés lors de l'utilisation de ticagrélor. Le PTT se caractérise par une thrombocytopénie et une anémie hémolytique microangiopathique associées soit à des signes neurologiques, soit à un dysfonctionnement rénal ou à de la fièvre. Le PTT est une affection potentiellement fatale nécessitant un traitement rapide, incluant une plasmaphérèse.

Interférence avec les tests de fonction plaquettaire pour le diagnostic de la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH)

Dans le test d'activation plaquettaire induit par l'héparine (HIPA) utilisé pour le diagnostic de la TIH, les anticorps dirigés contre le complexe facteur 4 plaquettaire/héparine présents dans le sérum du patient activent les plaquettes des volontaires sains en présence d'héparine.

Des résultats faussement négatifs à un test de fonction plaquettaire (incluant, mais non limité au test de HIPA) pour la TIH ont été rapportés chez des patients traités par ticagrélor. Ceci est dû au fait que, pendant le test, le ticagrélor dans le sérum ou le plasma du patient inhibe les récepteurs P2Y₁₂ présents sur les plaquettes des volontaires sains. Il est donc important d'être informé de tout traitement concomitant par ticagrélor lors de l'interprétation d'un test de la fonction plaquettaire pour le diagnostic de TIH.

Chez les patients ayant développé une TIH sous ticagrélor, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par ticagrélor devra être évalué en tenant compte de l'état prothrombotique dû à la TIH et du risque hémorragique accru lié à l'association ticagrélor/traitement anticoagulant.

Autres considérations

En se basant sur la relation observée dans l'étude PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative du ticagrélor comparée à celle du clopidogrel, l'administration concomitante du ticagrélor et d'une forte dose d'entretien d'AAS (> 300 mg) n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Arrêt prématuré

L'arrêt prématuré de tout traitement antiagrégant plaquettaire, y compris du ticagrélor, pourrait augmenter le risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC liés à la pathologie sous-jacente du patient.

Par conséquent, l'arrêt prématuré du traitement doit être évité.

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

Le ticagrélor est essentiellement un substrat du cytochrome CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP3A4. Le ticagrélor est aussi un substrat et un faible inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp), qui est susceptible d'augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp.

Effets de médicaments ou autres produits sur le ticagrélor

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

Inhibiteurs du CYP3A4

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 - L'administration concomitante de kétoconazole et de ticagrélor a multiplié d'un facteur 2,4 la C_{max} et d'un facteur 7,3 son aire sous la courbe (ASC). La C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont été diminuées de respectivement 89 % et 56 %. Les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) devraient exercer des effets similaires, par conséquent l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de ticagrélor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 – L'administration concomitante de diltiazem et de ticagrélor a augmenté de 69 % la C_{max} du ticagrélor et de 2,7 fois son ASC ; par ailleurs, elle a réduit de 38 % la C_{max} du métabolite actif, alors que son ASC est restée inchangée. Le ticagrélor n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques du diltiazem. Les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple amprénavir, aprépitant, érythromycine et fluconazole) devraient exercer des effets similaires et peuvent donc également être administrés en association avec le ticagrélor.
- Une augmentation d'un facteur 2 de l'exposition au ticagrélor a été observée après une consommation quotidienne de quantités importantes de jus de pamplemousse (3 x 200 ml). Cependant, malgré l'amplitude de cette augmentation de l'exposition, aucun impact cliniquement significatif n'est attendu chez la plupart des patients.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rifampicine et de ticagrélor a diminué de 73 % la C_{max} et a réduit de 86 % son ASC. La C_{max} du métabolite actif est restée inchangée et son ASC a diminué de 46 %. D'autres inducteurs du CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) pourraient également diminuer l'exposition au ticagrélor. L'administration concomitante de ticagrélor et de puissants inducteurs du CYP3A4 peut diminuer l'exposition au ticagrélor et son efficacité ; leur administration concomitante avec le ticagrélor n'est dès lors pas recommandée.

Ciclosporine (inhibiteur de la P-gp et du CYP3A4)

L'administration concomitante de ciclosporine (600 mg) et de ticagrélor a augmenté d'un facteur 2,3 la C_{max} du ticagrélor et d'un facteur 2,8 son ASC. L'ASC du métabolite actif a été augmentée de 32 % et sa C_{max} a été diminuée de 15 % en présence de ciclosporine.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration concomitante du ticagrélor et d'autres substances actives qui sont aussi des inhibiteurs puissants de la P-gp et des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple vérapamil, quinidine) susceptibles d'augmenter également l'exposition au ticagrélor. Si une telle association ne peut être évitée, cette administration concomitante doit être réalisée avec prudence.

Autres

Les études d'interactions pharmacologiques ont montré que l'administration concomitante du ticagrélor et l'héparine, d'énoxaparine et d'AAS ou de desmopressine n'a d'effet ni sur la pharmacocinétique du ticagrélor ou de son métabolite actif, ni sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, par comparaison avec le ticagrélor administré seul. S'ils sont cliniquement indiqués, les médicaments altérant l'hémostase doivent être administrés avec prudence en association avec le ticagrélor.

Un retard et une diminution de l'exposition aux inhibiteurs de P2Y₁₂ par voie orale, y compris le ticagrélor et son métabolite actif, ont été observés chez des patients atteints de SCA traités par morphine (réduction de 35 % de l'exposition au ticagrélor). Cette interaction peut être liée à une diminution de la motilité gastro-intestinale et peut s'appliquer à d'autres opioïdes. Même si la signification clinique n'est pas connue, les données indiquent une réduction potentielle de l'efficacité du ticagrélor chez les patients traités en concomitance par la morphine. Chez les patients atteints d'un SCA, chez qui la morphine ne peut être retirée et pour lesquels une inhibition rapide de P2Y₁₂ est considérée comme indispensable, l'utilisation d'un inhibiteur de P2Y₁₂ par voie parentérale peut être envisagée.

Effets du ticagrélor sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

- Simvastatine – L'administration concomitante du ticagrélor et de la simvastatine a augmenté de 81 % la C_{max} de la simvastatine et de 56 % son ASC, et a augmenté de 64 % la C_{max} de la simvastatine acide et de 52 % son ASC, les valeurs individuelles étant multipliées par 2 à 3 dans certains cas. L'administration concomitante de ticagrélor et de doses de simvastatine dépassant 40 mg/jour pourrait causer des effets indésirables dus à la simvastatine, qu'il convient d'évaluer par rapport aux bénéfices potentiels. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du ticagrélor. Il est possible que le ticagrélor ait des effets similaires sur la lovastatine. L'administration concomitante de ticagrélor et de doses de simvastatine ou de lovastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée.
- Atorvastatine – L'administration concomitante d'atorvastatine et de ticagrélor a augmenté de 23 % la C_{max} de l'atorvastatine acide et de 36 % son ASC. Des augmentations comparables de l'ASC et de la C_{max} ont été observées pour tous les métabolites de l'atorvastatine acide. Ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.
- Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. Des patients de l'étude PLATO traités par ticagrélor ont pris différentes statines, sans que cette association n'ait eu de conséquence sur la sécurité des statines pour environ 93 % de la cohorte PLATO prenant ces médicaments.

Le ticagrélor est un faible inhibiteur du CYP3A4. Une administration concomitante de ticagrélor et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée, car le ticagrélor peut augmenter l'exposition à ces médicaments.

Substrats de la P-gp (incluant la digoxine, la ciclosporine)

L'administration concomitante de ticagrélor a augmenté de 75 % la C_{max} de la digoxine et de 28 % son ASC.

La concentration résiduelle moyenne de digoxine a été augmentée d'environ 30 % lors de l'administration concomitante de ticagrélor, certaines augmentations individuelles ayant été multipliées par 2. En présence de digoxine, la C_{max} et l'ASC du ticagrélor et de son métabolite actif n'ont pas été modifiées. Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est donc recommandée lors de l'administration concomitante de ticagrélor et de médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite, comme la digoxine.

Le ticagrélor n'a eu aucun effet sur les concentrations sanguines de la ciclosporine. L'effet du ticagrélor sur les autres substrats de la P-gp n'a pas été étudié.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9

L'administration concomitante de ticagrélor et de tolbutamide n'a pas modifié les concentrations plasmatiques respectives de ces médicaments, ce qui suggère que le ticagrélor n'est pas un inhibiteur du CYP2C9 et qu'une interférence avec les médicaments métabolisés par le CYP2C9 comme la warfarine et le tolbutamide est peu probable.

Rosuvastatine

Le ticagrélor peut induire une insuffisance rénale et peut modifier l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant ainsi le risque d'accumulation de la rosuvastatine. Dans certains cas, le traitement combiné par ticagrélor et rosuvastatine a causé une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse. Un contrôle de la fonction rénale et du taux de CPK est recommandé durant le traitement concomitant par ticagrélor et rosuvastatine.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de ticagrélor, de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol a augmenté l'exposition à l'éthinylestradiol d'environ 20 % mais n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévonorgestrel. Aucun effet cliniquement significatif sur l'efficacité d'une contraception orale n'est attendu lorsque le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol sont administrés en association avec le ticagrélor.

Médicaments connus pour induire une bradycardie

En raison d'observations de pauses ventriculaires et de bradycardies le plus souvent asymptomatiques, le ticagrélor doit être administré avec précaution en cas d'association avec des médicaments connus pour induire des bradycardies (voir rubrique 4.4). Cependant, aucune manifestation d'un effet indésirable cliniquement significatif n'a été observée dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus pour induire une bradycardie (par exemple 96 % de patients étaient sous bêtabloquants, 33 % sous diltiazem et vérapamil [antagonistes du calcium] et 4 % sous digoxine).

Autres traitements concomitants

Dans les études cliniques, le ticagrélor a été fréquemment administré avec de l'AAS, des inhibiteurs de la pompe à protons, des statines, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, si nécessaire, en fonction des pathologies concomitantes, pour de longues périodes ; il a également été administré en association avec de l'héparine, de l'héparine de bas poids moléculaire et des inhibiteurs de la GpIIb/IIIa par voie intraveineuse sur de courtes durées (voir rubrique 5.1). Aucun signe d'interaction indésirable cliniquement significative n'a été observé avec ces divers médicaments.

L'administration concomitante de ticagrélor et d'héparine, d'énoxaparine ou de desmopressine n'a pas eu d'effet sur le temps de céphaline activée (TCA), le temps de coagulation activée (TCA) ou les dosages du facteur Xa. Cependant, compte tenu des interactions pharmacodynamiques potentielles, toute administration concomitante de ticagrélor avec des médicaments connus pour altérer l'hémostase doit être réalisée avec prudence.

En raison de la notification de saignements cutanés anormaux avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (par exemple paroxétine, sertraline et citalopram), le ticagrélor sera administré avec précaution en cas d'association avec les ISRS car cette association peut augmenter le risque de saignement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement par le ticagrélor.

Grossesse

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

Allaitement

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles issues d'études menées chez l'animal montrent que le ticagrélor et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec ticagrélor en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le ticagrélor n'a pas d'effet sur la fertilité mâle ou femelle chez les animaux (voir rubrique 5.3).

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

Le ticagrélor n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Pendant le traitement par ticagrélor, des sensations vertigineuses et une confusion ont été rapportées. Par conséquent, les patients qui présentent ces symptômes doivent être prudents lors de la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du ticagrélor a été évalué dans le cadre de deux essais cliniques de phase 3 à grande échelle (PLATO et PEGASUS), ayant inclus plus de 39 000 patients (voir rubrique 5.1).

Dans l'étude PLATO, l'incidence des arrêts dus à des événements indésirables a été plus élevée chez les patients sous ticagrélor que sous clopidogrel (7,4 % vs 5,4 %). Dans l'étude PEGASUS, l'incidence des arrêts dus à des événements indésirables a été plus élevée chez les patients sous ticagrélor que sous AAS en monothérapie (16,1 % pour le ticagrélor 60 mg avec AAS vs 8,5 % pour l'AAS en monothérapie). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le ticagrélor ont été des cas de saignements et de dyspnées (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors des études ou ont été rapportés lors de l'expérience post-commercialisation avec le ticagrélor (Tableau 1).

Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 - Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes (SOC)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)			Saignements tumoraux ^a .	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Saignements dus à des troubles hématologiques ^b .			Purpura thrombotique thrombocytopénique ^c .

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité, incluant un angioœdème ^c .	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperuricémie ^d .	Goutte/ arthrite goutteuse		
Affections psychiatriques			Confusion.	
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse, syncope, céphalées.	Hémorragie intracrânienne ^m .	
Affections oculaires			Hémorragie de l'œil ^e .	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige.	Otorragie.	
Affections cardiaques				Bradyarythmie, Bloc auriculo-ventriculaire ^c
Affections vasculaires		Hypotension.		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée.	Saignement de l'appareil respiratoire ^f .		
Affections gastro-intestinales		Hémorragie gastro-intestinale ^g , diarrhée, nausées, dyspepsie, constipation.	Hémorragie rétro-péritonéale.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Saignement sous-cutané ou dermique ^h , rash, prurit.		
Affections musculosquelettiques et systémiques			Saignements musculaires ⁱ .	
Affections du rein et des voies urinaires		Saignement des voies urinaires ^j .		
Affections des organes de reproduction et du sein			Saignement des organes de la reproduction ^k .	
Investigations		Créatinine sanguine augmentée ^d .		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Hémorragie survenant après une intervention chirurgicale, saignements traumatiques ^l .		

^a par exemple, saignement dû à un cancer de la vessie, de l'estomac ou du côlon

^b par exemple augmentation de la tendance aux ecchymoses, hématomes spontanés, diathèses hémorragiques

- ^c identifié dans le cadre de l'expérience post-commercialisation
- ^d fréquences provenant de résultats d'analyses (augmentation de l'acide urique > limite supérieure de la normale à partir d'une valeur initiale inférieure à l'intervalle de référence ou dans celui-ci. Augmentation de la créatinine > 50 % de la valeur initiale) et non fréquence brute des notifications de l'événement indésirable
- ^e par exemple saignement conjonctival, rétinien, intraoculaire
- ^f par exemple épistaxis, hémoptysie
- ^g par exemple saignement gingival, hémorragie rectale, hémorragie due à un ulcère gastrique
- ^h par exemple ecchymose, hémorragie cutanée, pétéchies
- ⁱ par exemple hémarthrose, hémorragie musculaire
- ^j par exemple hématurie, cystite hémorragique
- ^k par exemple hémorragie vaginale, hémospérme, hémorragie post-ménopausique
- ^l par exemple contusion, hématome traumatique, hémorragie traumatique
- ^m c'est-à-dire une hémorragie intracrânienne spontanée, liée à une intervention ou traumatique

Description d'effets indésirables sélectionnés

Saignements

Observations relatives aux saignements lors de l'étude PLATO

Le Tableau 2 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PLATO

Tableau 2 – Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier à 12 mois (PLATO)

	Ticagrélor 90 mg deux fois par jour N=9235	Clopidogrel N=9186	Valeur de p*
Total Majeurs, définition PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majeurs Fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majeurs non liés à un PAC, définition PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majeurs non liés à une procédure, définition PLATO	3,1	2,3	0,0058
Total Majeurs + Mineurs, définition PLATO	16,1	14,6	0.0084
Majeurs + Mineurs non liés à une procédure, définition PLATO	5,9	4,3	< 0,0001
Majeurs, définition TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majeurs + Mineurs, définition TIMI	11,4	10,9	0,3272

Définitions des catégories de saignements

Saignements Majeurs, Fatals, Engageant le pronostic vital Cliniquement manifestes avec une perte de plus de 50 g/l d'hémoglobine ou la transfusion d'au moins 4 culots globulaires ; ou fatals ; ou intracrâniens ; ou intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque ; ou avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant une intervention chirurgicale ou le recours à des vasopresseurs.

Autres Majeurs Cliniquement manifestes avec une perte de 30 à 50 g/l d'hémoglobine ou la transfusion de 2 à 4 culots globulaires ; ou entraînant une invalidité significative.

Saignements Mineurs Nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement.

Saignements Majeurs, définition TIMI Cliniquement manifestes avec une diminution de plus de 50 g/l d'hémoglobine ou saignement intracrânien.

Saignements mineurs, définition TIMI Cliniquement manifestes avec une diminution de 30 à 50 g/l d'hémoglobine.

*Valeur de p calculée à partir d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement en tant que seule variable explicative.

Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « majeurs fatals/engageant le pronostic vital », « Total Majeurs » selon le critère PLATO, TIMI Majeurs et TIMI mineurs n'était pas différente entre le ticagrélor et le clopidogrel (Tableau 2). Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs selon la définition PLATO sous ticagrélor que sous clopidogrel. Dans l'étude PLATO, il y a eu peu de saignements fatals : 20 (0,2 %) pour ticagrélor et 23 (0,3 %) sous clopidogrel (voir rubrique 4.4).

Aucun des facteurs suivants - âge, sexe, poids, origine ethnique, origine géographique, maladies associées, traitements associés, antécédents médicaux incluant les AVC et accidents ischémiques transitoires antérieurs - n'a permis de prédire les saignements globaux ou les saignements majeurs (définition PLATO) non liés à une procédure interventionnelle. Aucun sous-groupe n'a donc été identifié comme étant à risque de quelque forme de saignement que ce soit.

Saignements liés à un pontage aorto-coronarien ;

Dans l'étude PLATO, 1 584 patients (12 % de la cohorte) ont subi un pontage aorto-coronarien (PAC) et 42 % d'entre eux ont présenté un saignement majeur fatal ou engageant le pronostic vital selon le critère PLATO, sans différence entre les groupes de traitement. Des saignements fatals liés à un pontage aorto-coronarien sont survenus chez 6 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique 4.4)

Saignements non liés à un pontage aorto-coronarien ou à une procédure :

Le ticagrélor et le clopidogrel n'ont montré aucune différence en termes de saignements définis comme majeurs fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades n'ayant pas subi de pontage aorto-coronarien, mais les saignements définis comme « total majeurs » selon le critère PLATO, TIMI majeurs et TIMI majeurs + mineurs ont été plus fréquents avec le ticagrélor. De même, lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements sont survenus sous ticagrélor que sous clopidogrel (tableau 2). Les arrêts de traitement liés à des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous ticagrélor (2,9 %) que sous clopidogrel (1,2 % ; $p < 0,001$).

Saignements intracrâniens

Il y a plus de saignements intracrâniens non liés à une procédure dans le groupe ticagrélor ($n=27$ saignements chez 26 patients, 0,3 %) que dans le groupe clopidogrel ($n=14$ saignements, 0,2 %), avec 11 saignements fatals sous ticagrélor contre 1 sous clopidogrel. Aucune différence n'a été relevée sur la totalité des hémorragies fatales.

Observations relatives aux saignements lors de l'étude PEGASUS

Le Tableau 3 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PEGASUS.

Tableau 3 – Analyse des événements hémorragiques totaux, estimations de Kaplan-Meier à 36 mois (PEGASUS)

	Ticagrélor 60 mg deux fois par jour + AAS N = 6958		AAS seul N = 6996	
Critères d'évaluation de la sécurité	KM %	Hazard ratio (IC à 95 %)	KM %	Valeur de p

	Ticagrélol 60 mg deux fois par jour + AAS N = 6958		AAS seul N = 6996	
Critères d'évaluation de la sécurité	KM %	Hazard ratio (IC à 95 %)	KM %	Valeur de p
Catégories de saignements, définitions TIMI				
TIMI Majeurs	2,3	2,32 (1,68 ; 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatals	0,3	1,00 (0,44 ; 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77 ; 2,31)	0,5	0,3130
Autres TIMI Majeurs	1,6	3,61 (2,31 ; 5,65)	0,5	< 0,0001
Majeurs ou Mineurs, définition TIMI	3,4	2,54 (1,93 ; 3,35)	1,4	< 0,0001
Majeurs ou Mineurs, définition TIMI, nécessitant une action médicale	16,6	2,64 (2,35 ; 2,97)	7,0	< 0,0001
Catégories de saignements, définitions PLATO				
PLATO Majeurs	3,5	2,57 (1,95 ; 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatals/Engageant le pronostic vital	2,4	2,38 (1,73 ; 3,26)	1,1	< 0,0001
Autres PLATO Majeurs	1,1	3,37 (1,95 ; 5,83)	0,3	< 0,0001
Majeurs ou Mineurs, définition PLATO	15,2	2,71 (2,40 ; 3,08)	6,2	< 0,0001

Définitions des catégories de saignements

TIMI Majeurs

Saignement fatal OU tout saignement intracrânien, OU signes cliniquement manifestes d'hémorragie avec une diminution de l'hémoglobine (Hb) ≥ 50 g/l, ou, si Hb non disponible, diminution de l'hématocrite (Hct) de 15 %.

Fatal

Événement hémorragique conduisant directement au décès dans les 7 jours.

HIC

Hémorragie intracrânienne.

Autres Majeurs, définition TIMI

Saignements Majeurs non-fatals non-HIC, définition TIMI.

Mineurs, définition TIMI

Cliniquement manifestes avec une diminution de 30 à 50 g/l d'hémoglobine.

Nécessitant une action médicale, définition TIMI

Nécessitant une intervention, OU entraînant une hospitalisation, OU suscitant une évaluation.

Majeurs Fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO

Saignements fatals, OU tout saignement intracrânien, OU intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque OU avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant le recours à des vasopresseurs/inotropes ou une intervention chirurgicale OU cliniquement manifestes avec diminution > 50 g/dl de

	l'hémoglobémie ou transfusion de ≥ 4 culots globulaires.
Autres Majeurs, définition PLATO	Entraînant une invalidité significative, OU cliniquement manifestes avec une perte de 30 à 50 g/l d'hémoglobine OU la transfusion de 2 à 3 culots globulaires.
Mineurs, définition PLATO	Nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement.

Dans l'étude PEGASUS, les hémorragies majeures (définition TIMI) ont été plus fréquentes sous ticagrélor 60 mg administré deux fois par jour que sous AAS en monothérapie. Aucune augmentation du risque hémorragique n'a été observée pour les saignements fatals, et seule une augmentation mineure a été observée pour les hémorragies intracrâniennes par rapport à l'AAS en monothérapie. Quelques événements hémorragiques fatals sont survenus au cours de l'étude, 11 (0,3 %) pour le ticagrélor 60 mg et 12 (0,3 %) pour l'AAS en monothérapie. L'augmentation observée du risque de saignements majeurs TIMI avec le ticagrélor 60 mg a été principalement due à une fréquence plus élevée des autres saignements majeurs TIMI, liés à des événements gastro-intestinaux.

Des augmentations des profils de saignements similaires aux saignements majeurs TIMI ont été observées pour les catégories de saignements majeurs ou mineurs TIMI, majeurs PLATO et majeurs ou mineurs PLATO (voir Tableau 3). L'arrêt du traitement en raison de saignements a été plus fréquent avec le ticagrélor 60 mg qu'avec l'AAS en monothérapie (respectivement 6,2 % et 1,5 %). La majorité de ces saignements a été de moindre sévérité (nécessitant un acte médical selon la définition TIMI), par exemple épistaxis, ecchymose et hématomes.

Le profil des saignements sous ticagrélor 60 mg a été constant sur plusieurs sous-groupes prédéfinis (par exemple par âge, sexe, poids, origine ethnique, région géographique, pathologies concomitantes, traitement concomitant et antécédents médicaux) pour les saignements majeurs TIMI, majeurs ou mineurs TIMI et majeurs PLATO.

Saignements intracrâniens

Des HIC spontanées ont été rapportées à des taux similaires pour le ticagrélor 60 mg et l'AAS en monothérapie (n=13, 0,2 % dans les deux groupes de traitement). La fréquence des HIC d'origine traumatique ou dues à une procédure a été légèrement plus élevée avec le ticagrélor 60 mg (n=15, 0,2 %) qu'avec l'AAS en monothérapie (n=10, 0,1 %). Six HIC fatales sont survenues avec le ticagrélor 60 mg et 5 avec l'AAS en monothérapie. Compte tenu des comorbidités significatives et les facteurs de risque cardiovasculaire dans la population étudiée, l'incidence des saignements intracrâniens a été faible dans les deux groupes de traitement.

Dyspnée

Des cas de dyspnée - une sensation d'essoufflement - ont été rapportés par les patients traités par le ticagrélor. Dans l'étude PLATO, des événements indésirables (EI) de type dyspnée (dyspnée, dyspnée de repos, dyspnée à l'effort, dyspnée paroxystique nocturne et dyspnée nocturne), lorsque combinés, ont été rapportés chez 13,8 % des patients traités par ticagrélor contre 7,8 % des patients traités par clopidogrel. Chez environ 2,2 % des patients traités par ticagrélor et 0,6 % des patients traités par clopidogrel, les investigateurs ont considéré que ces dyspnées étaient liées au traitement de l'étude PLATO et que peu étaient graves (0,14 % ticagrélor ; 0,02 % clopidogrel), (voir rubrique 4.4). La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient d'intensité légère à modérée, et la plupart correspondaient à des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement.

Par rapport au clopidogrel, les patients présentant un asthme/une BPCO traités par ticagrélor peuvent présenter un risque accru de survenue d'une dyspnée non grave (3,29 % sous ticagrélor vs 0,53 % sous clopidogrel) et d'une dyspnée grave (0,38 % sous ticagrélor vs 0,00 % sous clopidogrel). En termes absolus, ce risque était plus élevé que dans la population totale de l'étude PLATO. Le ticagrélor doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO (voir rubrique 4.4).

Environ 30 % des épisodes de dyspnée ont disparu dans un délai de 7 jours au maximum. L'étude PLATO a inclus des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), de BPCO ou d'asthme présents à l'entrée dans l'étude ; ces patients et les sujets âgés ont été plus susceptibles de rapporter une dyspnée. Le nombre de patients arrêtant le traitement en raison de l'apparition d'une dyspnée a été plus élevé sous ticagrélor (0, 9 %) que sous clopidogrel (0,1 %). La fréquence plus élevée de dyspnée sous ticagrélor n'est pas associée à l'apparition ou à l'aggravation d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire (voir rubrique 4.4). Le ticagrélor ne modifie pas les explorations fonctionnelles respiratoires.

Dans l'étude PEGASUS, des dyspnées ont été rapportées chez 14,2 % des patients traités par 60 mg de ticagrélor administré deux fois par jour et chez 5,5 % de patients traités par AAS en monothérapie. Comme dans l'étude PLATO, les cas de dyspnée rapportés ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée (voir rubrique 4.4). Les patients ayant rapportés une dyspnée avaient tendance à être plus âgés et ont plus fréquemment présenté une dyspnée, une ICC, une BPCO ou un asthme à l'inclusion.

Investigations

Augmentation de l'acide urique : Dans l'étude PLATO, l'uricémie a dépassé la limite supérieure de la normale chez 22 % des patients recevant le ticagrélor, contre 13 % des patients sous clopidogrel. Les proportions correspondantes dans l'étude PEGASUS ont été de 9,1 %, 8,8 % et 5,5 % respectivement pour le ticagrélor 90 mg, le ticagrélor 60 mg et le placebo. L'uricémie moyenne a augmenté d'environ 15 % sous ticagrélor, contre environ 7,5 % sous clopidogrel, et après l'arrêt du traitement une diminution d'environ 7 % a été observée sous ticagrélor mais aucune diminution n'a été observée sous clopidogrel. Dans l'étude PEGASUS, une augmentation transitoire de l'uricémie moyenne de 6,3 % et 5,6 % a été observée, respectivement, sous ticagrélor 90 mg et 60 mg, comparativement à une diminution de 1,5 % dans le groupe placebo. Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue d'une arthrite goutteuse était de 0,2 % pour le ticagrélor contre 0,1 % pour le clopidogrel. Les proportions correspondantes pour la goutte/l'arthrite goutteuse dans l'étude PEGASUS ont été de 1,6 %, 1,5 % et 1,1% respectivement pour le ticagrélor 90 mg, le ticagrélor 60 mg et le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@faggg-afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Le ticagrélor est bien toléré jusqu'à des doses uniques de 900 mg. Une toxicité gastro-intestinale a été l'événement limitant dans une étude d'escalade de doses uniques. Les autres effets indésirables significatifs au plan clinique pouvant survenir en cas de surdosage sont la dyspnée et les pauses ventriculaires (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, les effets indésirables potentiels mentionnés ci-dessus peuvent apparaître et une surveillance électrocardiographique devra être envisagée.

Il n'existe actuellement aucun antidote connu pour neutraliser les effets du ticagrélor, et le

ticagrélor n'est pas dialysable (voir rubrique 5.2). Le traitement du surdosage doit adhérer à la pratique médicale standard locale. L'effet attendu en cas de surdosage de ticagrélor est une prolongation de la durée du risque de saignements liés à l'inhibition plaquettaire. Il est peu probable qu'une transfusion plaquettaire apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant un saignement (voir rubrique 4.4). D'autres mesures appropriées de soutien devront être prises si des saignements apparaissent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine, code ATC : B01AC24

Mécanisme d'action

Ticagrelor EG contient du ticagrélor, qui appartient à la classe chimique des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP) ; il s'agit d'un antagoniste oral, directement actif, qui grâce à une liaison sélective et réversible au récepteur P2Y₁₂, empêche l'activation et l'agrégation plaquettaires dépendantes du P2Y₁₂ et induites par l'ADP. Le ticagrélor n'empêche pas la liaison de l'ADP, mais lorsqu'il est lié au récepteur P2Y₁₂, il empêche la transduction du signal induit par l'ADP. Comme les plaquettes participent à l'initiation et/ou à l'évolution des complications thrombotiques de la maladie athérosclérotique, l'inhibition de la fonction plaquettaire est associée à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires tels que décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral.

Le ticagrélor augmente également les taux d'adénosine endogène locale en inhibant le transporteur équilibrant de type 1 de nucléosides (ENT-1).

Le ticagrélor a démontré une augmentation des effets suivants induits par l'adénosine, chez des sujets sains et chez des patients présentant un SCA : vasodilatation (mesurée par le débit sanguin coronaire qui augmente chez les volontaires sains et les patients atteints de SCA ; maux de tête), inhibition de la fonction plaquettaire (dans le sang humain *in vitro*) et dyspnée. Cependant, aucun lien clair n'a été établi entre les augmentations observées de l'adénosine et les résultats cliniques (par exemple : morbidité – mortalité).

Effets pharmacodynamiques

Début de l'effet

Chez les patients ayant une coronaropathie stable sous AAS, le ticagrélor démontre un début d'effet pharmacologique rapide, comme le montre l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP), qui est d'environ 41 %, 0,5 heure après une dose de charge de 180 mg de ticagrélor. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale est de 89 %, 2 à 4 heures après l'administration du traitement et se maintient pendant 2 à 8 heures. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire finale est supérieure à 70 % 2 heures après l'administration du traitement chez 90 % des patients.

Disparition de l'effet

Si un pontage aorto-coronarien est prévu, le risque de saignement avec le ticagrélor est augmenté comparativement au clopidogrel lorsqu'il est arrêté moins de 96 heures avant l'intervention.

Données de substitution

La substitution du clopidogrel 75 mg par le ticagrélor 90 mg administré deux fois par jour conduit à une augmentation absolue de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire de 26,4 %, et la substitution du ticagrélor par le clopidogrel entraîne une diminution absolue de l'IAP de 24,5 %. Les patients peuvent passer du clopidogrel au ticagrélor sans interruption de l'effet antiplaquettaire (voir rubrique 4.2).

Efficacité et sécurité cliniques

Les données cliniques relatives à l'efficacité et à la sécurité clinique du ticagrélor proviennent de deux essais de phase 3 :

- L'étude PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], qui a comparé le ticagrélor au clopidogrel, tous deux administrés en association avec l'AAS et d'autres traitements standards.
- L'étude PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], qui a comparé le ticagrélor en association avec l'AAS en monothérapie.

Etude PLATO (Syndromes coronaires aigus)

L'étude PLATO a inclus 18 624 patients ayant présenté depuis moins de 24 heures des symptômes d'angor instable [AI], d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] ou d'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI] ; ils ont été traités initialement soit médicalement, soit par intervention coronaire percutanée (ICP) ou par PAC.

Efficacité clinique

Sur la base d'une administration quotidienne d'AAS, le ticagrélor à la dose de 90 mg administré 2 fois par jour s'est montré supérieur au clopidogrel à la dose de 75 mg administré une fois par jour, en termes de prévention du critère composite primaire incluant décès cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IM) ou AVC, avec une différence liée à une réduction des décès CV et des IM. Les patients ont reçu une dose de charge de clopidogrel de 300 mg (possibilité d'administrer 600 mg en cas d'ICP) ou 180 mg de ticagrélor.

Ce résultat est apparu rapidement (avec une réduction du risque absolu [RRA] de 0,6 % et une réduction du risque relatif [RRR] de 12 % à 30 jours), avec un effet constant du traitement pendant toute la période de 12 mois de l'étude, donnant lieu à un RRA de 1,9 % et un RRR de 16 % à un an. Ces données suggèrent qu'il est approprié de traiter les patients par le ticagrélor 90 mg administré deux fois par jour pendant 12 mois (voir rubrique 4.2). Traiter 54 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu par le ticagrélor à la place du clopidogrel permettra d'éviter 1 événement athérothrombotique. Traiter 91 patients permettra d'éviter 1 décès cardiovasculaire (voir la Figure 1 et le Tableau 4).

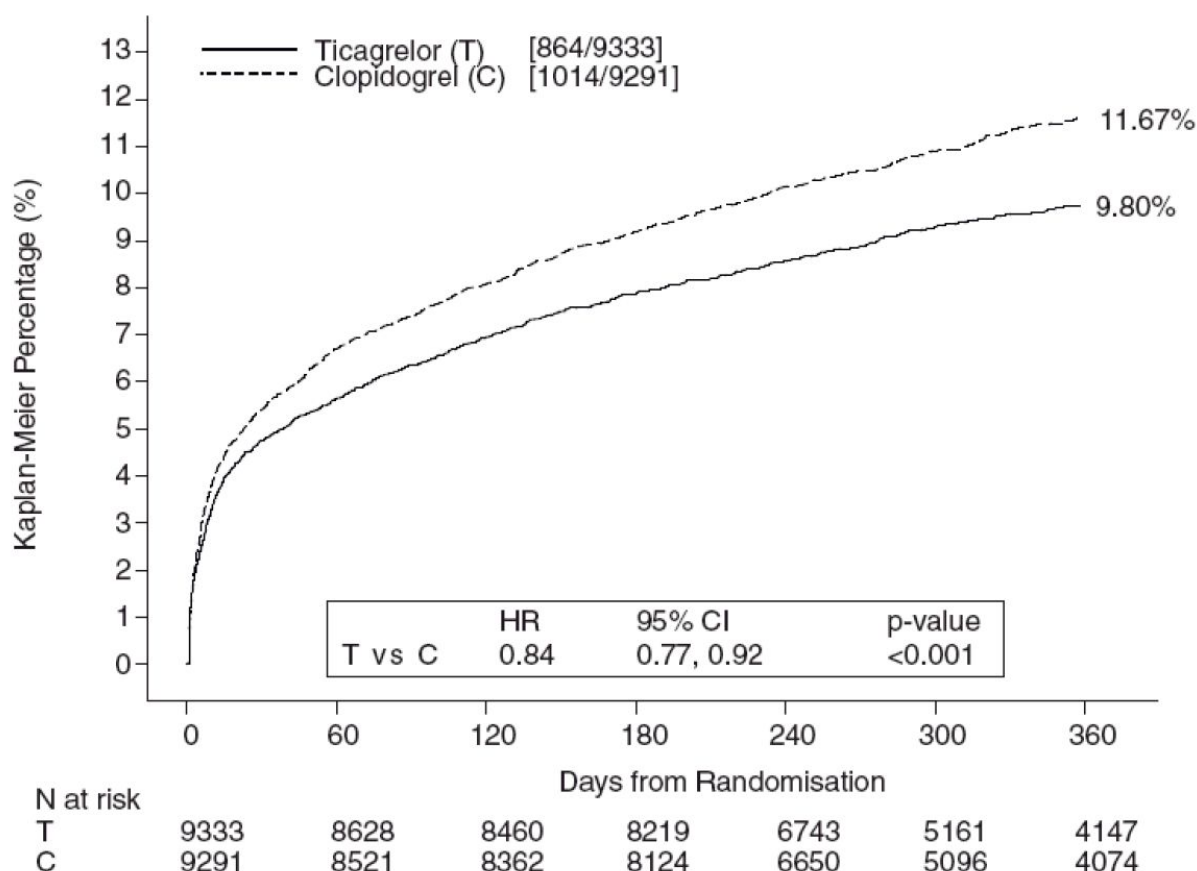
L'effet du traitement par le ticagrélor par rapport au clopidogrel apparaît de façon cohérente dans de nombreux sous-groupes, incluant poids ; sexe ; antécédents médicaux de diabète, d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire cérébral non hémorragique ou de revascularisation ; traitements concomitants incluant les héparines, les anti-GPIIb/IIIa et les inhibiteurs de la pompe à protons (voir rubrique 4.5) ; diagnostic final (STEMI, NSTEMI ou angor instable) ; et stratégie thérapeutique initialement envisagée lors de la randomisation (interventionnelle ou médicale).

Une interaction faiblement significative a été observée en fonction des régions ; le hazard ratio (HR) du critère d'évaluation principal est en faveur du ticagrélor dans le reste du monde, sauf en Amérique du Nord - région qui incluait quelque 10 % des patients de l'étude - où il est en faveur du clopidogrel (interaction valeur $p = 0,045$). Des analyses exploratoires suggèrent une association possible avec la dose d'AAS : une diminution de l'efficacité a en effet été observée avec le ticagrélor lorsque les doses d'AAS ont été augmentées. Les doses quotidiennes chroniques d'AAS pour accompagner le ticagrélor doivent être de 75-150 mg (voir rubriques 4.2 et 4.4).

La Figure 1 présente l'estimation du risque de première apparition d'un des événements du critère d'efficacité composite.

Figure 1 – Temps écoulé avant la première survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM

ou d'un AVC (PLATO)



Le ticagrélor a réduit la survenue du critère principal d'évaluation composite, comparativement au clopidogrel, dans la population Angor instable/NSTEMI et STEMI (Tableau 4). Par conséquent, le ticagrélor 90 mg administré deux fois par jour en association avec de faibles doses d'AAS peut être utilisé chez les patients présentant un SCA (angor instable [AI], infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) ; y compris chez les patients traités médicalement et chez ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC).

Tableau 4 – Analyse du critère d'efficacité principal et des critères d'efficacité secondaires (PLATO)

	Ticagrélor 90 mg deux fois par jour (% de patients avec événements) N = 9333	Clopidogrel 75 mg une fois par jour (% de patients avec événements) N = 9291	RRA ^a (%/an)	RRR ^a (%) (IC à 95 % :	Valeur de <i>p</i>
Critère composite de décès CV, IM (sauf IM silencieux) ou AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Traitement interventionnel planifié	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Traitement médical planifié	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d

	Ticagrélor 90 mg deux fois par jour (% de patients avec événements) N = 9333	Clopidogrel 75 mg une fois par jour (% de patients avec événements) N = 9291	RRA ^a (%/an)	RRR ^a (%) (IC à 95 % :	Valeur de <i>p</i>
Décès d'origine CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (sauf IM silencieux ^b)	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalité toutes causes, IM (sauf IM silencieux) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Décès CV, Total IM, AVC, IRG, IR, AIT ou Autres EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalité toutes causes	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Thrombose sur stent confirmée	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a RRA = Réduction du Risque Absolu ; RRR= Réduction du Risque Relatif = (1- Hazard Ratio) x 100 %. Un RRR négatif indique une augmentation du risque relatif.

^b A l'exclusion des IM silencieux.

^c IRG = Ischémie récurrente grave ; IR = Ischémie récurrente, AIT = Accident ischémique transitoire ; EAT = Événement athérothrombotique. L'IM Total inclut les IM silencieux, avec une date d'événement correspondant à la date de découverte.

^d Valeur nominale de *p* ; toutes les autres valeurs sont formellement statistiquement significatives selon une analyse hiérarchisée prédéfinie.

Sous-étude génétique de PLATO

Le génotypage de 10285 patients de l'étude PLATO pour les polymorphismes du CYP2C19 et de ABCB1 a permis d'obtenir des corrélations entre ces polymorphismes et les résultats de l'étude PLATO. La supériorité du ticagrélor par rapport au clopidogrel, en termes de réduction des événements cardiovasculaires majeurs, n'est pas significativement modifiée par le génotype des patients pour CYP2C19 et ABCB1. Comme dans la totalité de l'étude PLATO, la fréquence des saignements majeurs selon la définition PLATO ne diffère pas entre le ticagrélor et le clopidogrel, et ce quel que soit le génotype pour CYP2C19 ou ABCB1. Les saignements majeurs selon la définition PLATO survenant chez des patients n'ayant pas subi de PAC ont été plus élevés dans le groupe ticagrélor que dans le groupe clopidogrel chez les patients ayant un ou deux allèles de perte de fonction du CYP2C19, mais similaire à celle du clopidogrel pour les patients n'ayant pas d'allèle de perte de fonction.

Critère composite d'efficacité et de sécurité

Un critère composite d'efficacité et de sécurité (décès CV, IM, AVC ou saignements « Total Majeurs » selon la définition PLATO) indique que le bénéfice d'efficacité du ticagrélor par rapport au clopidogrel (RAR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92 ; *p*=0,0257) n'est pas compensé par les événements hémorragiques majeurs pendant une période de 12 mois après les SCA.

Sécurité clinique

Sous-étude Holter

Pour étudier la survenue de pauses ventriculaires et d'autres épisodes arythmiques au cours de l'étude PLATO, les investigateurs ont pratiqué un enregistrement Holter chez une sous-population de près de 3 000 patients, dont environ 2 000 ont bénéficié d'enregistrements en

phase aiguë de leur syndrome coronaire aigu ainsi qu'à un mois. La variable principale d'intérêt était la survenue de pauses ventriculaires ≥ 3 secondes. Le nombre de patients présentant des pauses ventriculaires était plus élevé sous ticagrélor (6,0 %) que sous clopidogrel (3,5 %) pendant la phase aiguë, et atteignait respectivement 2,2 % et 1,6 % après 1 mois (voir rubrique 4.4). L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires pendant la phase aiguë du SCA était plus prononcée chez les patients sous ticagrélor ayant des antécédents d'ICC (9,2 % contre 5,4 % des patients sans antécédent d'ICC ; chez les patients sous clopidogrel, 4,0 % de ceux ayant des antécédents d'ICC contre 3,6 % de ceux n'ayant pas d'antécédent d'ICC). Ce déséquilibre n'a pas été observé à l'échéance d'un mois : 2,0 % contre 2,1 % pour les patients sous ticagrélor, respectivement avec et sans antécédents d'ICC et 3,8 % contre 1,4 % sous clopidogrel. Aucun effet clinique indésirable associé à ce déséquilibre (y compris la pose de pacemaker) n'a été observé dans cette population de patients.

Étude PEGASUS (antécédents d'infarctus du myocarde)

L'étude PEGASUS TIMI-54 était une étude évènementielle, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, internationale et multicentrique, menée chez 21 162 patients dans le but d'évaluer la prévention des événements athérombotiques au moyen du ticagrélor administré à 2 doses (90 mg deux fois par jour ou 60 mg deux fois par jour) en association avec de faibles doses d'AAS (75 à 150 mg), par rapport à l'AAS en monothérapie chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant des facteurs additionnels de risque d'athérombose.

Les patients étaient éligibles pour participer s'ils étaient âgés de 50 ans ou plus, avaient des antécédents d'infarctus du myocarde (dans les 1 à 3 ans avant la randomisation) et présentaient au moins un des facteurs de risque suivants d'athérombose : âge ≥ 65 ans, diabète nécessitant un traitement, un second infarctus du myocarde antérieur, signes de coronaropathie multitrunculaire ou insuffisance rénale chronique non au stade terminal.

Les patients étaient inéligibles dans les cas suivants : traitement prévu par un antagoniste du récepteur P2Y₁₂, par du dipyridamole, du cilostazol ou un anticoagulant durant la période d'étude ; présence de troubles hémorragiques ou d'antécédents d'AVC ischémique ou de saignement intracrânien, tumeur du système nerveux central ou anomalie vasculaire intracrânienne ; saignement gastro-intestinal au cours des 6 mois précédents ou intervention chirurgicale majeure au cours des 30 jours précédents.

Efficacité clinique

Figure 2 – Temps écoulé avant la première survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM ou d'un AVC (PEGASUS)

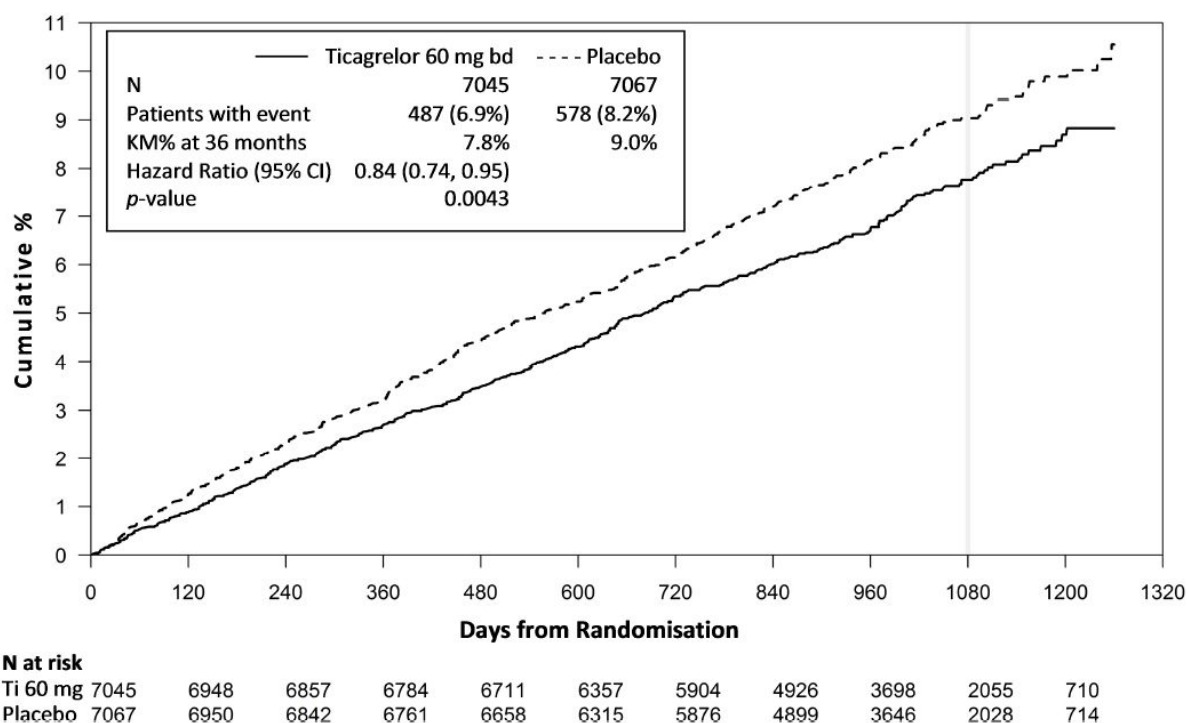


Tableau 5 – Analyse du critère d’efficacité principal et des critères d’efficacité secondaires (PEGASUS)

	Ticagrélol 60 mg deux fois par jour + AAS N = 7045			AAS seul N = 7067		Valeur de <i>p</i>
Caractéristique	Patients avec événements	KM %	HR (IC à 95 %)	Patients avec événements	KM %	
Critère d'évaluation principal						
Critère composite décès CV/IM/AVC	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74 ; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Décès d'origine CV	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68 ; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IM	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72 ; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
AVC	91 (1,3 %)	1,5%	0,75 (0,57 ; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Critère d'évaluation secondaire						
Décès d'origine CV	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68 ; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalité toutes causes	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76 ; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Les risques relatifs et les valeurs de *p* sont calculés séparément pour le ticagrélol vs l’AAS en

monothérapie à partir d'un modèle à risques proportionnels de Cox, avec le groupe de traitement comme seule variable explicative.

KM % calculé à 36 mois.

Remarque : le nombre des premiers événements pour les composantes décès CV, IM et AVC est le nombre réel des premiers événements pour chaque composante et ne s'ajoute pas au nombre d'événements dans le critère composite.

(s) Indique la signification statistique.

IC = Intervalle de confiance ; CV = cardiovasculaire ; RR = Risque relatif ; KM = Kaplan-Meier ; IM = Infarctus du myocarde ; N = Nombre de patients.

Le ticagrélor aux deux posologies (60 mg deux fois par jour et 90 mg deux fois par jour), en association à l'AAS, a été supérieur à l'AAS en monothérapie en termes de prévention des événements athérothrombotiques (critère composite : décès d'origine CV, IM et AVC), avec un effet constant du traitement sur la totalité de la période d'étude, donnant lieu à une RRR de 16 % et une RRA de 1,27 % pour le ticagrélor 60 mg, et à une RRR de 15 % et une RRA de 1,19 % pour le ticagrélor 90 mg.

Bien que les profils d'efficacité du 90 mg et du 60 mg soient similaires, des données indiquent que le profil de tolérance et de sécurité de la plus faible dose est meilleur au regard du risque de saignements et de dyspnée. Par conséquent, ticagrélor 60 mg administré deux fois par jour en association à l'AAS est recommandé pour la prévention des événements athérothrombotiques (décès d'origine CV, IM et AVC) chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant un risque élevé de développer un événement athérothrombotique.

Comparativement à l'AAS en monothérapie, l'administration de 60 mg de ticagrélor deux fois par jour a significativement réduit le critère composite principal de décès d'origine CV, d'IM et d'AVC. Chacune des composantes a contribué à la réduction du critère composite principal (décès d'origine CV RRR 17 %, infarctus du myocarde RRR 16 % et AVC RRR 25 %).

Les RRR pour le critère composite de 1 à 360 jours (RRR 17 %) et à partir de 361 jours (RRR 16 %) ont été similaires. Les données sur l'efficacité et la sécurité du ticagrélor au-delà d'un traitement prolongé de 3 ans sont limitées.

Aucun bénéfice n'a été mis en évidence (aucune réduction du critère composite principal de décès d'origine CV, d'IM et d'AVC, mais une augmentation des saignements majeurs) lorsque le ticagrélor 60 mg administré deux fois a été instauré chez des patients cliniquement stables deux ans après leur infarctus du myocarde, ou plus d'un an après avoir arrêté leur précédent traitement par un inhibiteur du récepteur de l'ADP (voir aussi rubrique 4.2).

Sécurité clinique

Le taux d'arrêt du traitement avec le ticagrélor 60 mg en raison de saignements et de dyspnées était supérieur chez les patients âgés de plus de 75 ans (42 %) que chez les patients plus jeunes (intervalle : 23-31 %), avec une différence par rapport au placebo supérieure à 10 % (42 % vs 29 %) chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Population pédiatrique

Dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles (HESTIA 3), 193 patients pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) atteints de drépanocytose ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit du ticagrélor à des doses de 15 mg à 45 mg deux fois par jour en fonction du poids corporel. A l'état d'équilibre le ticagrélor a montré une inhibition plaquettaire médiane de 35 % avant une nouvelle administration et de 56 % 2 heures après l'administration.

Par rapport au placebo, il n'y avait pas de bénéfice thérapeutique du ticagrélor sur le taux de crises vaso-occlusives.

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le ticagrélor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le syndrome coronarien aigu (SCA) et les antécédents d'infarctus du myocarde (IM) (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le ticagrélor a une pharmacocinétique linéaire et l'exposition au ticagrélor et à son métabolite actif (AR-C124910XX) est approximativement proportionnelle à la dose jusqu'à une dose de 1 260 mg.

Absorption

L'absorption du ticagrélor est rapide, avec un t_{max} médian d'environ 1,5 heure. La formation du métabolite principal circulant, l'AR-C124910XX (également actif), à partir du ticagrélor est rapide, avec un t_{max} médian d'environ 2,5 heures. Après administration orale d'une dose unique de 90 mg de ticagrélor chez des sujets sains à jeun, la C_{max} est de 529 ng/ml et l'ASC de 3451 ng*h/ml. Les rapports métabolite/produit parent sont de 0,28 pour la C_{max} et de 0,42 pour l'ASC. Les paramètres pharmacocinétiques du ticagrélor et de l'AR-C124910XX chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ont été généralement similaires à ceux déterminés dans la population atteinte d'un SCA. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population de l'étude PEGASUS, la C_{max} médiane du ticagrélor a été de 391 ng/ml et l'ASC de 3 801 ng*h/ml à l'état d'équilibre pour le ticagrélor 60 mg. Pour le ticagrélor 90 mg, la C_{max} a été de 627 ng/ml et l'ASC de 6 255 ng*h/ml à l'état d'équilibre.

La biodisponibilité absolue moyenne du ticagrélor a été estimée à 36 %. L'ingestion d'un repas riche en lipides a conduit à une augmentation de 21 % de l'ASC du ticagrélor et à une diminution de 22 % de la C_{max} du métabolite actif, mais n'a eu d'effet ni sur la C_{max} du ticagrélor, ni sur l'ASC du métabolite actif. Ces faibles modifications sont considérées comme ayant une signification clinique minime ; le ticagrélor peut donc être administré avec ou sans aliments. Le ticagrélor et son métabolite actif sont des substrats de la P-gp.

Les comprimés de ticagrélor, lorsqu'ils sont écrasés et mélangés dans de l'eau, administrés par voie orale ou par une sonde naso-gastrique dans l'estomac, présentent une biodisponibilité comparable à celle des comprimés entiers en ce qui concerne l'ASC et la C_{max} pour le ticagrélor et le métabolite actif. L'exposition initiale (0,5 et 1 heure après la prise) à partir des comprimés de ticagrélor écrasés et mélangés dans de l'eau est augmentée par rapport aux comprimés entiers, avec un profil de concentration généralement identique par la suite (2 à 48 heures).

Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre du ticagrélor est de 87,5 l. Le ticagrélor et son métabolite actif sont fortement fixés sur les protéines plasmatiques humaines (> 99,0 %).

Biotransformation

Le CYP3A4 est la principale isoenzyme responsable du métabolisme du ticagrélor et de la formation du métabolite actif, et leurs interactions avec les autres substrats du CYP3A4 vont de l'activation à l'inhibition.

Le métabolite principal du ticagrélor est l'AR-C124910XX. Il est également actif, comme le montre la fixation *in vitro* sur le P2Y₁₂, récepteur plaquettaire à l'ADP. L'exposition systémique au métabolite actif atteint environ 30 à 40 % celle obtenue avec le ticagrélor.

Élimination

La voie d'élimination principale du ticagrélor est le métabolisme hépatique. Après

administration de ticagrélol radiomarqué, la récupération moyenne de la radioactivité est d'environ 84 % (57,8 % dans les fèces, 26,5 % dans l'urine). Les quantités de ticagrélol et de métabolite actif récupérées dans l'urine ont été inférieures à 1 % de la dose administrée. La voie d'élimination principale du métabolite actif est plus probablement la sécrétion biliaire. Le $t_{1/2}$ moyen a été d'environ 7 heures pour le ticagrélol et de 8,5 heures pour le métabolite actif.

Populations particulières

Sujets âgés

Dans l'analyse pharmacocinétique de la population, une exposition plus élevée au ticagrélol (environ 25 % pour la C_{max} et l'ASC) et au métabolite actif a été observée chez les patients âgés (≥ 75 ans) présentant un SCA, par rapport aux patients plus jeunes. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Des données limitées sont disponibles chez les enfants atteints de drépanocytose (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Dans l'étude HESTIA 3, des patients âgés de 2 à moins de 18 ans pesant ≥ 12 à ≤ 24 kg, > 24 à ≤ 48 kg et > 48 kg ont reçu du ticagrélol sous forme de comprimés pédiatriques dispersibles de 15 mg aux doses respectives de 15, 30 et 45 mg deux fois par jour. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, l'ASC moyenne variait de 1095 ng*h/mL à 1458 ng*h/mL et la C_{max} moyenne variait de 143 ng/mL à 206 ng/mL à l'état d'équilibre.

Sexe

Une exposition plus élevée au ticagrélol et au métabolite actif a été observée chez la femme, par rapport à l'homme. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Insuffisance rénale

L'exposition au ticagrélol a été inférieure d'environ 20 % et l'exposition à son métabolite actif a été supérieure d'environ 17 % chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

Chez les patients sous hémodialyse avec une insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC et la C_{max} du ticagrélol 90 mg administré sur une journée sans dialyse étaient de 38 % et 51 % plus élevées que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Une augmentation similaire de l'exposition a été observée lorsque le ticagrélol était administré immédiatement avant la dialyse (49 % et 61 % respectivement), ce qui indique que le ticagrélol n'est pas dialysable. L'exposition du métabolite actif a augmenté dans une moindre mesure (ASC 13-14 % et C_{max} 17-36 %). L'effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (IPA) du ticagrélol était indépendant de la dialyse chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal et était similaire à celui des patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La C_{max} et l'ASC du ticagrélol ont été supérieures de respectivement 12 % et 23 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, comparativement aux sujets sains ayant les mêmes caractéristiques, mais l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire par le ticagrélol a été similaire entre les deux groupes. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le ticagrélol n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et il n'existe aucune information pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Chez les patients qui présentaient une élévation modérée à sévère d'un ou de plusieurs paramètres de la fonction hépatique à l'instauration du traitement, les concentrations plasmatiques du ticagrélol ont été en moyenne similaires ou légèrement plus élevées par rapport à celles des

patients ne présentant pas ces élévations initiales. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Origine ethnique

Les patients d'origine asiatique ont une biodisponibilité moyenne supérieure de 39 % par rapport aux patients caucasiens.

Les patients auto-identifiés comme noirs ont une biodisponibilité du ticagrélor inférieure de 18 % lorsque comparé aux patients caucasiens. Dans les études de pharmacologie clinique, l'exposition ($C_{\max}$ et ASC) au ticagrélor chez les sujets japonais a été supérieure d'environ 40 % (20 % après ajustement en fonction du poids corporel) à celle des Caucasiens. L'exposition a été similaire entre des patients auto-identifiés comme hispaniques ou latinos et des patients caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques relatives au ticagrélor et à son métabolite principal n'ont pas démontré de risque inacceptable d'effets indésirables chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité.

Une irritation gastro-intestinale a été observée chez plusieurs espèces animales à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents (voir rubrique 4.8).

Chez les rats femelles, le ticagrélor à forte dose a montré une augmentation de l'incidence des tumeurs utérines (adénocarcinomes) et une incidence accrue des adénomes hépatiques. Le mécanisme sous-jacent à ces tumeurs utérines est vraisemblablement un déséquilibre hormonal pouvant donner lieu à des tumeurs chez le rat. Le mécanisme à l'origine des adénomes hépatiques peut vraisemblablement s'expliquer par l'induction d'une enzyme hépatique spécifique aux rongeurs. Par conséquent, les résultats de carcinogénicité ne sont pas considérés comme applicables à l'homme.

Chez le rat, des anomalies mineures du développement ont été observées lors de l'administration d'une dose toxique pour la mère (marge de sécurité de 5.1).

Chez le lapin, un léger retard de la maturation hépatique et du développement squelettique a été observé chez les fœtus de femelles ayant reçu une dose élevée, sans signe de toxicité maternelle (marge de sécurité de 4.5).

Les études chez le rat et le lapin ont montré une toxicité sur la reproduction, avec une légère baisse de la prise de poids maternelle, une réduction de la viabilité néonatale et un faible poids de naissance, ainsi qu'un retard de croissance. Le ticagrélor provoque des cycles irréguliers (surtout allongés) chez les rates femelles, mais n'affecte pas la fertilité globale des rats mâles et femelles. Les études pharmacocinétiques réalisées avec du ticagrélor radiomarké ont montré que le composé parent et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté

Hydroxypropylcellulose

Carmellose calcique

Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

[60 mg :]

Hypromellose E464

Dioxyde de titane E171

Oxyde de fer rouge E172

Macrogol E1521

[90 mg :]

Hypromellose E464

Dioxyde de titane E171

Talc E553b

Oxyde de fer jaune E172

Macrogol E1521

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette transparente : 3 ans

Plaquette unidose transparente perforée : 3 ans

Flacon en PEHD muni d'une fermeture en PP avec capuchon intégré en gel de silice : 2 ans

Flacon en PEHD muni d'une fermeture de sécurité enfant en PP avec capuchon intégré en gel de silice : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente en PVC-PVdC/Al contenant 14, 56, 60, 100, 168 comprimés.

Plaquette unidose transparente perforée en PVC-PVdC/Al contenant 14x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 comprimés.

Médicaments vendus pour un usage hospitalier/professionnel uniquement - à supprimer si non applicable :

Flacon en PEHD muni d'une fermeture en PP avec capuchon intégré en gel de silice, contenant 100 comprimés.

Médicaments vendus en pharmacies / pour les patients uniquement - à supprimer si non applicable :

Flacon en PEHD muni d'une fermeture de sécurité enfant en plastique PP avec capuchon intégré en gel de silice, contenant 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA

Heysel Esplanade b22

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ticagrelor EG 60 mg comprimés pelliculés : BE : BE587137 (plaquettes) / LU: 2021100204

Ticagrelor EG 60 mg comprimés pelliculés : BE : BE587146 (flacon) / LU: 2021100204

Ticagrelor EG 90 mg comprimés pelliculés : BE : BE587155 (plaquettes) / LU: 2021100205

Ticagrelor EG 90 mg comprimés pelliculés : BE : BE587164 (flacon) / LU: 2021100205

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 juin 2021

10. DATE DE MISE A JOUR/APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2025