

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ticagrelor EG 60 mg filmomhulde tabletten

Ticagrelor EG 90 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg ticagrelor.

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg ticagrelor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

[60 mg:]

Ronde, biconvexe, roze filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 8 mm.

[90 mg:]

Ronde, biconvexe, gele filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ticagrelor, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met:

- een acuut coronair syndroom (ACS) of
- een doorgemaakt myocardinfarct (MI) in de voorgeschiedenis en een hoog risico op het ontwikkelen van een atherotrombotisch voorval (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten die ticagrelor gebruiken, dienen ook dagelijks een onderhoudsdosis van 75-150 mg acetylsalicylzuur (ASA) te gebruiken, tenzij dit nadrukkelijk is gecontra-indiceerd.

Acuut coronair syndroom

De behandeling met ticagrelor dient te worden gestart met een eenmalige oplaaddosis van 180 mg en daarna te worden voortgezet met 90 mg tweemaal daags. Bij patiënten met ACS wordt geadviseerd om de behandeling met ticagrelor 90 mg gedurende 12 maanden voort te zetten, tenzij een onderbreking van de therapie klinisch is geïndiceerd (zie rubriek 5.1).

Myocardinfarct in de voorgeschiedenis

Voor patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, ten minste 1 jaar geleden, en een hoog risico op een atherotrombotisch voorval is de aanbevolen dosering voor de voortgezette behandeling 60 mg tweemaal daags (zie rubriek 5.1). De behandeling kan bij ACS-patiënten met een hoog risico op een atherotrombotisch voorval, zonder onderbreking worden gestart, direct volgend op de initiële behandeling van een jaar met ticagrelor 90 mg of een andere adenosinedifosfaat (ADP)-receptorblokker. De behandeling mag ook worden

gestart tot 2 jaar na het doorgemaakte myocardinfarct, of binnen 1 jaar nadat met een eerdere behandeling met een ADP-receptorblokker is gestopt. De gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van ticagrelor bij een voortgezette behandeling langer dan 3 jaar zijn beperkt.

Wanneer het nodig is om een patiënt om te zetten naar ticagrelor, dan dient de eerste dosis ticagrelor 24 uur na de laatste dosis van de andere plaatjesaggregatieremmer te worden toegediend.

Gemiste dosis

Onderbrekingen in de behandeling dienen te worden vermeden. Patiënten die een dosis Ticagrelor EG zijn vergeten, dienen slechts één tablet (de volgende dosis) in te nemen op het eerstvolgende vaste tijdstip.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Ticagrelor is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en het gebruik ervan is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3). De beschikbare informatie over het gebruik bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie is beperkt. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen, maar ticagrelor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ticagrelor zijn niet vastgesteld bij kinderen onder de 18 jaar. Er is geen relevant gebruik van ticagrelor bij kinderen met sikkelcelziekte (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Ticagrelor EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die de tablet(ten) niet in zijn (hun) geheel kunnen doorslikken, mogen de tabletten worden verpulverd tot een fijn poeder. Dit poeder kan met een half glas water worden gemengd en moet direct worden opgedronken. Het glas moet met nog een half glas water worden gespoeld en de inhoud moet ook worden opgedronken. Het mengsel kan ook via een nasogastrische sonde (CH8 of groter) worden toegediend. Het is belangrijk om de nasogastrische sonde na toediening van het mengsel door te spoelen met water.

Geneesmiddelen verkocht in apotheken/enkel voor patiënten:

Instructies om de fles te openen

Duw de dop naar beneden en draai deze in tegenwijzerzin.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.8).

- actieve pathologische bloedingen.
- voorgeschiedenis van een intracraniale bloeding (zie rubriek 4.8).
- ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).
- gelijktijdig gebruik van ticagrelor met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, clarithromycine, nefazodon, ritonavir en atazanavir). Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een aanmerkelijk verhoogde blootstelling aan ticagrelor (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op bloedingen

Het gebruik van ticagrelor bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen dient te worden afgewogen tegen de voordelen van de preventie van atherotrombotische voorvallen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Indien klinisch geïndiceerd, dient ticagrelor met voorzichtigheid te worden gebruikt bij de volgende patiëntengroepen:

- patiënten met een verhoogd risico op bloedingen (bijv. ten gevolge van recent trauma, recente chirurgie, stollingsstoornissen, bestaande of recente gastro-intestinale bloeding) of met een verhoogd risico op trauma. Het gebruik van ticagrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve pathologische bloedingen, bij patiënten met een voorgeschiedenis van een intracraniale bloeding en bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).
- patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen (bijv. niet steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), orale anticoagulantia en/of fibrinolytica) 24 uur voorafgaand aan de toediening van ticagrelor.

Bij gezonde vrijwilligers nam het plaatjesremmend effect van ticagrelor niet af door plaatjestransfusie en een klinisch voordeel hiervan is onwaarschijnlijk bij patiënten met bloedingen. Aangezien gelijktijdige toediening van ticagrelor met desmopressine de (gestandaardiseerde) bloedingstijd niet deed afnemen, is het onwaarschijnlijk dat desmopressine effectief is bij de behandeling van klinische bloedingen (zie rubriek 4.5).

Behandeling met antifibrinolytica (aminocapronzuur of tranexaminezuur) en/of behandeling met recombinant factor VIIa kan de hemostase mogelijk verbeteren. De behandeling met ticagrelor kan worden hervat nadat de oorzaak van de bloeding is geïdentificeerd en onder controle is.

Chirurgie

Patiënten dienen te worden geadviseerd om hun (tand)artsen te informeren dat zij ticagrelor gebruiken, voordat een chirurgische ingreep wordt ingepland of voordat een nieuw geneesmiddel wordt gebruikt.

De PLATO-studie laat zien dat patiënten die CABG (coronary artery bypass grafting) ondergaan, vaker een bloeding krijgen met ticagrelor dan met clopidogrel wanneer de therapie 1 dag voor de ingreep wordt gestopt. Wanneer de therapie twee of meer dagen voor de ingreep wordt gestopt, komen ernstige bloedingen even vaak voor met ticagrelor als met clopidogrel (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt electieve chirurgie moet ondergaan waarbij het plaatjesaggregatieremmend effect niet gewenst is, dan dient de behandeling met ticagrelor 5 dagen voorafgaand aan de chirurgische ingreep te worden gestopt (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een doorgemaakte ischemische beroerte

ACS-patiënten met een doorgemaakte ischemische beroerte kunnen met ticagrelor worden behandeld gedurende een periode tot 12 maanden (PLATO-studie).

In de PEGASUS-studie werden geen patiënten ingesloten met een voorgeschiedenis van MI en een doorgemaakte ischemische beroerte.

Daarom wordt, bij gebrek aan gegevens, een behandeling langer dan een jaar voor deze

patiënten afgeraden.

Verminderde leverfunctie

Het gebruik van ticagrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3). De ervaring met ticagrelor bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie is beperkt, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een verhoogd risico op bradycardie

Holter-ecg-monitoring heeft een verhoogde frequentie laten zien van voornamelijk asymptomatische ventriculaire pauzes tijdens de behandeling met ticagrelor in vergelijking met clopidogrel. Patiënten met een verhoogd risico op bradycardie (bijv. patiënten zonder pacemaker met 'sick sinus'-syndroom, 2^e of 3^e graad AV-blok of aan bradycardie gerelateerde syncope) zijn uitgesloten van de hoofdstudies naar de veiligheid en werkzaamheid van ticagrelor. Daarom is er beperkte klinische ervaring opgedaan en dient voorzichtigheid in acht te worden genomen wanneer ticagrelor aan deze patiënten wordt gegeven (zie rubriek 5.1).

Bovendien dient ticagrelor met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken. Tijdens de PLATO-studie zijn echter geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdig gebruik met een of meer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken (bijv. 96% bètablokkers, 33% calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil, en 4% digoxine) (zie rubriek 4.5).

Tijdens de Holter-substudie in PLATO werden gedurende de acute fase van het ACS vaker ventriculaire pauzes ≥ 3 seconden waargenomen bij patiënten die ticagrelor kregen dan bij patiënten die clopidogrel kregen. De toename van deze ventriculaire pauzes met ticagrelor was groter bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) dan bij de gehele studiepopulatie tijdens de acute fase van ACS, met de uitzondering van 1 maand met ticagrelor of in vergelijking met clopidogrel. Er werden in deze patiëntenpopulatie geen ongewenste klinische gevolgen waargenomen van deze onbalans (inclusief syncope of het inbrengen van een pacemaker) (zie rubriek 5.1).

Bradyaritmische gebeurtenissen en AV-bloks zijn gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die ticagrelor gebruiken (zie rubriek 4.8), voornamelijk bij patiënten met ACS, bij wie cardiale ischemie en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hartslag verlagen of de hartgeleiding beïnvloeden, mogelijke versturende variabelen zijn. De klinische toestand van de patiënt en de bijkomende medicatie moeten worden beoordeeld als mogelijke oorzaken voordat de behandeling wordt aangepast.

Dyspneu

Dyspneu werd gemeld bij patiënten die met ticagrelor worden behandeld. Dyspneu is veelal mild tot matig in intensiteit en van voorbijgaande aard zonder dat hiervoor de behandeling hoeft te worden onderbroken. Patiënten met astma/COPD hebben mogelijk een verhoogd absoluut risico op dyspneu met ticagrelor. Ticagrelor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met astma en/of COPD. Het mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd. Wanneer een patiënt nieuwe, verlengde of verslechterende dyspneu ontwikkelt, dient dit uitvoerig te worden onderzocht en indien nodig moet de behandeling met ticagrelor worden gestopt. Zie rubriek 4.8 voor aanvullende details.

Centrale slaapapneu

Centrale slaapapneu inclusief Cheyne-Stokes-ademhaling is gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die ticagrelor gebruiken. Indien centrale slaapapneu wordt vermoed, moet verdere klinische beoordeling worden overwogen.

Creatinineverhogingen

Tijdens de behandeling met ticagrelor kunnen de creatininespiegels verhoogd zijn. Het mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd. De nierfunctie dient routinematig te worden gecontroleerd. Bij patiënten met ACS wordt aangeraden om de nierfunctie ook een maand na aanvang van de behandeling met ticagrelor te controleren. Bijzondere aandacht is vereist bij patiënten van 75 jaar of ouder, patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een angiotensinereceptorblokker (ARB).

Urinezuurverhogingen

Tijdens de behandeling met ticagrelor kan hyperurikemie voorkomen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperurikemie in de voorgeschiedenis en bij patiënten met jicht. Uit voorzorg wordt het gebruik van ticagrelor afgeraden bij patiënten met urinezuur nefropathie.

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) is zeer zelden gemeld bij het gebruik van ticagrelor. Het wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie geassocieerd met ofwel neurologische bevindingen, renale disfunctie of koorts. TTP is een mogelijk fatale toestand, die snelle behandeling, inclusief plasmafereze, vereist.

Verstoring van bloedplaatjesfunctietests om heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) te diagnosticeren

Bij de test voor heparine-geïnduceerde bloedplaatjesactivatie, de HIPA-test, die gebruikt wordt om HIT te diagnosticeren, zorgen antilichamen tegen het heparine-plaatjesfactor 4-complex in patiëntserum in de aanwezigheid van heparine voor activering van bloedplaatjes van gezonde donoren.

Vals-negatieve resultaten zijn gemeld in een bloedplaatjesfunctietest (inclusief, maar mogelijk niet beperkt tot de HIPA-test) voor HIT bij patiënten die ticagrelor hebben gekregen. Dit is gerelateerd aan remming van de P2Y₁₂-receptor op de bloedplaatjes van de gezonde donor in de test door ticagrelor in serum/plasma van de patiënt. Informatie over gelijktijdige behandeling met ticagrelor is vereist voor interpretatie van HIT-bloedplaatjesfunctietests.

Bij patiënten die HIT hebben ontwikkeld, dienen de voordelen en risico's van voortgezette behandeling met ticagrelor te worden beoordeeld, waarbij zowel de protrombotische toestand van HIT in overweging wordt genomen alsook het verhoogde risico op bloeding bij gelijktijdige behandeling met een anticoagulans en ticagrelor.

Overige

Tijdens de PLATO-studie werd een relatie waargenomen tussen de onderhoudsdosis ASA en de relatieve werkzaamheid van ticagrelor ten opzichte van clopidogrel. Gebaseerd op deze observatie wordt het afgeraden om ticagrelor gelijktijdig te gebruiken met een hoge onderhoudsdosis ASA (> 300 mg) (zie rubriek 5.1).

Vroegtijdige beëindiging

Vroegtijdige beëindiging van iedere plaatjesaggregatieremmende behandeling, waaronder ticagrelor, kan resulteren in een verhoogd risico op cardiovasculair (CV) overlijden, MI of beroerte als gevolg van de onderliggende ziekte.

Daarom dient vroegtijdige beëindiging van de behandeling te worden vermeden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ticagrelor is voornamelijk een substraat voor CYP3A4 en een lichte remmer van CYP3A4. Ticagrelor is eveneens een substraat voor P-glycoproteïne (P-gp), een zwakke P-gp-remmer en verhoogt mogelijk de blootstelling aan andere P-gp-substraten.

Effecten van geneesmiddelen en andere producten op ticagrelor

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4

CYP3A4-remmers

- Sterke CYP3A4-remmers – Gelijktijdig gebruik van ketoconazol en ticagrelor verhoogde de $C_{\max}$ en AUC van ticagrelor met respectievelijk een factor 2,4 en 7,3. De $C_{\max}$ en AUC van de actieve metaboliet werden gereduceerd met respectievelijk 89% en 56%. Van andere sterke CYP3A4-remmers (clarithromycine, nefazodon, ritonavir en atazanavir) wordt een vergelijkbaar effect verwacht en daarom is gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers met ticagrelor gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Matige CYP3A4-remmers – Gelijktijdig gebruik van diltiazem met ticagrelor verhoogde de $C_{\max}$ van ticagrelor met 69% en de AUC met een factor 2,7. De $C_{\max}$ van de actieve metaboliet nam af met 38% en de AUC bleef onveranderd. Er werd geen effect van ticagrelor waargenomen op de plasmaspiegels van diltiazem. Van andere matige CYP3A4-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, erythromycine en fluconazol) wordt een vergelijkbaar effect verwacht en deze mogen eveneens gelijktijdig met ticagrelor worden gebruikt.
- Een tweevoudige toename in blootstelling aan ticagrelor werd waargenomen na dagelijks gebruik van grote hoeveelheden pompelmoessap (3 x 200 ml). Een toename in blootstelling van dergelijke omvang wordt niet geacht klinisch relevant te zijn voor de meeste patiënten.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van rifampicine met ticagrelor deed de $C_{\max}$ en AUC van ticagrelor afnemen met respectievelijk 73% en 86%. De $C_{\max}$ van de actieve metaboliet bleef onveranderd en de AUC nam af met 46%. Van andere CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) wordt eveneens verwacht dat ze de blootstelling aan ticagrelor doen afnemen. Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en sterke CYP3A4-inductoren wordt mogelijk de blootstelling en werkzaamheid van ticagrelor verminderd, daarom wordt gelijktijdig gebruik hiervan met ticagrelor ontmoedigd.

Ciclosporine (P-gp- en CYP3A4-remmer)

Gelijktijdige toediening van ciclosporine (600 mg) en ticagrelor verhoogde de $C_{\max}$ en AUC van ticagrelor met respectievelijk een 2,3-voud en 2,8-voud. In aanwezigheid van ciclosporine nam de AUC van de actieve metaboliet 32% toe, de $C_{\max}$ nam 15% af.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van ticagrelor en andere werkzame stoffen met een sterk remmend effect op P-glycoproteïnen (P-gp) en een matig remmend effect op CYP3A4 (zoals verapamil en kinidine), deze kunnen de blootstelling aan ticagrelor mogelijk ook vergroten. Wanneer gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

Overige

Klinische farmacologische interactiestudies lieten zien dat gelijktijdig gebruik van ticagrelor met heparine, enoxaparine en ASA of desmopressine geen invloed heeft op de farmacokinetiek van ticagrelor en ook niet op de actieve metaboliet of op de ADP-geïnduceerde plaatjesaggregatie ten opzichte van ticagrelor alleen. Indien klinisch noodzakelijk moeten geneesmiddelen die ingrijpen op de hemostase met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met ticagrelor.

Een vertraagde en lagere blootstelling aan orale P2Y₁₂-remmers, waaronder ticagrelor en zijn actieve metaboliet, werd waargenomen bij patiënten met ACS behandeld met morfine (35% verlaging van de blootstelling aan ticagrelor). Deze interactie kan gerelateerd zijn aan een verminderde gastro-intestinale motiliteit en van toepassing zijn op andere opioïden. Men weet niet of dit klinisch relevant is, maar gegevens wijzen erop dat ticagrelor minder doeltreffend zou kunnen zijn bij patiënten die gelijktijdig ticagrelor en morfine toegediend krijgen. Voor patiënten met ACS die niet zonder morfine kunnen en voor wie een snelle

P2Y₁₂-inhibitie van cruciaal belang is, kan het gebruik van een P2SY₁₂-remmer toegediend langs parenterale weg worden overwogen.

Het effect van ticagrelor op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4

- Simvastatine – Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en simvastatine werd een verhoging van 81% en 56% waargenomen voor respectievelijk de C_{max} en AUC van simvastatine. Met betrekking tot simvastatinezuur werden verhogingen van 64% (C_{max}) en 52% (AUC) waargenomen, met enkele individuele gevallen waar twee- tot drievoudige toenames werden waargenomen. Gebruik van ticagrelor in combinatie met simvastatinedoses hoger dan 40 mg per dag, kunnen bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en dit risico moet worden afgewogen tegen de potentiële voordelen. Er is geen effect waargenomen van simvastatine op de plasmaspiegels van ticagrelor. Ticagrelor heeft mogelijk een vergelijkbaar effect op lovastatine. Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doses hoger dan 40 mg simvastatine of lovastatine wordt afgeraden.
- Atorvastatine – Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met atorvastatine deed de C_{max} en AUC van atorvastatinezuur toenemen met respectievelijk 23% en 36%. Vergelijkbare toenames werden waargenomen voor alle atorvastatinezuurmetabolieten. Deze toenames worden als klinisch niet significant beschouwd.
- Een vergelijkbaar effect op andere statines die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kan niet worden uitgesloten. Een groot gedeelte van de patiënten die tijdens de PLATO-studie ticagrelor kregen, gebruikte ook statines, zonder aanleiding tot bezorgdheid ten aanzien van de statineveiligheid bij 93% van het PLATO-cohort.

Ticagrelor is een matige CYP3A4-remmer. Gelijktijdig gebruik van ticagrelor en substraten van CYP3A4 met een smalle therapeutische bandbreedte (zoals cisapride en ergot alkaloiden) wordt afgeraden, aangezien ticagrelor de beschikbaarheid van deze geneesmiddelen kan verhogen.

P-gp-substraten (inclusief digoxine en ciclosporine)

Gelijktijdige toediening met ticagrelor deed de C_{max} en AUC van digoxine toenemen met respectievelijk 75% en 28%.

De gemiddelde digoxinespiegels namen ongeveer 30% toe bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor, in enkele individuele gevallen werd een maximale toename van een factor 2 waargenomen. De C_{max} en AUC van ticagrelor en de actieve metaboliet werden niet beïnvloed door de aanwezigheid van digoxine. Het wordt daarom aanbevolen om de benodigde klinische en/of laboratoriumcontrole uit te voeren bij gelijktijdig gebruik van P-gp-afhankelijke geneesmiddelen met een smalle therapeutische bandbreedte zoals digoxine met ticagrelor.

Ticagrelor had geen invloed op de ciclosporineconcentraties in het bloed. De invloed van ticagrelor op andere P-gp-substraten is niet bestudeerd.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9

Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en tolbutamide werden geen veranderingen waargenomen in de plasmaspiegels van de twee geneesmiddelen. Dit suggereert dat ticagrelor geen remmende werking heeft op CYP2C9 en dat het onwaarschijnlijk is dat ticagrelor een effect heeft op geneesmiddelen die via dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd, zoals warfarine en tolbutamide.

Rosuvastatine

Ticagrelor kan nierinsufficiëntie veroorzaken en kan de renale excretie van rosuvastatine beïnvloeden, wat het risico op accumulatie van rosuvastatine verhoogt. In sommige gevallen heeft gelijktijdige toediening van ticagrelor en rosuvastatine tot een verminderde nierfunctie, een verhoogd CPK-gehalte en rhabdomyolyse geleid. Tijdens gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine wordt controle van de nierfunctie en het CPK-gehalte aanbevolen.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met levonorgestrel en ethinylestradiol deed de blootstelling aan ethinylestradiol toenemen met circa 20%. Er werd echter geen effect waargenomen op de farmacokinetiek van levonorgestrel. Een klinisch relevant effect op de werkzaamheid van orale anticonceptiva is niet te verwachten wanneer levonorgestrel en ethinylestradiol gelijktijdig worden gebruikt met ticagrelor.

Geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken

Gezien de waarnemingen van vooral asymptomatische ventriculaire pauzes en bradycardie, dient ticagrelor met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken (zie rubriek 4.4). Tijdens de PLATO-studie zijn echter geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdig gebruik met een of meer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken (bijv. 96% bètablokkers, 33% calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil en 4% digoxine).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Tijdens klinische studies werd ticagrelor vaak gecombineerd met langdurig gebruik van: ASA, protonpompremmers, statines, bètablokkers, ACE-remmers en angiotensinereceptorblokkers, zoals benodigd voor bijkomende aandoeningen. Ticagrelor werd ook vaak gecombineerd met kortdurig gebruik van heparine, heparine met laag moleculair gewicht, intraveneuze GpIIb/IIIa-remmers (zie rubriek 5.1). Er werd geen bewijs gevonden voor klinisch relevante, ongewenste interacties met deze geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik van ticagrelor en heparine, enoxaparine of desmopressine had geen invloed op de bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), de geactiveerde coagulatietijd (ACT) of factor Xa. Vanwege eventuele farmacodynamische interacties moet echter de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen bij gelijktijdige toediening van ticagrelor en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze ingrijpen op de hemostase.

Gezien de meldingen van afwijkende huidbloedingen bij SSRI's (zoals paroxetine, sertraline en citalopram), is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van SSRI's met ticagrelor omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen dienen doeltreffende anticonceptiemaatregelen te nemen om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met ticagrelor.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ticagrelor bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ticagrelor wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ticagrelor en zijn metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ticagrelor moet worden gestaakt/af te zien van de behandeling met ticagrelor, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij dieren heeft ticagrelor geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Ticagrelor heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de behandeling met ticagrelor werd duizeligheid en verwardheid gemeld. Patiënten die deze symptomen ervaren, moeten daarom voorzichtig zijn tijdens het rijden of bij het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ticagrelor is onderzocht in twee grote fase 3-eindpuntstudies (PLATO en PEGASUS) waarin meer dan 39.000 patiënten werden ingesloten (zie rubriek 5.1).

In de PLATO-studie stopten patiënten die ticagrelor kregen vaker als gevolg van bijwerkingen dan patiënten die clopidogrel kregen (7,4% vs. 5,4%). In de PEGASUS-studie stopten patiënten die ticagrelor kregen vaker als gevolg van bijwerkingen dan patiënten die alleen met ASA werden behandeld (16,1% voor ticagrelor 60 mg met ASA vs. 8,5% voor behandeling met alleen ASA). De meest frequent gemelde bijwerkingen bij patiënten die met ticagrelor werden behandeld, waren bloedingen en dyspneu (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen in tabel

De volgende bijwerkingen werden waargenomen met ticagrelor na studies of zijn gemeld na het in de handel brengen (tabel 1).

De bijwerkingen worden weergegeven volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen (SOK). Binnen iedere SOK zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 – Bijwerkingen gerangschikt naar frequentie en systeem/orgaanklasse (SOK)

SOK	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Tumorbloedingen ^a	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloedaandoening bloedingen ^b			Trombotische trombocytopenische purpura ^c
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid inclusief angio-oedeem ^c	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperurikemie ^d	Jicht/artritis		
Psychische stoornissen			Verwardheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, syncope, hoofdpijn	Intracraniale bloeding ^m	
Oogaandoeningen			Oogbloeding ^e	

SOK	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo	Oorbloeding	
Hartaandoeningen				Bradyaritmie, AV-blok ^c
Bloedvataandoeningen		Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Ademhalingsstelselbloedingen ^f		
Maagdarmsstelselaandoeningen		Gastro-intestinale bloeding ^g , diarree, misselijkheid, dyspepsie, obstipatie	Retroperitoneale bloeding	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Onderhuidse of dermale bloeding ^h , uitslag, jeuk		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierbloedingen ⁱ	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urinewegbloedingen ^j		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Voortplantingsstelselbloedingen ^k	
Onderzoeken		Verhoogd creatinine in bloed ^d		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Postprocedurele bloeding, traumatische bloedingen ^l		

^a bv. bloeding van blaaskanker, maagkanker, colonkanker

^b bv. verhoogde neiging tot kneuzen, spontane hematomen, hemorragische diathese

^c Geïdentificeerd tijdens post-marketing ervaring

^d Frequenties afgeleid uit laboratoriumwaarnemingen (urinezuurverhogingen tot > de bovengrens van de normaalwaarde ten opzichte van baseline onder of binnen het referentiebereik. Creatinineverhogingen > 50% ten opzichte van baseline) en niet de onbewerkte frequentie van bijwerkingenrapportage

^e bv. conjunctivale, retinale, intraoculaire bloeding

^f bv. epistaxis, hemoptoë

^g bv. gingivale bloeding, rectale bloeding, maagzweerbloeding

^h bv. ecchymosis, huidbloeding, petechiae

ⁱ bv. hemartrose, spierbloeding

^j bv. hematurie, hemorragische cystitis

^k bv. vaginaal bloedverlies, hematospermie, postmenopauzaal bloedverlies

^l bv. kneuzing, traumatisch hematoom, traumatische bloeding

^m bv. spontane, procedurele of traumatische intracraniale bloeding

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingen

PLATO-resultaten m.b.t. bloedingen

In tabel 2 wordt het totaaloverzicht van het aantal bloedingen waargenomen tijdens de PLATO-studie weergegeven.

Tabel 2 - Analyse van het totaaloverzicht van het aantal bloedingen, Kaplan-Meier-inschatting na 12 maanden (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg tweemaal daags N = 9.235	Clopidogrel N = 9.186	p-waarde*
'PLATO Total Major'	11,6	11,2	0,4336
'PLATO Major Fatal/life-threatening'	5,8	5,8	0,6988
'Non-CABG PLATO Major'	4,5	3,8	0,0264
'Non-Procedural PLATO Major'	3,1	2,3	0,0058
'PLATO Total Major + Minor'	16,1	14,6	0,0084
'Non-Procedural PLATO Major + Minor'	5,9	4,3	< 0,0001
'TIMI-defined Major'	7,9	7,7	0,5669
'TIMI-defined Major + Minor'	11,4	10,9	0,3272

Definities van de bloedingscategorieën:

Major Fatal/Life-threatening Bleed Klinisch waargenomen met > 50 g/l afname van de hemoglobine of ≥ 4 eenheden transfusie van rode bloedcellen gegeven; of fataal; of intracraniaal; of intrapericardiaal met harttamponade; of met hypovolemische shock of ernstige hypotensie waarbij toediening van vasopressoren of chirurgie noodzakelijk is.

Major Other Klinisch waargenomen met 30-50 g/l afname van de hemoglobine of 2-3 eenheden transfusie van rode bloedcellen gegeven of ernstig invaliderend.

Minor Bleed Vereist medische interventie om de bloeding te stoppen of te behandelen.

TIMI Major Bleed Klinisch waargenomen met > 50 g/l afname van de hemoglobine of intracraniale bloeding.

TIMI Minor Bleed Klinisch waargenomen met 30-50 g/l afname van de hemoglobine.

* p-waarde berekend uitgaande van het Cox proportional hazards model met de behandelgroep als de enige verklarende variabele.

Er werd geen verschil waargenomen tussen ticagrelor en clopidogrel in het aantal 'PLATO Major Fatal/Life-Threatening', 'PLATO Total Major', 'TIMI Major' en 'TIMI Minor' bloedingen (zie tabel 2). Er werden echter meer 'PLATO combined Major + Minor' bloedingen waargenomen bij ticagrelor dan bij clopidogrel. Tijdens de PLATO-studie had een klein aantal patiënten een fatale bloeding: 20 (0,2%) voor ticagrelor en 23 (0,3%) voor clopidogrel (zie rubriek 4.4).

Leeftijd, geslacht, gewicht, ras, geografische regio, gelijktijdige aandoeningen, gelijktijdige therapie en medische voorgeschiedenis (inclusief een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval) werden onderzocht. Geen van deze parameters had een voorspellende waarde voor het totale aantal of het aantal 'Non-Procedural PLATO Major' bloedingen. Voor geen enkele subcategorie bloedingen werd dus een uitgesproken risicogroep vastgesteld.

CABG-gerelateerde bloedingen:

Tijdens de PLATO-studie werd bij 42% van de 1584 patiënten (12% van het cohort) die een 'coronary artery bypass graft' (CABG) ondergingen, een 'PLATO Major Fatal/Life-Threatening' bloeding waargenomen. Er werd geen verschil in frequentie waargenomen tussen de twee behandelgroepen. Een fatale CABG-gerelateerde bloeding vond plaats bij 6 patiënten in iedere behandelgroep (zie rubriek 4.4).

Niet-CABG-gerelateerde en niet-procedure gerelateerde bloedingen:

Er werd geen verschil waargenomen tussen ticagrelor en clopidogrel qua aantal niet-CABG-gerelateerde PLATO-gedefinieerde 'Major Fatal/Life-Threatening' bloedingen. PLATO-gedefinieerde 'Total Major', 'TIMI Major' en 'TIMI Major + Minor' bloedingen werden echter vaker waargenomen bij ticagrelor. Wanneer procedure-gerelateerde bloedingen buiten beschouwing worden gelaten, werden voor ticagrelor meer bloedingen waargenomen dan voor clopidogrel (zie tabel 2). De behandeling met ticagrelor werd vaker gestaakt (2,9%) als gevolg van een niet-procedure-gerelateerde bloeding dan de behandeling met clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Intracraniale bloedingen:

Er werden meer intracraniale, niet-procedure-gerelateerde bloedingen waargenomen bij ticagrelor ($n = 27$ bloedingen bij 26 patiënten, 0,3%) dan bij clopidogrel ($n = 14$ bloedingen, 0,2%), hiervan waren 11 bloedingen bij ticagrelor en 1 bloeding bij clopidogrel fataal. Er werd geen verschil waargenomen in het totale aantal fatale bloedingen.

PEGASUS-resultaten m.b.t. bloedingen

In tabel 3 wordt het totaaloverzicht van het aantal bloedingen, waargenomen tijdens de PEGASUS-studie weergegeven.

Tabel 3 - Analyse van het totaaloverzicht van het aantal bloedingen, Kaplan-Meier-inschatting na 36 maanden (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg tweemaal daags + ASA N = 6.958		ASA alleen N = 6.996	
Veiligheidseindpunten	KM %	Hazard ratio (95% BI)	KM %	p-waarde
TIMI-gedefinieerde bloedingscategorïeën				
'TIMI Major'	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
'Fatal'	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
'ICH'	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
'Other TIMI Major'	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
'TIMI Major or Minor'	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
'TIMI Major or Minor or requiring medical attention'	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
PLATO-gedefinieerde bloedingscategorïeën				
'PLATO Major'	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
'Fatal-Life/threatening'	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
'Other PLATO Major'	1,1	3,37	0,3	< 0,0001

	Ticagrelor 60 mg tweemaal daags + ASA N = 6.958		ASA alleen N = 6.996	
Veiligheidseindpunten	KM %	Hazard ratio (95% BI)	KM %	p-waarde
		(1,95; 5,83)		
'PLATO Major or Minor'	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Definities van de bloedingscategorieën:

TIMI Major	Fatale bloeding, OF elke intracraniale bloeding, OF klinisch openlijk waargenomen signalen van een bloeding met een afname van de hemoglobine (Hgb) van ≥ 50 g/l of indien Hgb niet beschikbaar is, een daling van het hematocriet (Hct) van 15%.
Fatal	Een bloedingsvoorval dat direct heeft geleid tot overlijden binnen 7 dagen.
ICH	Intracraniale bloeding.
Other TIMI Major	Niet-fatale, niet-ICH, 'TIMI Major' bloeding.
TIMI Minor	Klinisch waargenomen met 30-50 g/l afname van de hemoglobine.
TIMI Requiring medical attention	Vereist medische interventie, OF leidend tot hospitalisatie, OF lokt evaluatie uit.
PLATO Major Fatal/life-threatening	Fatale bloeding, OF elke intracraniale bloeding, OF intrapericardiaal met harttamponnade, OF met hypovolemische shock of ernstige hypotensie waarbij toediening van vasopressoren of chirurgie noodzakelijk is, OF klinisch waargenomen met > 50 g/l afname van de hemoglobine of ≥ 4 eenheden transfusie van rode bloedcellen gegeven.
PLATO Major Other	Ernstig invaliderend, OF klinisch waargenomen met 30-50 g/l afname van de hemoglobine of 2-3 eenheden transfusie van rode bloedcellen gegeven.
PLATO Minor	Vereist medische interventie om de bloeding te stoppen of te behandelen.

Tijdens de PEGASUS-studie werden vaker 'TIMI Major' bloedingen waargenomen bij ticagrelor 60 mg tweemaal daags dan bij alleen ASA. Er werd geen verhoogd risico waargenomen voor fatale bloedingen en er werd alleen een kleine toename waargenomen in intracraniale bloedingen ten opzichte van een therapie met alleen ASA. Er waren weinig voorvallen van fatale bloedingen tijdens de studie; 11 (0,3%) voor ticagrelor 60 mg tweemaal daags en 12 (0,3%) voor een therapie met alleen ASA.

Het waargenomen verhoogde risico van 'TIMI Major' bloedingen bij ticagrelor 60 mg werd hoofdzakelijk veroorzaakt door een hogere frequentie van 'Other TIMI Major' bloedingen, veroorzaakt door voorvallen in de gastro-intestinale SOK.

Verhoogde patronen van bloedingen, vergelijkbaar met 'TIMI Major' werden waargenomen voor de categorieën 'TIMI Major or Minor', 'PLATO Major' en 'PLATO Major or Minor' (zie tabel 3). Er werd vaker gestopt met de behandeling als gevolg van bloedingen bij ticagrelor 60 mg dan bij een therapie met alleen ASA (respectievelijk 6,2% en 1,5%). Het grootste gedeelte van deze bloedingen was van een minder ernstige categorie (geclassificeerd als 'TIMI Requiring medical attention'), bijvoorbeeld epistaxis, blauwe plekken en hematomen.

Het bloedingprofiel van ticagrelor 60 mg was consistent over meerdere vooraf gedefinieerde subgroepen (bijv. per leeftijd, geslacht, gewicht, ras, geografische regio, gelijktijdige

aandoeningen, gelijktijdige therapie en medische voorgeschiedenis) voor 'TIMI Major', 'TIMI Major or Minor' en 'PLATO Major' bloedingen.

Intracraniale bloedingen

Spontane intracraniale bloedingen werden gerapporteerd met vergelijkbare incidenties voor ticagrelor 60 mg en een therapie met alleen ASA (n = 13; 0,2% in beide behandelgroepen). Traumatische en procedurele intracraniale bloedingen waren licht verhoogd bij de behandeling met ticagrelor 60 mg (n = 15; 0,2%) ten opzichte van een therapie met alleen ASA (n = 10; 0,1%). Er waren zes fatale intracraniale bloedingen met ticagrelor 60 mg en vijf fatale intracraniale bloedingen met alleen ASA. De incidentie van intracraniale bloedingen was laag in beide behandelgroepen, gezien de significante comorbiditeit en cardiovasculaire risicofactoren van de bestudeerde studiegroep.

Dyspneu

Dyspneu, kortademigheid, is gemeld door patiënten die met ticagrelor werden behandeld. Wanneer alle dyspnoïsche bijwerkingen tijdens de PLATO-studie gecombineerd worden (dyspneu, dyspneu bij rust, dyspneu bij inspanning, paroxysmale nachtelijke dyspneu en nachtelijke dyspneu), werden deze gerapporteerd bij 13,8% van de patiënten die ticagrelor kregen versus 7,8% van de patiënten die clopidogrel kregen. Bij 2,2% van de patiënten die ticagrelor kregen en bij 0,6% van de patiënten die clopidogrel kregen, werden deze bijwerkingen causaal geacht door de onderzoekers en een klein aantal waren ernstig (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel) (zie rubriek 4.4). De meest frequent gerapporteerde symptomen van dyspneu waren licht tot matig van intensiteit en de meeste werden gerapporteerd als een enkele episode, kort na aanvang van de therapie.

In vergelijking met clopidogrel hebben patiënten met astma/COPD die met ticagrelor worden behandeld mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van niet-ernstige dyspneu (3,29% ticagrelor versus 0,53% clopidogrel) en van ernstige dyspneu (0,38% ticagrelor versus 0,00% clopidogrel). In absolute getallen was het risico groter dan voor de totale PLATO-populatie. Ticagrelor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma en/of COPD (zie rubriek 4.4).

Ongeveer 30% van alle dyspneu-episodes waren binnen 7 dagen verdwenen. Voor de PLATO-studie werden onder andere patiënten geïncubeerd met congestieve hartinsufficiëntie, COPD of astma bij baseline en deze patiënten, evenals ouderen, hebben een grotere waarschijnlijkheid om dyspneu te rapporteren. Bij 0,9% van de patiënten die ticagrelor kregen, werd de behandeling gestaakt vanwege dyspneu, versus 0,1 % van de patiënten die clopidogrel kregen. De hogere incidentie van dyspneu bij ticagrelor is niet in verband gebracht met een nieuwe of verslechterende hart- of longziekte (zie rubriek 4.4). Ticagrelor heeft geen invloed op longfunctietests.

Tijdens de PEGASUS-studie werd dyspneu gerapporteerd bij 14,2% van de patiënten die tweemaal daags ticagrelor 60 mg kregen en bij 5,5% van de patiënten die alleen ASA kregen. Overeenkomstig met de gegevens uit de PLATO-studie was de gerapporteerde dyspneu meestal licht tot matig in intensiteit (zie rubriek 4.4). Patiënten die dyspneu rapporteerden waren over het algemeen ouder en hadden vaker dyspneu, COPD of astma bij de start van de onderzoeken.

Onderzoeken

Verhoogd urinezuur: Tijdens de PLATO-studie werd bij 22% van de patiënten in de ticagrelorgroep een verhoogd urinezuurgehalte in het serum tot boven de bovengrens van de normaalwaarde aangetoond, versus 13% van de patiënten in de clopidogrelgroep. De overeenkomstige percentages tijdens de PEGASUS-studie waren 9,1%, 8,8% en 5,5% voor respectievelijk ticagrelor 90 mg, 60 mg en placebo. Het gemiddelde urinezuurgehalte in het serum nam toe met circa 15% bij ticagrelor, versus circa 7,5% bij clopidogrel. Na het staken van de behandeling nam deze verhoging af tot circa 7% bij ticagrelor, bij clopidogrel werd echter geen afname waargenomen. Tijdens de PEGASUS-studie werd een reversibele

toename van het gemiddelde urinezuurgehalte in het serum gezien van 6,3% en 5,6% voor respectievelijk ticagrelor 90 mg en ticagrelor 60 mg versus een afname van 1,5% in de placebogroep. Tijdens de PLATO-studie was de frequentie van de bijwerking jicht 0,2% voor ticagrelor versus 0,1% voor clopidogrel. De overeenkomstige percentages voor jicht tijdens de PEGASUS-studie waren 1,6%, 1,5% en 1,1% voor respectievelijk ticagrelor 90 mg, ticagrelor 60 mg en placebo.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

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 Overdosering

Ticagrelor wordt goed verdragen bij enkelvoudige doses tot 900 mg. Gastro-intestinale toxiciteit was de dosisbeperkende factor tijdens een enkelvoudige oplopende dosisstudie. Overige klinisch relevante bijwerkingen die kunnen optreden na een overdosering zijn dyspneu en ventriculaire pauzes (zie rubriek 4.8).

In geval van een overdosering kunnen de bovenstaande potentiële bijwerkingen optreden en dient ecg-monitoring te worden overwogen.

Momenteel is er geen antidotum bekend dat de effecten van ticagrelor kan omkeren en ticagrelor is niet dialyseerbaar (zie rubriek 5.2.). De behandeling van een overdosering dient te geschieden volgens de lokale medische standaarden. Het te verwachten effect van een overdosis ticagrelor is een verlengde duur van het risico op bloedingen, als gevolg van de plaatjesaggregatieremming. Het is onwaarschijnlijk dat plaatjestransfusie een klinisch voordeel oplevert bij patiënten met bloedingen (zie rubriek 4.4). Wanneer bloedingen optreden, dienen andere geschikte ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Plaatjesaggregatieremmers exclusief heparine, ATC-code: B01AC24

Werkingsmechanisme

Ticagrelor EG bevat ticagrelor, een chemische verbinding van de klasse cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP). Ticagrelor is een orale, direct werkende, selectieve en reversibel bindende P2Y₁₂-receptorantagonist die de ADP-gefaciliteerde P2Y₁₂-afhankelijke plaatjesactivatie en -aggregatie voorkomt. Ticagrelor voorkomt niet de ADP-binding, maar voorkomt ADP-geïnduceerde signaaloverdracht als het aan de P2Y₁₂-receptor is gebonden. Aangezien plaatjes betrokken zijn bij de initiatie en/of het verloop van trombotische complicaties van atherosclerose, is aangetoond dat de remming van de plaatjesfunctie het risico vermindert op cardiovasculaire gebeurtenissen zoals overlijden, myocardinfarct of beroerte.

Ticagrelor verhoogt ook de lokale endogene adenosineconcentratie door remming van de equilibrerende nucleoside transporter-1 (ENT-1).

Er is gedocumenteerd dat ticagrelor de volgende adenosine-geïnduceerde effecten vergroot bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met ACS: vasodilatatie (gemeten als verhoging van de coronaire doorbloeding bij gezonde proefpersonen en patiënten met ACS; hoofdpijn), remming van de plaatjesfunctie (in menselijk volbloed *in vitro*) en dyspneu. Een verband tussen de waargenomen adenosinestijgingen en de klinische resultaten (bijv. morbiditeit-mortaliteit) is echter niet duidelijk opgehelderd.

Farmacodynamische effecten

Intredende werking (onset of action)

Bij patiënten met een stabiele aandoening aan de kransslagader die ASA gebruiken, laat ticagrelor een snel intredende werking van het farmacologische effect zien. De gemiddelde remming van plaatjesaggregatie (inhibition of platelet aggregation, IPA) is circa 41%, een half uur na een ladingsdosis van 180 mg. Het maximale IPA effect van 89%, wordt 2 tot 4 uur na de dosis bereikt en duurt 2-8 uur. Bij 90% van de patiënten werd 2 uur na toediening een gemiddelde plaatjesaggregatieremming bereikt van meer dan 70%.

Uittredende werking (offset of action)

Wanneer de patiënt een CABG-procedure moet ondergaan en de therapie korter dan 96 uur voor de ingreep is gestopt, dan is het risico op bloedingen hoger bij ticagrelor dan bij clopidogrel.

Omzetten van therapie

Het omzetten van patiënten op clopidogrel 75 mg naar ticagrelor 90 mg tweemaal daags resulteerde in een absolute toename in IPA van 26,4%. Het omzetten van patiënten op ticagrelor naar clopidogrel resulteerde in een absolute afname in IPA van 24,5%. Patiënten kunnen worden omgezet van clopidogrel naar ticagrelor zonder enige onderbreking in het remmende effect van plaatjesaggregatie (zie rubriek 4.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid van ticagrelor werd afgeleid uit twee fase 3-studies:

- De PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes] studie, een vergelijking van ticagrelor met clopidogrel, beide gegeven in combinatie met ASA en andere standaardtherapieën.
- De PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients] studie, een vergelijking van enerzijds ticagrelor in combinatie met ASA met anderzijds therapie met alleen ASA.

PLATO-studie (Acuut Coronair Syndroom)

Er werden 18.624 patiënten ingesloten in de PLATO-studie, die binnen 24 uur voor inclusie de eerste symptomen vertoonden van: instabiele angina (UA), een myocardinfarct met ST-segmentelevatie (STEMI) of een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI). De patiënten werden in eerste instantie medicamenteus behandeld, ondergingen een percutane coronaire interventie (PCI) of coronary artery bypass grafting (CABG).

Klinische werkzaamheid

Gecombineerd met een dagelijkse dosis ASA, was tweemaal daagse toediening van 90 mg ticagrelor superieur aan eenmaal daagse toediening van 75 mg clopidogrel ter preventie van het samengestelde eindpunt (cardiovasculair [CV] overlijden, myocardinfarct [MI] of beroerte), waarbij het verschil werd veroorzaakt door CV overlijden en MI. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 300 mg clopidogrel (eventueel 600 mg bij een PCI) of zij kregen een aanvangsdosis van 180 mg ticagrelor.

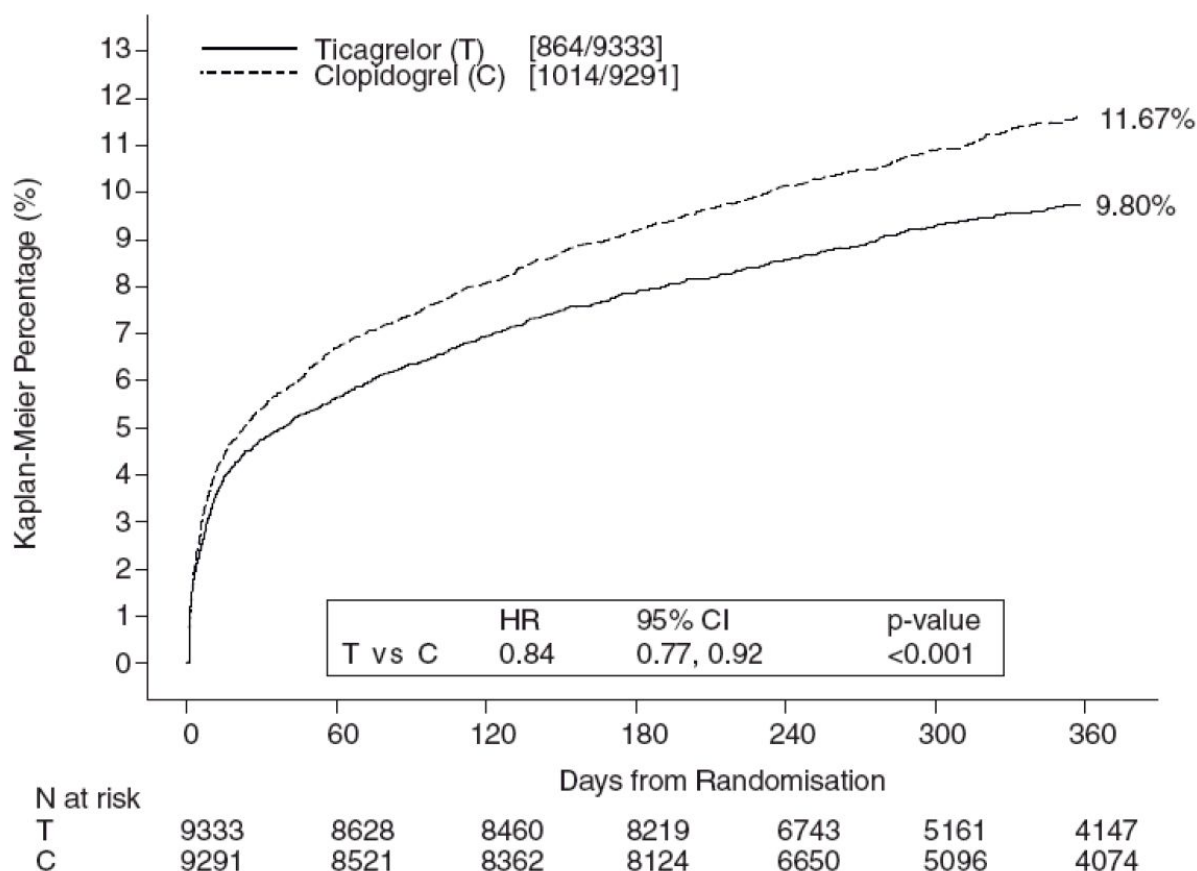
Het resultaat werd vroeg bereikt (absolute risicoreductie [ARR] 0,6% en relatieve risicoreductie [RRR] van 12% na 30 dagen), met een constant behandel-effect over de gehele periode van 12 maanden, met een ARR van 1,9% per jaar en een RRR van 16%. Dit suggereert dat patiënten gedurende 12 maanden met ticagrelor 90 mg tweemaal daags moeten worden behandeld (zie rubriek 4.2). Wanneer 54 patiënten met ACS met ticagrelor in plaats van met clopidogrel worden behandeld, dan wordt 1 atherothrombotisch voorval voorkomen. Behandeling van 91 patiënten voorkomt 1 CV overlijden. Deze resultaten worden geïllustreerd in figuur 1 en in tabel 4.

Het voordeel van een behandeling met ticagrelor ten opzichte van een behandeling met clopidogrel blijkt consistent te zijn binnen meerdere subgroepen van patiënten, zoals: gewicht, geslacht, medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus, transiënte ischemische aanval, beroerte of revascularisatie, gelijktijdige therapieën zoals: heparines, GpIIb/IIIa-remmers en protonpompremmers (zie rubriek 4.5), uiteindelijke diagnose van het index voorval (STEMI, NSTEMI of UA) en vooropgesteld behandelplan tijdens de randomisatie (invasief of medicamenteus).

Een zwak significante behandelinteractie werd waargenomen voor de subgroepen per regio, waar de hazard ratio (HR) voor het primaire eindpunt overal ter wereld in het voordeel is van ticagrelor, behalve in Noord-Amerika (circa 10% van de studiepopulatie, interactie p-waarde = 0,045) waar deze in het voordeel is van clopidogrel. Verkennende analyses suggereren verder een mogelijke relatie met de dosis ASA, zodat een verminderde werkzaamheid wordt waargenomen voor ticagrelor bij toenemende doses ASA. In combinatie met ticagrelor zou het langdurig dagelijks gebruik van ASA in het dosisbereik van 75-150 mg moeten liggen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Figuur 1 laat een inschatting zien van het risico op het optreden van een eerste voorval, op basis van het samengestelde eindpunt voor werkzaamheid.

Figuur 1 – Analyse van het primaire klinische samengestelde eindpunt van CV overlijden, MI en beroerte (PLATO)



Ticagrelor verminderde de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt, vergeleken met clopidogrel, zowel in de UA/NSTEMI-groep als in de STEMI-groep (zie tabel 4). Kortom ticagrelor 90 mg tweemaal daags samen met een lage dosis ASA kan worden gebruikt bij patiënten met ACS (onstabiele angina, myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-segmentelevatie [STEMI]); inclusief patiënten die medicamenteus worden behandeld en patiënten die worden behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) of coronary artery by-pass grafting (CABG).

Tabel 4 – Analyse van primaire en secundaire eindpunten op werkzaamheid (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg tweemaal daags (% patiënten met voorval) N = 9.333	Clopidogrel 75 mg eenmaal daags (% patiënten met voorval) N = 9.291	ARR ^a (%/jr)	RRR ^a (%) (95% BI)	p-waarde
CV overlijden, MI (excl. asymptomatisch MI) of beroerte	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invasieve intentie	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Medicamenteuze intentie	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
CV overlijden	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (excl. asymptomatisch MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Beroerte	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249

	Ticagrelor 90 mg tweemaal daags (% patiënten met voorval) N = 9.333	Clopidogrel 75 mg eenmaal daags (% patiënten met voorval) N = 9.291	ARR^a (%/jr)	RRR^a (%) (95% BI)	p-waarde
Overlijden ongeacht oorzaak, MI (excl. asymptomatisch MI) of beroerte	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV overlijden, totaal MI, beroerte, SRI, RI, TIA of overige ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Overlijden ongeacht oorzaak	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Stenttrombose (onbetwistbaar)	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolute risicoreductie; RRR = relatieve risicoreductie = (1-hazard ratio) x 100 %. Negatieve RRR-waarden geven een relatieve risicotoename weer.

^b Exclusief asymptomatisch MI.

^c SRI = serious recurrent ischaemia; RI = recurrent ischaemia; TIA = transient ischaemic attack; ATE = arterial thrombotic event. Totaal MI is inclusief stil myocardinfarct, met datum van voorval = datum van ontdekking.

^d Nominale significantiewaarden; alle andere waarden zijn formeel statistisch significant door vooraf gedefinieerde hiërarchische tests.

PLATO genetische substudie

Genotypering van CYP2C19 en ABCB1 bij 10.285 patiënten in PLATO leverde verbanden tussen genotypegroepen en de uitkomsten van de PLATO-studie. De superioriteit van ticagrelor ten opzichte van clopidogrel, ten aanzien van het verminderen van ernstige cardiovasculaire voorvallen werd niet significant beïnvloed door het genotype CYP2C19 of ABCB1. In overeenstemming met de gehele PLATO-studie verschilde ook het aantal 'PLATO Major' bloedingen niet tussen ticagrelor en clopidogrel, ongeacht het CYP2C19- of ABCB1-genotype. 'Non-CABG PLATO Major' bloedingen kwamen vaker voor bij ticagrelor dan bij clopidogrel bij patiënten met een of meer CYP2C19-allelen met functieverlies, maar de incidentie was vergelijkbaar bij patiënten zonder allel met functieverlies.

Samengestelde parameter werkzaamheid en veiligheid

Resultaten op basis van de gecombineerde, samengestelde parameter voor werkzaamheid en veiligheid (CV overlijden, MI, beroerte of PLATO gedefinieerde 'Total Major bloeding') laten zien dat het voordeel in werkzaamheid van ticagrelor ten opzichte van clopidogrel niet teniet wordt gedaan door het aantal 'Major' bloedingen (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p = 0,0257), gedurende een periode van 12 maanden na ACS.

Klinische veiligheid

Holter-substudie:

Om het optreden van ventriculaire pauzes en andere aritmische episoden te bestuderen tijdens PLATO, werd van bijna 3000 patiënten een Holter-registratie gemaakt. Bij circa 2000 patiënten werd een opname gemaakt in de acute fase van het ACS en een maand later. De voornaamste aandacht ging uit naar het optreden van ventriculaire pauzes ≥ 3 seconden. Er werden meer ventriculaire pauzes geregistreerd in de acute fase bij patiënten die met ticagrelor werden behandeld (6,0%) dan bij patiënten die met clopidogrel werden behandeld (3,5%). Een maand later waren de percentages 2,2% en 1,6% voor

respectievelijk ticagrelor en clopidogrel (zie rubriek 4.4). De toename van ventriculaire pauzes tijdens de acute fase van ACS was meer uitgesproken bij ticagrelorpatiënten met een voorgeschiedenis van chronisch hartfalen (CHF) (9,2% versus 5,4% bij patiënten zonder voorgeschiedenis van CHF), bij clopidogrel was dit 4,0% van de patiënten met een voorgeschiedenis van CHF versus 3,6% zonder voorgeschiedenis van CHF. Dit verschil werd niet waargenomen na 1 maand: 2,0% versus 2,1% voor ticagrelorpatiënten respectievelijk met en zonder voorgeschiedenis van CHF en 3,8% versus 1,4% voor clopidogrel. Er werden geen klinisch relevante consequenties van dit verschil waargenomen in deze patiëntengroep (inclusief het inbrengen van een pacemaker).

PEGASUS-studie (voorgeschiedenis van myocardinfarct)

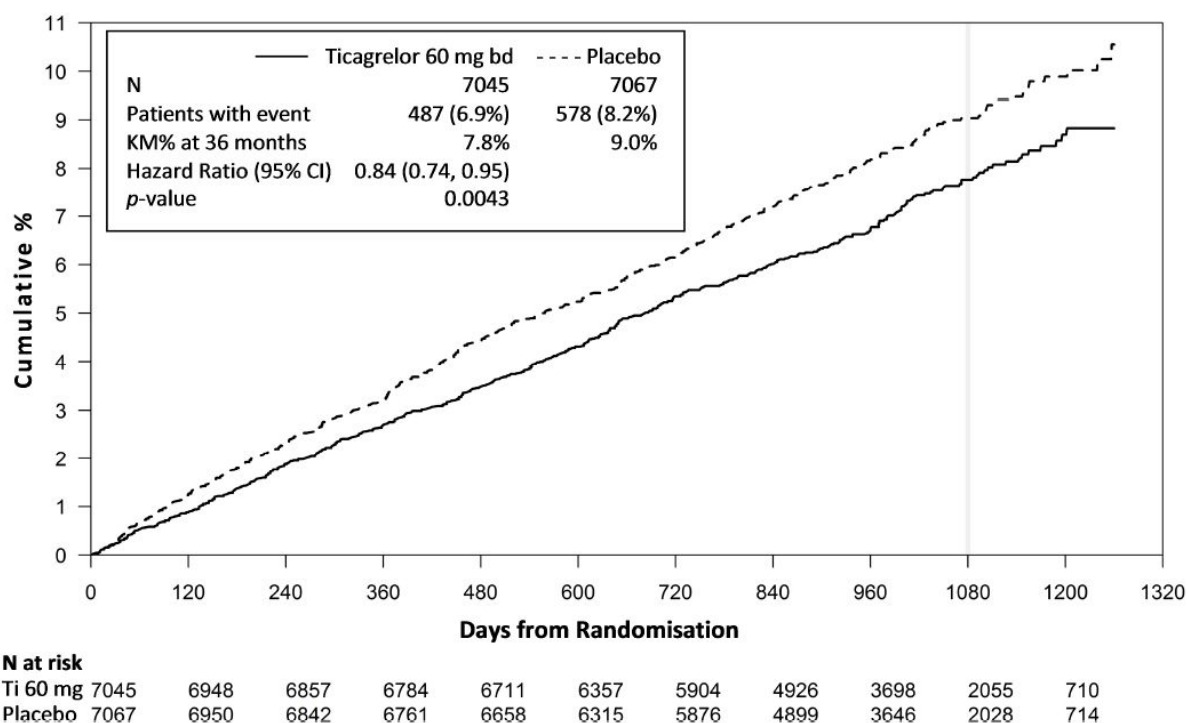
De PEGASUS TIMI-54 studie was een event-gedreven, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, internationale, multicentrische studie met parallelle groepen met 21.162 patiënten om de preventie van atherotrombotische voorvallen met ticagrelor, gegeven als 2 doses (90 mg tweemaal daags of 60 mg tweemaal daags) in combinatie met een lage dosis ASA (75-150 mg), ten opzichte van een therapie met alleen ASA bij patiënten met een voorgeschiedenis van MI en bijkomende risicofactoren voor atherotrombose te onderzoeken.

Patiënten mochten deelnemen wanneer zij ouder waren dan 50 jaar, een voorgeschiedenis hadden van MI (1 tot 3 jaar voorafgaand aan de randomisatie) en wanneer zij ten minste een van de volgende risicofactoren voor atherotrombose hadden: leeftijd $\geq$ 65 jaar, diabetes mellitus waarvoor medicatie nodig was, een tweede doorgemaakt MI, aanwijzingen voor meervatslijden of een chronische niet-terminale nierfunctiestoornis.

Patiënten mochten niet deelnemen indien er een voornemen was om gebruik te maken van een P2Y₁₂-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol of anticoagulatietherapie tijdens de studieperiode; indien zij een bloedingstoornis hadden of een voorgeschiedenis van ischemische beroerte of intracraniale bloeding, een tumor van het centrale zenuwstelsel of een intracraniale vasculaire afwijking; indien zij een gastro-intestinale bloeding hadden gehad in de afgelopen 6 maanden of een ingrijpende chirurgische ingreep hadden ondergaan in de afgelopen 30 dagen.

Klinische werkzaamheid

Figuur 2 - Analyse van primaire klinische samengestelde eindpunt van CV overlijden, MI en beroerte (PEGASUS)



Tabel 5 – Analyse van primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg tweemaal daags +ASA N = 7.045			Alleen ASA N = 7.067		p-waarde
Karakteristiek	Patiënten met voorvallen	KM %	HR (95% BI)	Patiënten met voorvallen	KM %	
Primair eindpunt						
Samengestelde van CV overlijden/MI/beroerte	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
CV overlijden	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Beroerte	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Secundair eindpunt						
CV overlijden	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Overlijden ongeacht oorzaak	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

De hazard ratio en p-waarden zijn afzonderlijk berekend voor ticagrelor vs. therapie met alleen ASA uitgaande van het Cox proportional hazards model met de behandelgroep als de enige verklarende variabele.

KM-percentage berekend na 36 maanden.

NB: De aantallen van de eerste voorvallen voor de componenten CV overlijden, MI en beroerte zijn de

daadwerkelijke aantallen van de eerste voorvallen voor elke component en vormen samen niet het totale aantal voorvallen in het samengestelde eindpunt.

(s) betekent statistische significantie.

BI = betrouwbaarheidsinterval; CV = cardiovasculair; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = myocardinfarct; N = aantal patiënten.

Zowel het 60 mg tweemaal daags als het 90 mg tweemaal daags regime van ticagrelor met ASA was superieur aan alleen ASA voor de preventie van atherotrombotische voorvallen (samengesteld eindpunt: CV overlijden, MI en beroerte), met een consistent behandel-effect over de gehele studieperiode, met een 16% RRR en 1,27% ARR voor ticagrelor 60 mg en een 15% RRR en 1,19% ARR voor ticagrelor 90 mg.

Hoewel het werkzaamheidsprofiel van 90 mg en 60 mg vergelijkbaar was, is er bewijs dat de lagere dosis een betere verdraagbaarheid en een beter veiligheidsprofiel heeft ten aanzien van het risico op bloedingen en dyspneu. Daarom wordt enkel ticagrelor 60 mg tweemaal daags in combinatie met ASA aangeraden voor de preventie van atherotrombotische voorvallen (CV overlijden, MI en beroerte) bij patiënten met een voorgeschiedenis van MI en een hoog risico op het ontwikkelen van een atherotrombotisch voorval.

Ten opzichte van alleen ASA verlaagde ticagrelor 60 mg tweemaal daags significant het primaire samengestelde eindpunt van CV overlijden, MI en beroerte. Elk van de componenten droeg bij aan de reductie in het primaire samengestelde eindpunt (CV overlijden 17% RRR, MI 16% RRR en beroerte 25% RRR).

De relatieve risicoreductie van het samengestelde eindpunt van 1 tot 360 dagen (17% RRR) en van 361 dagen en verder (16% RRR) was vergelijkbaar. De gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van ticagrelor bij een voorgezette behandeling langer dan 3 jaar zijn beperkt.

Bij klinisch stabiele patiënten met een doorgemaakt MI langer dan 2 jaar geleden, of een gestopte behandeling met eerdere ADP-receptorblokkers langer dan 1 jaar geleden, zijn geen bewijzen gevonden voor werkzaamheid (geen reductie in het primaire samengestelde eindpunt: CV overlijden, MI en beroerte maar wel een toename in het aantal 'Major' bloedingen) van ticagrelor 60 mg tweemaal daags (zie ook rubriek 4.2).

Klinische veiligheid

Patiënten ouder dan 75 jaar stopten vaker met ticagrelor 60 mg als gevolg van bloedingen of dyspneu dan jongere patiënten (42% vs. 23-31% voor respectievelijk patiënten > 75 jaar en jongere patiënten), met een verschil ten opzichte van placebo van meer dan 10% (42% vs. 29%) voor patiënten > 75 jaar.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie met parallelle groepen (HESTIA 3), werden 193 pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot 18 jaar) met sikkelcelziekte gerandomiseerd om placebo of tweemaal daags een dosis van 15 mg tot 45 mg ticagrelor te krijgen, afhankelijk van hun lichaamsgewicht. Ticagrelor resulteerde in een mediane bloedplaatjesremming van 35% vóór dosering en 56% 2 uur post-dosering in steady state.

Vergeleken met placebo was er geen behandelvoordeel van ticagrelor in het optreden van vaso-occlusieve crises.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met ticagrelor in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij acuut coronair syndroom (ACS) en bij doorgemaakt myocardinfarct (MI) in de voorgeschiedenis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ticagrelor laat een lineaire farmacokinetiek zien en de blootstelling aan ticagrelor en de actieve metaboliet (AR-C124910XX) zijn bij benadering dosisproportioneel tot 1260 mg.

Absorptie

De absorptie van ticagrelor is snel, met een mediane t_{max} van circa 1,5 uur. De vorming van de voornaamste circulerende metaboliet AR-C124910XX (eveneens actief) uit ticagrelor is snel, met een mediane t_{max} van circa 2,5 uur. Na een enkele orale dosis van 90 mg ticagrelor op een nuchtere maag bij gezonde vrijwilligers wordt een C_{max} van 529 ng/ml waargenomen en een AUC van 3451 ng*u/ml. De metaboliet/parent-ratio's zijn 0,28 en 0,42 voor respectievelijk de C_{max} en AUC. De farmacokinetiek van ticagrelor en AR-C124910XX bij patiënten met een voorgeschiedenis van MI was over het algemeen vergelijkbaar met die van patiënten in de ACS-populatie. Gebaseerd op een populatie-farmacokinetische analyse van de PEGASUS-studie was de mediane C_{max} van ticagrelor 391 ng/ml en de AUC 3801 ng*u/ml bij steady-state voor ticagrelor 60 mg. Voor ticagrelor 90 mg was de C_{max} 627 ng/ml en de AUC 6255 ng*u/ml bij steady-state.

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van ticagrelor werd geschat op 36%. Inname van een vetrijke maaltijd resulteerde in een toename van 21% in de AUC van ticagrelor en een afname van 22% in de C_{max} van de actieve metaboliet, maar had geen effect op de C_{max} van ticagrelor of op de AUC van de actieve metaboliet. Deze kleine veranderingen worden niet klinisch significant geacht en daarom mag ticagrelor met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zowel ticagrelor als de actieve metaboliet zijn P-gp-substraten.

Als ticagrelor wordt gegeven als verpulverde tabletten gemengd met water, oraal of via een nasogastrische sonde naar de maag, hebben ticagrelor en de actieve metaboliet een vergelijkbare biologische beschikbaarheid als hele tabletten wat betreft de AUC en C_{max} . De initiële blootstelling (0,5 en 1 uur post-dosis) van verpulverde ticagrelor-tabletten gemengd met water was hoger dan die van hele tabletten, met in het algemeen een identiek concentratieprofiel in de periode daarna (2-48 uur).

Distributie

Het distributievolume van ticagrelor bij steady-state is 87,5 liter. Ticagrelor en de actieve metaboliet zijn vrijwel volledig gebonden aan plasma-eiwitten (> 99,0%).

Biotransformatie

Ticagrelor wordt voornamelijk door het CYP3A4-enzymstelsel gemetaboliseerd en omgezet in de actieve metaboliet. De interacties die ticagrelor en de actieve metaboliet aangaan met andere substraten van CYP3A4 variëren van activatie tot remming.

De voornaamste metaboliet van ticagrelor is AR-C124910XX, deze metaboliet is zelf ook actief. *In vitro* is aangetoond dat de metaboliet een binding aangaat met de plaatjes P2Y₁₂ ADP-receptor. De systemische blootstelling aan de actieve metaboliet is circa 30-40% van de waarde van ticagrelor.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatieroute van ticagrelor is via metabolisatie door de lever. Wanneer radioactief gelabeld ticagrelor wordt toegediend, is de gemiddelde radioactieve recovery rate circa 84% (57,8% in feces en 26,5% in urine). De recovery van ticagrelor en de actieve metaboliet uit urine was voor beide verbindingen minder dan 1% van de dosis. De voornaamste route voor de eliminatie van de actieve metaboliet is hoogstwaarschijnlijk via de gal. De gemiddelde halfwaardetijd is circa 7 uur voor ticagrelor en circa 8,5 uur voor de actieve metaboliet.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Ouderen

Bij oudere ACS-patiënten (≥ 75 jaar) werd een hogere blootstelling waargenomen voor zowel ticagrelor (circa 25% toename van zowel de $C_{\max}$ als AUC) als voor de actieve metaboliet, in vergelijking met jongere patiënten, conform de populatie-farmacokinetische analyse. Deze verschillen worden niet klinisch significant geacht (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij kinderen met sikkelcelziekte (zie rubriek 4.2 en 5.1).

In de HESTIA 3-studie, kregen patiënten van 2 tot 18 jaar met een gewicht van ≥ 12 tot ≤ 24 kg, > 24 tot ≤ 48 kg en > 48 kg, tweemaal daags ticagrelor als pediatrisch dispergeerbare 15 mg tabletten in een dosering van respectievelijk 15, 30 en 45 mg. Gebaseerd op de farmacokinetische populatieanalyse varieerde de gemiddelde AUC van 1095 ng*h/ml tot 1458 ng*h/ml en de gemiddelde $C_{\max}$ varieerde van 143 ng/ml tot 206 ng/ml bij een steady state.

Geslacht

Bij vrouwen werd een hogere blootstelling aan zowel ticagrelor als de actieve metaboliet waargenomen, ten opzichte van mannen. Deze verschillen worden niet klinisch significant geacht.

Verminderde nierfunctie

De blootstelling aan ticagrelor was circa 20% lager en de blootstelling aan de actieve metaboliet was circa 17% hoger bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die gedialyseerd worden, waren de AUC en $C_{\max}$ van ticagrelor 90 mg, toegediend op een dag zonder dialyse, 38% en 51% hoger vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Een vergelijkbare verhoging in blootstelling werd waargenomen wanneer ticagrelor direct voorafgaand aan de dialyse werd toegediend (respectievelijk 49% en 61%), waaruit blijkt dat ticagrelor niet dialyseerbaar is. De blootstelling aan de actieve metaboliet was in mindere mate verhoogd (AUC 13-14% en $C_{\max}$ 17-36%). Het remmende effect van ticagrelor op de plaatjesaggregatie was niet afhankelijk van dialyse bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie en was vergelijkbaar met patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De $C_{\max}$ en AUC van ticagrelor is respectievelijk 12% en 23% groter bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie ten opzichte van vergelijkbare gezonde patiënten, echter het plaatjesremmende effect van ticagrelor was vergelijkbaar in de twee groepen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Ticagrelor is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar over patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Bij patiënten die een matige tot ernstige verhoging hadden in een of meerdere leverfunctietests bij baseline, waren de plasmaconcentraties van ticagrelor vergelijkbaar of licht verhoogd ten opzichte van patiënten zonder verhogingen bij baseline. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Etniciteit

Bij patiënten van Aziatische afkomst is de gemiddelde biologische beschikbaarheid van ticagrelor 39% groter dan bij blanke patiënten.

Patiënten die verklaarden van het Afro-Amerikaanse ras te zijn, vertoonden een 18% lagere biologische beschikbaarheid van ticagrelor ten opzichte van blanke patiënten. In klinische farmacologische studies werd bij Japanse patiënten een biologische beschikbaarheid ($C_{\max}$

en AUC) van ticagrelor waargenomen die circa 40% hoger (20% na het corrigeren voor lichaamsgewicht) was dan bij blanken. De biologische beschikbaarheid bij patiënten die verklaarden hispanic of latino te zijn was vergelijkbaar met die bij blanke patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over ticagrelor en de voornaamste metaboliet duiden niet op een onaanvaardbaar risico op bijwerkingen bij mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit (enkele dosis en herhaalde dosering) en genotoxiciteit.

Tijdens verschillende dierproeven werd gastro-intestinale irritatie waargenomen bij klinisch relevante blootstellingsniveaus (zie rubriek 4.8).

Bij vrouwtjesratten werd na een hoge dosis ticagrelor een verhoogde incidentie van uterustumoren (adenocarcinomen) waargenomen, evenals een verhoogde incidentie van hepatische adenomen. Het mechanisme voor uterustumoren is waarschijnlijk hormonale onbalans, hetgeen bij ratten tumoren kan veroorzaken. Het mechanisme voor hepatische adenomen houdt waarschijnlijk verband met een voor knaagdieren specifieke enzyminductie in de lever. Deze carcinogene bevindingen zijn daarom waarschijnlijk niet relevant voor de mens.

Bij ratten werden kleine afwijkingen in de ontwikkeling gevonden bij een maternaal toxische dosis (veiligheidsmarge van 5,1).

Er werd een lichte vertraging waargenomen in de ontwikkeling van de lever en van het skelet bij foetussen van konijnen die een hoge dosis kregen, zonder signalen van maternale toxiciteit (veiligheidsmarge van 4,5).

Studies bij ratten en konijnen laten reproductietoxiciteit zien, met een licht verminderde gewichtstoename van de moeder en een gereduceerde neonatale levensvatbaarheid met een lager geboortegewicht en vertraagde groei. Ticagrelor veroorzaakte onregelmatige cycli (voornamelijk verlengde cycli) bij vrouwtjesratten, maar had geen invloed op de algehele vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten. Farmacokinetische studies met radioactief gelabeld ticagrelor toonden aan dat ticagrelor en de metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk bij ratten (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

Hydroxypropylcellulose

Calciumcarmellose

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

[60 mg:]

Hypromellose E464

Titaandioxide E171

Rood ijzeroxide E172

Macrogol E1521

[90 mg:]

Hypromellose E464

Titaandioxide E171

Talk E553b
Geel ijzeroxide E172
Macrogol E1521

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Transparante blisterverpakking: 3 jaar

Geperforeerde transparante blisterverpakking geschikt voor eenheidsaflevering: 3 jaar

Fles van HDPE met dop van PP met geïntegreerd silicagel kapje: 2 jaar

Fles van HDPE met kindveilige dop van PP met geïntegreerd silicagel kapje: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/Al transparante blisterverpakking met 14, 56, 60, 100, 168 tabletten.

PVC-PVDC/Al geperforeerde transparante blisterverpakking geschikt voor eenheidsaflevering met 14x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 tabletten.

Geneesmiddelen uitsluitend verkocht voor ziekenhuisgebruik/professioneel gebruik:

Fles van HDPE met dop van PP met geïntegreerd silicagel kapje die 100 tabletten bevat.

Geneesmiddelen uitsluitend verkocht in apotheken/voor patiënten:

Fles van HDPE met kindveilige dop van PP met geïntegreerd silicagel kapje die 100 tabletten bevat.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Ticagrelor EG 60 mg filmomhulde tabletten (blister): BE587137

Ticagrelor EG 60 mg filmomhulde tabletten (fles): BE587146

Ticagrelor EG 90 mg filmomhulde tabletten (blister): BE587155

Ticagrelor EG 90 mg filmomhulde tabletten (fles): BE587164

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025.