

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ticagrelor Sandoz 60 mg, comprimés pelliculés

Ticagrelor Sandoz 90 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

60 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de ticagrélor.

90 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de ticagrélor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

60 mg

Comprimés ronds, biconvexes, roses, marqués "60" d'un côté et unis de l'autre, d'un diamètre de 8,6 mm $\pm$ 5 %.

90 mg

Comprimés ronds, biconvexes, jaunes, marqués "90" d'un côté et unis de l'autre, d'un diamètre de 9,6 mm $\pm$ 5 %.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- un syndrome coronaire aigu (SCA) ou
- des antécédents d'infarctus du myocarde (IdM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les patients sous Ticagrelor Sandoz doivent également prendre une faible dose quotidienne d'AAS de 75 à 150 mg en traitement d'entretien, sauf contre-indication spécifique.

Syndromes coronaires aigus

Le traitement par Ticagrelor Sandoz doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour. Le traitement par Ticagrelor Sandoz 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).

L'arrêt de l'AAS peut être envisagé après 3 mois chez les patients ayant présenté un SCA, traités par une intervention coronarienne percutanée (ICP) et présentant un risque accru de saignement. Dans ce cas, le ticagrélor en monothérapie antiplaquettaire doit être poursuivi pendant 9 mois (voir rubrique 4.4).

Antécédents d'infarctus du myocarde

Ticagrelor Sandoz 60 mg administré deux fois par jour est la dose recommandée lorsque la prolongation du traitement est nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde datant d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérombotique (voir rubrique 5.1). Le traitement peut être initié sans interruption en continuité du traitement initial d'un an par Ticagrelor Sandoz 0 mg ou par un autre inhibiteur du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) chez les patients ayant un SCA avec un haut risque de développer un événement athérombotique.

Le traitement peut également être initié 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 d'emploi du ticagrelor au-delà d'une prolongation du traitement de 3 ans sont limitées.

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

Oublis de doses

Les oublis de doses doivent également être évités. En cas d'oubli d'une dose de Ticagrelor Sandoz, 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 posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Le ticagrelor n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et donc son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3). Seules des informations limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé, mais le ticagrelor 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 d'emploi et l'efficacité du ticagrelor chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du ticagrelor chez les enfants atteints de drépanocytose (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Ticagrelor Sandoz peut être administré au cours ou en dehors des repas.

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 et bus immédiatement.

Le verre doit être rincé avec un peu plus d'un 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.

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 (p.e. kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir), en raison du fait qu'elle 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 de saignement

L'utilisation du ticagrélor chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu 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 ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).
- Patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24 heures autour de l'administration du ticagrélor.

Dans deux études contrôlées randomisées (TICO et TWILIGHT) menées chez des patients atteints d'un SCA et ayant eu une intervention coronarienne percutanée avec mise en place d'un stent à élution médicamenteuse, l'arrêt de l'AAS après 3 mois de bithérapie antiplaquettaire par le ticagrélor et l'AAS (DAPT) et la poursuite du ticagrélor en monothérapie antiplaquettaire (SAPT) pendant 9 et 12 mois, respectivement, ont montré une diminution du risque de saignements sans observation d'une augmentation du risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) par rapport à la poursuite du DAPT. La décision d'arrêter l'AAS après 3 mois et de continuer le ticagrélor en traitement antiplaquettaire unique pendant 9 mois chez les patients présentant un risque accru de saignement doit être basée sur le jugement clinique en tenant compte du risque de saignement par rapport au risque d'événements thrombotiques (voir rubrique 4.2).

La transfusion de plaquettes n'ayant pas permis la réversion de l'effet antiagrégant plaquettaire du ticagrélor chez les volontaires sains, il est peu probable que cela apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant un saignement. L'administration concomitante de ticagrélor et de desmopressine ne diminuant pas le temps de saignement, 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 par le facteur VIIa recombinant peuvent améliorer l'hémostase. Le traitement par ticagrélor peut être repris après l'identification de la cause des saignements et leur prise en charge.

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 eu un pontage aorto-coronaire (PAC), le ticagrélor a entraîné une fréquence de saignements plus élevée que le clopidogrel lorsqu'il fut arrêté 1 jour avant la chirurgie mais a entraîné une fréquence de saignements majeurs égale à celle du clopidogrel lorsqu'il fut 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'accident vasculaire 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 accident vasculaire cérébral 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 ayant un syndrome de dysfonctionnement sinusal ne portant pas de pacemaker, un bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus des études principales évaluant l'efficacité et la tolérance du ticagrélor. Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation du ticagrélor 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, 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 comme pouvant induire une bradycardie (par exemple 96 % de patients étaient sous bêtabloquants, 33 % sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil et 4 % sous digoxine) (voir rubrique 4.5)

Durant la sous étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentait des pauses ventriculaires ≥ 3 secondes avec le ticagrélor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du 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. Il n'y a pas eu de conséquences cliniques associées à ce trouble (incluant syncope ou la pose de pacemaker) dans cette population de patients (voir rubrique 5.1).

Des bradyarithmies 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 légères à modérées et disparaissent souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/ une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous ticagrélor. Le ticagrélor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ ou de BPCO. Le 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. Le 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'initiation du traitement par ticagrélor, avec une attention particulière pour les patients ≥ 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/ sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA).

Augmentation d'acide urique

Une hyperuricémie peut survenir au cours du traitement par ticagrélor (voir rubrique 4.8). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents d'hyperuricémie ou d'arthrite goutteuse.

Par mesure de précaution, l'utilisation du ticagrélor chez les patients avec une néphropathie uricémique est déconseillée.

Purpura thrombotique thrombocytopénique (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 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 faux 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 lié à la présence de ticagrélor dans le sérum ou le plasma du patient qui inhibe, pendant le test, 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 fonction plaquettaire pour le diagnostic de TIH.

Chez les patients ayant développé une TIH sous ticagrélor, la balance bénéfice/risque de ce traitement devra être ré-évaluée en tenant compte de l'état prothrombotique dû à la TIH et du risque accru de saignement lié à l'association ticagrélor et traitement anticoagulant.

Autres

En se basant sur la relation observée dans PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative du ticagrélor comparé 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 de Ticagrelor Sandoz, pourrait augmenter le risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral liés à la pathologie sous-jacente du patient. Par conséquent, l'arrêt prématuré du traitement doit être évité.

Ticagrelor Sandoz contient du sodium

Ticagrelor Sandoz contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le ticagrélor est essentiellement un substrat du cytochrome CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4. Le ticagrélor est aussi un substrat et un inhibiteur faible de la P-glycoprotéine (P-gp) et il

peut augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp.

Effets de certains médicaments ou autres produits sur le ticagrélor

Inhibiteurs du CYP3A4

- *Inhibiteurs puissants du CYP3A4* - L'administration concomitante de kétoconazole et de ticagrélor a multiplié par 2,4 la $C_{\max}$ du ticagrélor et par 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) auraient probablement des effets similaires, et donc l'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec le ticagrélor est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). *Inhibiteurs modérés du CYP3A4* - L'administration concomitante de diltiazem avec le ticagrélor a augmenté de 69 % la $C_{\max}$ du ticagrélor et de 2,7 fois son ASC, et a diminué la $C_{\max}$ du métabolite actif de 38 %, 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, erythromycine et fluconazole) auraient probablement des effets similaires et peuvent donc également être co-administrés 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 200mL). Cependant, malgré l'amplitude de cette augmentation de l'exposition, il n'est pas attendu d'impact cliniquement significatif pour la plupart des patients.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rifampicine avec le ticagrélor a diminué de 73 % la $C_{\max}$ du ticagrélor et de 86 % son ASC. La $C_{\max}$ du métabolite actif est restée inchangée et son ASC a diminué de 46 %. Les 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 et l'efficacité du ticagrélor et donc leur administration concomitante avec le ticagrélor n'est pas recommandée.

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

L'administration concomitante de ciclosporine (600 mg) avec le ticagrélor a augmenté de 2,3 fois la $C_{\max}$ du ticagrélor et de 2,8 fois son ASC. L'ASC du métabolite actif a été augmentée de 32 % et sa $C_{\max}$ a été diminué de 15 % en présence de ciclosporine.

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

Autres

Les études d'interactions pharmacologiques ont montré que l'administration concomitante du ticagrélor avec l'héparine, l'énoxaparine et l'AAS ou la 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.

Il a été observé un retard et une diminution de l'exposition aux inhibiteurs de P2Y₁₂ par voie orale, y compris le ticagrélor et son métabolite actif, chez des patients atteints de SCA traités par morphine (exposition au ticagrélor réduite de 35%). Cette interaction peut être liée à une diminution de la motilité gastro-intestinale et s'applique aux autres opioïdes. Même si les conséquences cliniques ne sont pas connues, les données indiquent une réduction potentielle de l'efficacité du ticagrélor chez les patients co-traités avec 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 nécessaire, 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 avec la simvastatine a augmenté de 81 % la C_{max} de la simvastatine et de 56 % son ASC, et elle 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 avec des 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 avec des 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 recevant ticagrélor ont pris différentes statines sans que cette association n'ait de conséquence sur la tolérance des statines pour environ 93 % de la cohorte PLATO prenant ces médicaments.

Le ticagrélor est un inhibiteur faible 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, puisque 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 avec certaines augmentations individuelles multipliées par deux. 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 avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite, comme la digoxine.

Aucun effet du ticagrélor sur les concentrations plasmatiques de la ciclosporine n'a été relevé. 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 avec le 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 affecter l'excrétion rénale de la rosuvastatine, augmentant le risque d'accumulation de la rosuvastatine. Bien que le mécanisme exact ne soit pas connu, dans quelques cas, l'utilisation concomitante du ticagrélor et de la rosuvastatine entraîne une diminution de la fonction rénale, une augmentation du taux de CPK et une rhabdomyolyse.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de ticagrélor, de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol a augmenté l'exposition d'éthinylœstradiol 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'éthinylœstradiol sont co-administrés 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 comme pouvant induire une bradycardie (par exemple 96 % de patients étaient sous bêtabloquants, 33 % sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil 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, et aussi 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). Il n'a pas été observé d'interactions cliniquement significatives 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 thromboplastine partielle activée, le temps de coagulation activée ou les dosages du facteur Xa. Cependant, en raison d'interactions pharmacodynamiques potentielles, toute administration concomitante de ticagrélor avec des médicaments connus pour altérer l'hémostase doit être réalisée avec prudence.

En raison de notification de saignements cutanés anormaux avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) (par exemple paroxétine, sertraline et citalopram), le ticagrélor doit être administré avec précaution en cas d'association avec les ISRS car cela 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 une grossesse pendant le traitement par le ticagrélor.

Grossesse

Les données sur l'utilisation du ticagrélor chez la femme enceinte sont absentes ou limitées.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le ticagrélor n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Les données de pharmacologie et toxicologie disponibles issues d'études menées chez l'animal montrent un passage du ticagrélor et de son métabolite actif dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement par le ticagrélor doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère.

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 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 des confusions 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 d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi du ticagrélor a été évalué lors 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).

Liste tabulée des effets indésirables

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

Les effets indésirables sont présentés selon la classification par système d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence et présentés par ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

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

SOC	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</i>			Saignements d'une tumeur ^a	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Saignements dus à des troubles hématologiques ^b			Purpura thrombotique thrombocytopénique ^c
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité incluant angio-œdème ^c	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hyperuricémie ^d	Goutte/ Arthrite goutteuse		
<i>Affections psychiatriques</i>			Confusion	
<i>Affections du système nerveux</i>		Sensation vertigineuse, syncope, céphalée	Hémorragie intracrânienne ^m	
<i>Affections oculaires</i>			Hémorragie de l'œil ^e	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		Vertige	Otorragie	
<i>Affections cardiaques</i>				Bradyarithmie, Bloc auriculoventriculaire ^e
<i>Affections vasculaires</i>		Hypotension		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et</i>	Dyspnée	Saignement de l'appareil respiratoire ^f		

<i>médiastinales</i>				
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Hémorragie gastro-intestinale ^g , Diarrhée, Nausée, Dyspepsie, Constipation	Hémorragie rétropéritonéale	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Saignement sous-cutané ou dermique ^h , Rash, Prurit		
<i>Affections du tissu musculo-squelettique systémique et os</i>			Saignement musculaire ⁱ	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Saignement des voies urinaires ^j		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Saignement des organes de la reproduction ^k	
<i>Investigations</i>		Créatinine sanguine augmentée ^d		
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		Hémorragie post intervention, Saignement traumatique ^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 gingivorragie, rectorragie, hémorragie d'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,	5,8	5,8	0,6988

définition PLATO			
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 évidents 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 évidents avec une perte de 30 à 50 g/L d'hémoglobine ou la transfusion de 2 à 3 culots globulaires ; ou entraînant un handicap significatif.

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

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

Saignements Mineurs, définition TIMI : Cliniquement évidents 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 à titre de 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 différent entre le ticagrélor et le clopidogrel (Tableau 2). Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs suivant 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 accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires, n'a permis de prédire les saignements globaux ou les saignements majeurs (définition PLATO) non liés à une procédure interventionnelle. Il n'y a donc pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit.

Saignements liés à un pontage aorto-coronaire:

Dans l'étude PLATO, 1584 patients (12 % de la cohorte) ont eu un pontage aorto-coronaire (PAC) et 42 % d'entre eux ont eu 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-coronaire sont survenus chez 6 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique 4.4).

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

Le ticagrélor et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements définis comme « total majeurs » selon le critère (PLATO), TIMI majeurs et TIMI majeurs et mineurs étaient 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 reliés 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 onze saignements fatals sous ticagrélor contre un sous clopidogrel. Il n'y pas eu de différence 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 (étude PEGASUS)

	Ticagrélol 60 mg deux fois par jour + AAS N=6958		AAS en monothérapie N = 6996	
Critères de sécurité d'emploi	KM %	Risque relatif (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 Majeurs, définition TIMI	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				
Majeurs, définition PLATO	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 Majeurs, définition PLATO	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 :

Majeurs TIMI : Saignement fatal OU tout saignement intracrânien, OU signes cliniquement évidents 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 aboutissant 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 évidents avec une diminution de 30 à 50 g/L de l'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 apparents avec diminution > 50 g/dL de l'hémoglobine ou transfusion de ≥ 4 culots globulaires.

Autres Majeurs, définition PLATO : Entraînant un handicap significatif, OU cliniquement évidents 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 ticagrélol 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 comparativement à l'AAS en monothérapie. Quelques événements hémorragiques fatals sont survenus au cours de l'étude, 11 (0,3 %) pour le ticagrélol 60 mg et 12 (0,3 %) pour l'AAS en monothérapie. L'augmentation observée du risque de saignements majeurs TIMI avec le ticagrélol 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. L'incidence des saignements intracrâniens a été faible dans les deux groupes de traitement, étant donné les comorbidités significatives et les facteurs de risque cardiovasculaire dans la population étudiée.

Dyspnée

Des dyspnées, une sensation d'essoufflement, ont été rapportées 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, étaient 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 reliées au traitement dans 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 étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement.

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

Environ 30 % des épisodes dyspnéiques ont disparu en moins de 7 jours. L'étude PLATO a inclus des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive (ICC), une BPCO ou un asthme connus ; ces patients et les sujets âgés étaient les plus susceptibles de rapporter une dyspnée. Le nombre de patients arrêtant le traitement en raison de l'apparition d'une dyspnée était 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 avaient 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 recevant le 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 pas de diminution 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

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 suivre 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 Sandoz contient du ticagrélor, appartenant à la classe chimique des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), 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.

Les plaquettes participant 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 niveaux 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, un lien entre les augmentations observées de l'adénosine et les résultats cliniques (par exemple : morbidité – mortalité) n'a pas été clairement établi.

Effets pharmacodynamiques

Apparition de l'effet

Chez les patients ayant une coronaropathie stable sous AAS, le ticagrélor démontre une rapidité de son effet pharmacologique, 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-coronaire est prévu, le risque de saignement avec le ticagrélor est augmenté comparativement au clopidogrel quand 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 clinique

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 à 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 à l'AAS en monothérapie.

Etude PLATO (Syndromes coronaires aigus)

L'étude PLATO a inclus 18 624 patients ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) avec apparition des symptômes depuis moins de 24 heures et 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, quant à la prévention du critère composite primaire de décès cardiovasculaire [CV], d'infarctus du myocarde [IdM] ou d'accident vasculaire cérébral, avec une différence liée à une réduction des décès CV et des IdM. Les patients ont reçu 300 mg de dose de charge de clopidogrel (possibilité d'administrer 600 mg en cas d'ICP) ou 180 mg de ticagrélor.

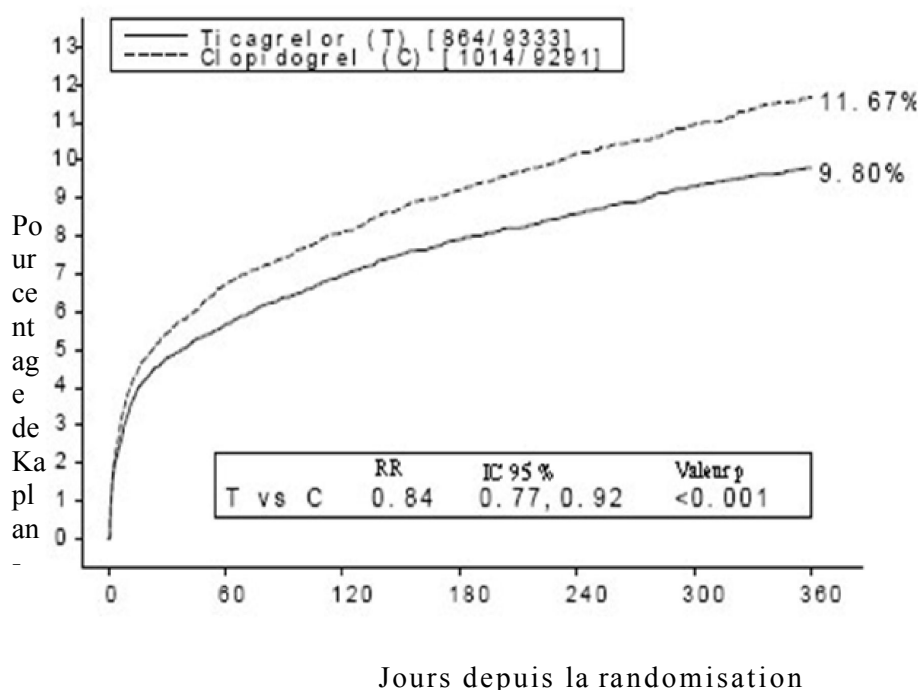
Ce résultat est apparu rapidement (avec une réduction du risque absolu [RRA] de 0,6 % et une réduction du risque relatif [RRR] de 12 % à trente jours), avec un effet constant du traitement pendant toute la période de 12 mois de l'étude, aboutissant à un RRA de 1,9 % et un RRR de 16 % à un an. Cela suggère 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 avec syndrome coronaire aigu par le ticagrélor à la place du clopidogrel évitera 1 événement athérothrombotique. Traiter 91 patients évitera 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 proton (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 principal d'évaluation est en faveur du ticagrélor dans le reste du monde sauf en Amérique du Nord, région où près de 10 % des patients de l'étude avaient été inclus, où il est en faveur du clopidogrel (p interaction = 0,045). Des analyses exploratoires suggèrent une association possible avec la dose d'AAS : une diminution de l'efficacité a été observée avec le ticagrélor en augmentant les doses d'AAS. Les doses chroniques journalières 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 primaire composite.

Figure 1 – Temps écoulé avant la première survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM ou d'un AVC (PLATO)



N à risque

T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Le ticagrélor a diminué la survenue du critère principal composite d'évaluation comparativement au clopidogrel dans la population Angor instable/NSTEMI et STEMI (Tableau 4). Par conséquent, Ticagrelor Sandoz 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, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/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 principal et des critères secondaires (PLATO)

	Patients avec événements en pourcentage				
	Ticagrélor 90 mg deux fois par jour N=9333	Clopidogrel 75 mg deux fois par jour N=9291	RRA ^a (%/an)	RRR ^a (%) (95 % CI)	Valeur p
Critère composite de décès CV, IdM (sauf IdM 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
Décès CV	3,8	4,8	1,1	21 (9-31)	0,0013
IdM (sauf IdM 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, IdM (sauf IdM silencieux) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8-23)	0,0001
Décès CV, Total IdM, 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 de 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 %. Les valeurs avec une diminution relative négative du risque indiquent une augmentation relative du risque

b : à l'exclusion des IdM silencieux

c : IRG = Ischémie Récurrente grave, IR = Ischémie Récurrente, AIT = Accident Ischémique Transitoire, EAT = Événement Athéro-Thrombotique. IdM Total inclut les IdM silencieux avec une date d'événement égale 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 10 285 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 suivant la définition PLATO n'est pas différente entre le ticagrélor et le clopidogrel et ce quel que soit le génotype pour CYP2C19 ou ABCB1. Les saignements majeurs suivant la définition PLATO survenant chez des patients n'ayant pas eu de PAC est plus élevée 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 tolérance

Un critère composite d'efficacité et de tolérance (décès CV, IdM, AVC ou saignements « Total Majeurs » selon la définition PLATO) indique le bénéfice clinique du ticagrélor

comparativement au clopidogrel (RAR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92 ; p=0,0257) pendant une période de 12 mois après les syndromes coronaires aigus.

Sécurité clinique

Sous-étude Holter :

Pour étudier la survenue de pauses ventriculaires et d'autres épisodes arythmiques pendant l'étude PLATO, les investigateurs ont pratiqué un enregistrement Holter chez une sous-population de près de 3000 patients, dont environ 2000 ont bénéficié d'enregistrements en phase aiguë de syndrome coronaire aigu et 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 important sous ticagrélor (6,0 %) que sous clopidogrel (3,5 %) pendant la phase aiguë, et atteignait respectivement 2,2 % et 1,6 % à un mois (voir rubrique 4.4). L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu était plus prononcée chez les patients sous ticagrélor ayant des antécédents d'ICC (9,2 % versus 5,4 % des patients sans antécédent d'ICC ; pour les patients sous clopidogrel, 4,0 % de ceux ayant des antécédents d'ICC versus 3,6 % de ceux n'ayant pas d'antécédent d'ICC). Ce déséquilibre ne s'est pas produit à un mois : 2,0 % versus 2,1 % pour les patients sous ticagrélor respectivement avec et sans antécédents de ICC et 3,8 % versus 1,4 % sous clopidogrel. Il n'y a eu aucune conséquence clinique indésirable associée à ce déséquilibre (y compris la pose de pacemaker) dans cette population de patients.

Étude PEGASUS (antécédents d'infarctus du myocarde)

L'étude PEGASUS TIMI-54 était une étude événementielle, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, internationale et multicentrique menée chez 21 162 patients dans le but d'évaluer la prévention des événements athérothrombotiques au moyen du ticagrélor administré à deux 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) comparativement à l'AAS en monothérapie chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant des facteurs additionnels de risque d'athérothrombose.

Les patients étaient éligibles pour participer s'ils étaient âgés de 50 ans ou plus, avaient des antécédents d'infarctus du myocarde (1 à 3 ans avant la randomisation) et présentaient au moins un des facteurs de risque d'athérothrombose suivants : âge ≥ 65 ans, diabète nécessitant un traitement, un second infarctus du myocarde précédent, 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, du dipyridamole, du cilostazol ou par 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.

Figure 2 –Analyse du critère clinique composite principal de décès d'origine CV, d'infarctus du myocarde ou d'AVC (PEGASUS)

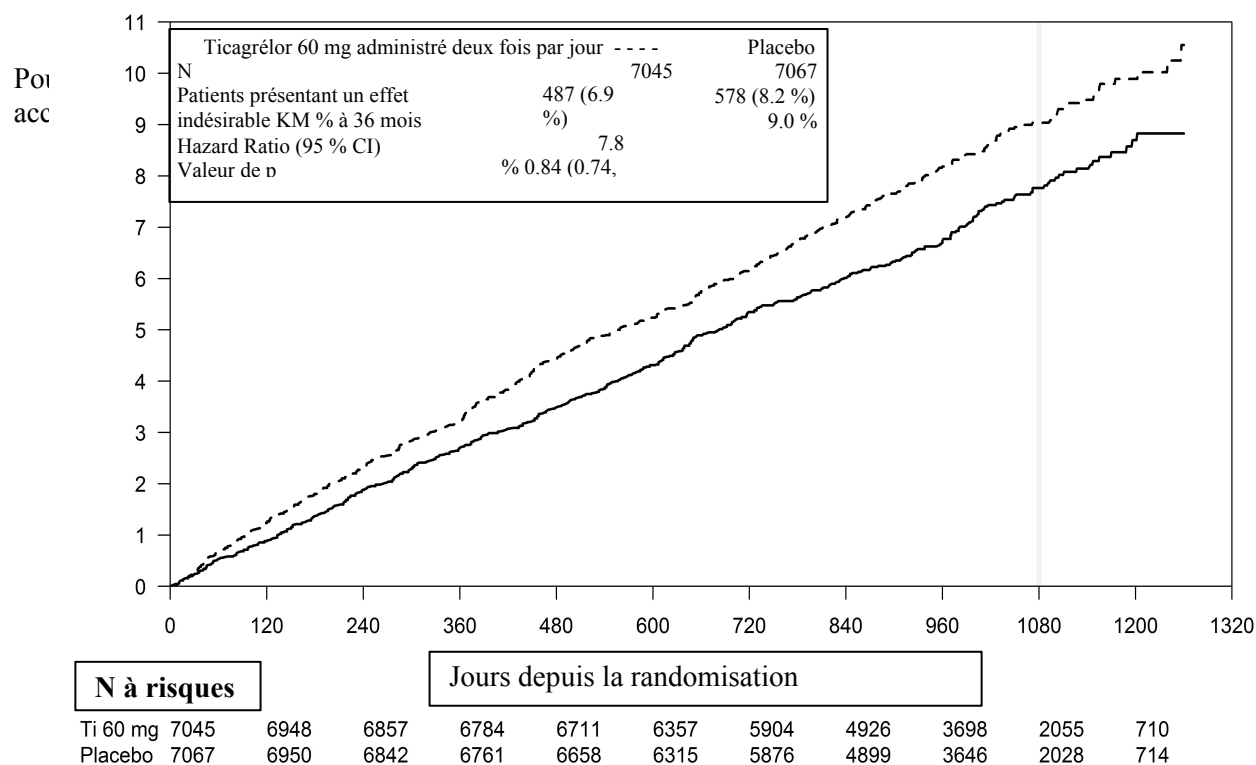


Tableau 5 – Analyse du critère principal et des critères secondaires d'efficacité (étude PEGASUS)

	Ticagrélol 60 mg deux fois par jour + AAS N=7045			AAS en monothérapie N = 7067		Valeur de p
Caractéristique	Patients avec événements	KM %	RR (IC 95 %)	Patients avec événements	KM %	
Critère principal						
Composite décès CV/IdM/AVC	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74 -0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Décès CV	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68 -1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IdM	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 secondaire						
Décès 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 AAS en monothérapie à partir d'un modèle à risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement à titre de seule variable explicative. KM % calculé à 36 mois.

Remarque : le nombre des premiers événements pour les composantes décès CV, infarctus du myocarde 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 significativité statistique.

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

Le ticagrélol aux deux posologies de 60 mg deux fois par jour et de 90 mg deux fois par jour en association à l'AAS a été supérieur à l'AAS en monothérapie dans la prévention des événements athérombotiques (critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC), avec un effet constant du traitement sur la totalité de la période d'étude, donnant une RRR de 16 % et une RRA de 1,27 % pour le ticagrélol 60 mg, et une RRR de 15 % et une RRA de 1,19 % pour le ticagrélol 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, Ticagrelor Sandoz 60 mg administré deux fois par jour en association à l'AAS est recommandé pour la prévention des événements athérombotiques (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde à haut risque de développer un événement athérombotique.

Comparativement à l'AAS en monothérapie, l'administration de 60 mg de ticagrélol deux fois par jour a significativement réduit le critère composite principal de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC. Chacune des composantes a contribué à la réduction du critère composite principal (décès d'origine cardiovasculaire 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 d'emploi de Ticagrelor Sandoz au-delà d'une prolongation de 3 ans du traitement sont limitées.

Aucun bénéfice n'a été mis en évidence (aucune réduction du critère composite principal de décès

d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC, mais une augmentation des saignements majeurs) quand le ticagrélor 60 mg administré deux fois a été initié 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 (entre 23 et 31 %), avec une différence versus 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 ticagrélor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le syndrome coronaire aigu (SCA) et les antécédents d'infarctus du myocarde (IdM) (voir rubrique 4.2 pour des informations sur 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 1260 mg.

Absorption

L'absorption du ticagrélor est rapide, avec un t_{max} médian d'environ 1,5 heure. La formation du métabolite principal, 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 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 6255 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, ainsi le ticagrélor peut 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) de comprimés de ticagrélor écrasés et mélangés dans de l'eau est augmentée par rapport aux comprimés entiers, avec un profil général identique de concentration 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 CYP3A 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 du ticagrélor.

Elimination

La voie d'élimination principale du ticagrélor est le métabolisme hépatique. Après administration de ticagrélor radiomarké, la récupération moyenne de la radioactivité est d'environ 84 % (57,8 % dans les fèces, 26,5 % dans l'urine). Les quantités de ticagrélor 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 ticagrélor et de 8,5 heures pour le métabolite actif.

Populations particulières

Sujets âgés

Une exposition plus élevée au ticagrélor (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 grâce à l'analyse pharmacocinétique de la population. 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 ticagrélor 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 ticagrélor et au métabolite actif a été observée chez la femme par rapport à l'homme. Les différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Insuffisance rénale

L'exposition au ticagrélor 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) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale.

Chez les patients sous hémodialyse avec une insuffisance rénale au stade terminale, l'ASC et la C_{max} du ticagrélor 90 mg administré sur une journée sans dialyse étaient de 38 % et 51 % plus élevées par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Une augmentation similaire de l'exposition était observée quand le ticagrélor était administré immédiatement avant la dialyse (49 % et 61 % respectivement) montrant que le ticagrélor 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 ticagrélor 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 ticagrélor ont été supérieures de respectivement 12 % et 23 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère comparativement aux sujets sains de mêmes caractéristiques, mais l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire par le ticagrélor a été similaire entre les deux groupes. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le ticagrélor 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 plusieurs paramètres fonctionnels hépatiques à l'instauration du traitement, les concentrations plasmatiques du ticagrélor ont été en moyenne similaires ou légèrement plus élevées comparativement aux patients qui ne présentaient 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 supérieure de 39 % par rapport aux patients caucasiens. Les patients auto-identifiés comme noirs ont une biodisponibilité du ticagrélor de 18 % plus faible 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 potentielle.

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

Chez les rats femelles, le ticagrélor à forte dose a montré une augmentation d'incidence des tumeurs utérines (adénocarcinomes) et une incidence augmentée des adénomes hépatiques. Le mécanisme qui explique ces tumeurs utérines est vraisemblablement un dérèglement hormonal qui peut aboutir à des tumeurs chez le rat. Le mécanisme expliquant les 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 pour une exposition maternelle à des doses toxiques (marge de sécurité de 5.1). Chez le lapin, un léger retard de la maturation hépatique et dans le développement squelettique a été observé chez les fœtus de femelles recevant une forte dose 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 prise de poids maternelle légère, une viabilité néonatale retardée et un faible poids de naissance avec un retard de croissance. Le ticagrélor provoque des cycles irréguliers (surtout allongés) chez les rats femelles mais n'affecte pas la fertilité globale des rats mâles et femelles. Les études pharmacocinétiques réalisées avec du ticagrélor radiomarqué ont montré que le produit 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 (E421)

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté

Amidon de maïs

Amidon prégélatinisé (maïs)

Talc (E553b)

Fumarate de stéaeryl sodique

60 mg

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique (E1203)

Talc (E553b)

Dioxyde de titane(E171)

Monocaprylocaprate de glycérol

Laurilsulfate de sodium

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

90 mg

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique (E1203)

Talc (E553b)

Dioxyde de titane(E171)

Monocaprylocaprate de glycérol

Laurilsulfate de sodium

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 mg:

- Plaquettes en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles soleil/lune) en boîtes de 10, 14, 20, 56, 60, 100 et 168 comprimés
- Plaquettes calendriers en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles soleil/lune) en boîtes de 14, 56 et 168 comprimés
- Emballage multiple contenant 168 (3 paquets de 56), 180 (3 paquets de 60) et 200 (4 paquets de 50) comprimés sous plaquettes en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles soleil/lune)
- Emballage multiple contenant 168 (3 paquets de 56) comprimés sous plaquettes calendriers en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles

soleil/lune)

- Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) fermés par un bouchon de sécurité enfant en polypropylène (PP) avec joint en PEBD contenant 30, 60 ou 250 comprimés

90 mg:

- Plaquettes en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles soleil/lune) en boîtes de 10, 14, 20, 56, 60, 100 et 168 comprimés
- Plaquettes calendriers en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles soleil/lune) en boîtes de 14, 56 et 168 comprimés
- Emballage multiple contenant 168 (3 paquets de 56), 180 (3 paquets de 60) et 200 (4 paquets de 50) comprimés sous plaquettes en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles soleil/lune)
- Emballage multiple contenant 168 (3 paquets de 56) comprimés sous plaquettes calendriers en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC (avec ou sans symboles soleil/lune)
- Plaquette en Alu-OPA/Alu/PVC ou en Alu-PVC/PE/PVDC perforée pour doses unitaires en boîtes de 100x1 comprimés
- Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) fermés par un bouchon de sécurité enfant en polypropylène (PP) avec joint en PEBD contenant 30, 60 ou 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Dévisser le bouchon et ouvrir la bouteille n'est possible qu'en poussant le bouchon de sécurité enfant vers le bas et en le tournant dans le sens de la flèche.

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

Sandoz SA
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimés pelliculés (plaquette en Alu-OPA/Alu/PVC): BE579697
Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimés pelliculés (plaquette en Alu-PVC/PE/PVDC): BE579680
Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimés pelliculés (flacon PEHD): BE665160
Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimés pelliculés (plaquette en Alu-OPA/Alu/PVC): BE579715
Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimés pelliculés (plaquette en Alu-PVC/PE/PVDC): BE579706
Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimés pelliculés (flacon PEHD): BE665161

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

Date de première autorisation : 04/02/2021
Date du dernier renouvellement : 10/07/2025

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 07/2025

Date d'approbation du texte: 07/2025