

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ticagrelor Teva 60 mg filmdrasjerte tabletter

Ticagrelor Teva 90 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ticagrelor Teva 60 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg tikagrelor.

Ticagrelor Teva 90 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg tikagrelor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Ticagrelor Teva 60 mg tabletter, filmdrasjerte

Lyserosa til rosa, runde tabletter, merket med '137' på den ene siden og 'A' på den andre siden, med dimensjon på ca. 8 mm.

Ticagrelor Teva 90 mg tabletter, filmdrasjerte

Lysegule til gule, runde tabletter, merket med 'A91' på den ene siden og umerket på den andre siden, med dimensjon på ca. 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ticagrelor Teva, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert for profylakse mot aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med

- akutt koronarsyndrom (ACS) eller
- et tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienter som tar Ticagrelor Teva, skal også ta ASA daglig i en lav vedlikeholdsdose på 75-150 mg, med mindre dette er spesielt kontraindisert.

Akutt koronarsyndrom

Behandlingen med Ticagrelor Teva skal startes med én enkelt startdose på 180 mg (to 90 mg tabletter) og deretter fortsettes behandlingen med én 90 mg tablett to ganger daglig. Det anbefales behandling med Ticagrelor Teva 90 mg to ganger daglig i 12 måneder hos pasienter med akutt koronarsyndrom, med mindre det er klinisk indisert å avbryte behandlingen (se pkt. 5.1).

Seponering av ASA kan vurderes etter 3 måneder hos pasienter med ACS som har gjennomgått perkutan koronar intervensjon (PCI) og har økt blødningsrisiko. I så fall skal enkel platehemming med tikagrelor fortsettes i 9 måneder (se pkt. 4.4).

Tidligere hjerteinfarkt

Ticagrelor Teva 60 mg to ganger daglig er anbefalt dose når det kreves forlenget behandling for pasienter med ett tidligere hjerteinfarkt for minst ett år siden og som har en høy risiko for en ny aterotrombotisk hendelse (se pkt. 5.1). Behandling kan startes uten avbrudd som en kontinuerlig behandling etter den initiale 1-årsbehandlingen med Ticagrelor Teva 90 mg eller annen behandling med adenosindifosfat (ADP)- reseptorhemmer hos pasienter med akutt koronarsyndrom med en høy risiko for en aterotrombotisk hendelse. Behandling kan også startes opptil to år etter et hjerteinfarkt eller innen ett år etter avslutning av tidligere behandling med ADP-reseptorhemmer. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av tikagrelor utover tre år med forlenget behandling.

Dersom et bytte er nødvendig, bør den første dosen med Ticagrelor Teva administreres 24 timer etter den siste dosen med platehemmende medisinering.

Glemt dose

Opphold i behandlingen bør også unngås. Dersom en pasient hopper over en dose med Ticagrelor Teva, skal han/hun bare ta én tablett (neste dose) til fastsatt tid.

Spesielle grupper

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ticagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bruk hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Kun begrenset informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er tilgjengelig. Dosejusteringer anbefales ikke, men tikagrelor bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tikagrelor hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Bruk av tikagrelor hos barn med sigdcellesykdom er ikke relevant (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

For peroral bruk.

Ticagrelor Teva kan administreres med eller uten mat. For pasienter som ikke kan svelge tablett(e) hele, kan tablettene knuses til et fint pulver og blandes i et halvt glass vann og drikkes umiddelbart. Glasset bør skylles med ytterligere et halvt glass vann og innholdet drikkes. Blandingen kan også gis via en nasogastrisk sonde (CH8 eller større). Det er viktig å skylle gjennom den nasogastriske sonden med vann etter administrering av blandingen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.8).
- Aktiv patologisk blødning.
- Tidligere intrakraniell blødning (se pkt. 4.8).

- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administrasjon av tikagrelor og sterke CYP3A4-hemmere (for eksempel ketokonazol, klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) da samtidig administrasjon kan medføre en betydelig økning i eksponering av tikagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Bruk av tikagrelor hos pasienter med kjent risiko for blødning bør avveies mot fordelene relatert til forebygging av aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Hvis det er klinisk indisert, bør tikagrelor brukes med forsiktighet i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med økt blødningstendens (f.eks. på grunn av nylig traume, nylig operasjon, koagulasjonssykdommer, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning) eller som har økt risiko for traume. Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med aktiv patologisk blødning, hos pasienter som tidligere har hatt intrakraniell blødning og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).
- Pasienter som samtidig får legemidler som kan øke blødningsrisikoen (f.eks. ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), perorale antikoagulanter og/eller fibrinolytika) innen 24 timer før dosering med tikagrelor.

I to randomiserte, kontrollerte studier (TICO og TWILIGHT) blant pasienter med ACS som har gjennomgått PCI med innsetting av medikamentavgivende stent, er det påvist at seponering av ASA etter 3 måneders dobbel platehemming (DAPT) med tikagrelor og ASA, og fortsatt enkel platehemming (SAPT) med tikagrelor i henholdsvis 9 og 12 måneder, reduserer blødningsrisikoen uten noen observert økning i risikoen for større uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) sammenlignet med fortsatt DAPT. Avgjørelsen om å seponere ASA etter 3 måneder og fortsette med enkel platehemming med tikagrelor i 9 måneder hos pasienter med økt blødningsrisiko skal baseres på klinisk skjønn der blødningsrisiko vurderes opp mot risiko for trombotiske hendelser (se pkt. 4.2).

Blodplatetransfusjon reverserte ikke den platehemmende effekten av tikagrelor hos friske frivillige og er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning. Siden samtidig administrasjon av tikagrelor med desmopressin ikke nedsatte templat-blødningstiden, er det usannsynlig at desmopressin vil være effektivt ved behandling av kliniske blødningshendelser (se pkt. 4.5).

Behandling med antifibrinolytika (aminokapronsyre eller traneksamsyre) og/eller behandling med rekombinant faktor VIIa kan øke hemostasen. Behandlingen med tikagrelor kan gjenopptas etter at blødningsårsaken er identifisert og kontrollert.

Kirurgi

Pasienter bør rådes til å informere leger og tannleger om at de tar tikagrelor før det planlegges noen operasjon og før det tas noen nye legemidler.

Hos PLATO-pasienter som fikk bypassgraft til koronararterie (CABG), ga tikagrelor mer blødning enn klopido-grel ved avslutning innen én dag før operasjon, men en tilsvarende frekvens av alvorlige blødninger sammenlignet med klopido-grel etter avsluttet behandling to eller flere dager før operasjon (se pkt. 4.8). Hvis en pasient skal gjennomgå en elektiv operasjon og det ikke er ønskelig med noen anti-blodplateeffekt, bør behandling med tikagrelor avbrytes fem dager før operasjonen (se pkt. 5.1).

Pasienter med tidligere iskemisk slag

Pasienter med akutt koronarsyndrom med tidligere iskemisk slag kan behandles med tikagrelor i opptil 12 måneder (PLATO-studien).

I PEGASUS-studien ble det ikke inkludert pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med tidligere

iskemisk slag. I fravær av data er ikke behandling utover ett år anbefalt hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3). Det er begrenset erfaring med tikagrelor hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med risiko for bradykardi

Holter-monitorering med EKG har vist en økt frekvens av hovedsakelig asymptomatiske ventrikulære pauser under behandling med tikagrelor sammenlignet med klopido­grel. Pasienter med økt risiko for bradykardi (f.eks. pasienter uten pacemaker med syk-sinus-syndrom, AV-blokk av grad 2 eller 3 eller bradykardi-relatert synkope) har vært ekskludert fra hovedstudiene som evaluerte sikkerheten og effekten av tikagrelor. Tikagrelor bør derfor brukes med forsiktighet på grunn av den begrensede kliniske erfaringen hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Det bør i tillegg utvises forsiktighet når tikagrelor administreres sammen med legemidler som er kjent for å indu­sere bradykardi. Det er imidlertid ikke observert noen evidens for bivirkninger av klinisk betydning i PLATO-studien etter samtidig administrasjon med én eller flere legemidler som er kjent for å indu­sere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkerene diltiazem og verapamil og 4 % digoksin) (se pkt. 4.5).

I Holter delstudien av PLATO hadde flere pasienter ventrikulære pauser på ≥ 3 sekunder med tikagrelor enn med klopido­grel under den akutte fasen av deres ACS. Økningen i Holter-detekterte ventrikulære pauser med tikagrelor var høyere hos pasienter med kronisk hjertesvikt enn i den totale studiegruppen under den akutte fasen av ACS, men ikke etter én måned med tikagrelor eller sammenlignet med klopido­grel. Det var ingen uønskede kliniske hendelser i forbindelse med denne ubalansen (inkludert synkope eller innsetting av pacemaker) i denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Hendelser med bradyarytmi og AV-blokk har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor (se pkt. 4.8), hovedsakelig hos pasienter med ACS. Potensielle konfunderende faktorer hos pasienter med ACS, er hjerteiskemi og samtidig bruk av legemidler som reduserer hjertefrekvensen eller påvirker hjertets ledningsevne. Pasientens kliniske tilstand og samtidig bruk av legemidler skal vurderes som potensielle årsaker før behandlingen justeres.

Dyspné

Dyspné ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med tikagrelor. Dyspnéepisodene er vanligvis milde til moderate og vil ofte forsvinne uten behov for å avbryte behandlingen. Pasienter med astma/kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) kan ha økt risiko for å få dyspné med tikagrelor. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller KOLS. Mekanismen er ikke avklart. Hvis en pasient rapporterer nye, forlengede eller forverrede dyspnéepisoder, bør dette undersøkes grundig og behandlingen med tikagrelor bør stoppes hvis den ikke tolereres. For ytterligere detaljer, se pkt. 4.8.

Sentral søvnapné

Sentral søvnapné, inkludert Cheyne-Stokes-respirasjon, er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor. Ved mistenkt sentral søvnapné, skal ytterligere klinisk undersøkelse vurderes.

Kreatininøkning

Kreatininnivået kan øke under behandling med tikagrelor. Mekanismen er ikke avklart. Nyrefunksjon bør kontrolleres i henhold til vanlig medisinsk praksis. Hos pasienter med akutt koronarsyndrom anbefales det også å kontrollere nyrefunksjonen én måned etter oppstart av behandlingen med tikagrelor, og det bør utvises spesiell oppmerksomhet overfor pasienter ≥ 75 år, pasienter med moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon og de som får samtidig behandling

med en angiotensinreseptorblokker (ARB).

Urinsyreøkning

Hyperurikemi kan oppstå under behandling med tikagrelor (se pkt. 4.8). Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med tidligere hyperurikemi eller urinsyregikt. Som en forsiktighetsregel anbefales det ikke å bruke tikagrelor hos pasienter med urinsyre-nefropati.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av tikagrelor. TTP kjennetegnes ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi som er assosiert med enten nevrologiske funn, renal dysfunksjon eller feber. TTP er en potensielt livstruende tilstand som krever øyeblikkelig behandling inkludert plasmaferese.

Interferens med blodplatefunksjonstester for å diagnostisere heparinindusert trombocytopeni (HIT)

I den heparininduserte plateaktiveringstesten (HIPA) som brukes for å diagnostisere HIT, vil platehemmer faktor 4/heparin antistoffer i pasientens serum aktivere blodplater fra friske donorer i nærvær av heparin. Falske negative resultater i en blodplatefunksjonstest for HIT (som inkluderer, men som ikke nødvendigvis er begrenset til HIPA-testen) har vært rapportert hos pasienter som har fått tikagrelor. Dette er relatert til hemming av P2Y₁₂-reseptoren på de friske donorblodplatene i testen av tikagrelor i pasientens sera/plasma. Informasjon om samtidig behandling med tikagrelor er påkrevet for tolkning av HIT blodplatefunksjonstester. Nytte-risiko av fortsatt behandling med tikagrelor bør vurderes hos pasienter som har utviklet HIT, og både den protrombotiske tilstanden av HIT og den økte risikoen for blødning ved samtidig behandling med antikoagulant og tikagrelor må tas i betraktning.

Annet

Basert på forbindelsen observert i PLATO mellom vedlikehold av ASA-dose og relativ effekt av tikagrelor sammenlignet med klopido­gre­l, er samtidig administrasjon av tikagrelor og høy vedlikeholdsdose av ASA (> 300 mg) ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

For tidlig seponering

For tidlig seponering av enhver platehemmende behandling, inkludert Ticagrelor Teva, kan føre til økt risiko for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag på grunn av pasientens underliggende sykdom. For tidlig seponering av behandlingen bør derfor unngås.

Natrium

Ticagrelor Teva inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tikagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en mild hemmer av CYP3A4. Tikagrelor er også et P-glykoprotein (P-gp)-substrat og en svak P-gp-hemmer og kan øke eksponeringen av P-gp-substrater. Tikagrelor er en hemmer av brystkreft-resistensprotein (BCRP).

Legemidler og andre midlers innvirkning på tikagrelor

CYP3A4-hemmere

- *Sterke CYP3A4-hemmere:* Samtidig administrasjon av ketokonazol med tikagrelor økte C_{max} og AUC for tikagrelor henholdsvis 2,4 ganger og 7,3 ganger. C_{max} og AUC for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 89 % og 56 %. Andre sterke CYP3A4-hemmere (klaritromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes å ha en lignende effekt, og samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere med tikagrelor er

derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

- *Moderate CYP3A4-hemmere*: Samtidig administrasjon av diltiazem med tikagrelor økte $C_{\max}$ med 69 % og AUC med 2,7 ganger for tikagrelor og reduserte den aktive metabolittens $C_{\max}$ med 38 %, og AUC var uforandret. Tikagrelor hadde ingen effekt på diltiazemnivåene i plasma. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erytromycin og flukonazol) kan forventes å ha en lignende effekt og kan også administreres sammen med tikagrelor.
- En dobling i tikagrelor eksponering ble observert etter daglig inntak av store mengder grapefruktjuice (3 x 200 ml). Dette omfanget av økt eksponering forventes ikke å være klinisk relevant for de fleste pasienter.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administrasjon av rifampicin og tikagrelor reduserer $C_{\max}$ og AUC for tikagrelor med henholdsvis 73 % og 86 %. $C_{\max}$ for den aktive metabolitten var uforandret, og AUC ble redusert med 46 %. Andre CYP3A-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) kan også forventes å redusere eksponeringen av tikagrelor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og potente CYP3A-induktorer kan redusere eksponering og effekt av tikagrelor og det frarådes derfor samtidig bruk av disse med tikagrelor.

Ciklosporin (P-gp og CYP3A-hemmer)

Samtidig administrasjon av ciklosporin (600 mg) med tikagrelor, økte $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 2,3 ganger og 2,8 ganger. AUC for den aktive metabolitten ble økt med 32 % og $C_{\max}$ ble redusert med 15 % ved samtidig bruk av ciklosporin.

Det er ikke tilgjengelig data på bruk av tikagrelor sammen med andre virkestoffer, som er potente P-gp-hemmere og moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. verapamil og kinidin), som også kan øke tikagrelor-eksponering. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, skal kombinasjonen brukes med forsiktighet.

Annet

Klinisk-farmakologiske interaksjonsstudier viste at samtidig administrasjon av tikagrelor med heparin, enoksaparin og ASA eller desmopressin ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til tikagrelor eller den aktive metabolitten eller på ADP-indusert blodplateaggregering sammenlignet med tikagrelor alene. Dersom det er klinisk indisert, kan legemidler som endrer hemostasen brukes med forsiktighet i kombinasjon med tikagrelor.

En forsinket og nedsatt eksponering for orale P2Y₁₂-hemmere, inkludert tikagrelor og dets aktive metabolitt, er sett hos pasienter med ACS som behandles med morfin (35 % reduksjon i tikagrelor eksponeringen). Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og kan gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et potensial for redusert tikagrelor effekt hos pasienter som får tikagrelor og morfin samtidig. Hos pasienter med ACS hvor morfin ikke kan holdes tilbake og hurtig P2Y₁₂-hemming er kritisk, kan det vurderes å bruke en parenteral P2Y₁₂-hemmer.

Tikagrelors innvirkning på andre legemidler

Legemidler som metaboliseres av CYP3A4

- *Simvastatin*: Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatin økte $C_{\max}$ med 81 % og AUC med 56 % for simvastatin og økte $C_{\max}$ med 64 % og AUC med 52 % for simvastatinsyre, med enkelte doble eller triple økninger. Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatindoser på over 40 mg daglig kan føre til bivirkninger av simvastatin og bør avveies mot mulige fordeler. Simvastatin hadde ingen effekt på tikagrelornivåene i plasma. Tikagrelor kan ha en lignende effekt på lovastatin. Samtidig

bruk av tikagrelor og doser med simvastatin eller lovastatin større enn 40 mg er ikke anbefalt.

- *Atorvastatin*: Samtidig administrasjon av atorvastatin og tikagrelor økte $C_{\max}$ med 23 % og AUC med 36 % for atorvastatinsyre. En lignende økning i AUC og $C_{\max}$ ble observert for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse økningene anses ikke som klinisk signifikante.
- En tilsvarende effekt på andre statiner som metaboliseres av CYP3A4, kan ikke utelukkes. Pasienter i PLATO som fikk tikagrelor, tok en rekke statiner uten bekymring for statin-sikkerhet blant de 93 % av PLATO-gruppen som tok disse legemidlene.

Tikagrelor er en svak CYP3A4-inhibitor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller ergotalkaloider) er ikke anbefalt da tikagrelor kan øke eksponeringen av disse legemidlene.

P-gp-substrater (inkludert digoksin, ciklosporin)

Samtidig administrasjon av tikagrelor og digoksin økte $C_{\max}$ med 75 % og AUC med 28 % for digoksin. De gjennomsnittlige digoksinnivåene økte med ca. 30 % ved samtidig administrasjon med tikagrelor, og noen individuelle maksimumsverdier økte til det dobbelte. Ved tilstedeværelse av digoksin ble ikke $C_{\max}$ og AUC for tikagrelor eller den aktive metabolitten påvirket. Det anbefales derfor å iverksette relevant klinisk monitorering og/eller laboratoriemonitorering hvis det gis P-gp-avhengige legemidler med smal terapeutisk indeks, som digoksin, samtidig med tikagrelor.

Tikagrelor påvirket ikke blodverdier av ciklosporin. Effekten av tikagrelor på andre P-gp-substrater er ikke blitt studert.

Legemidler som metaboliseres av CYP2C9

Samtidig administrasjon av tikagrelor og tolbutamid ga ingen endring i plasmanivåene for noen av legemidlene, noe som antyder at tikagrelor ikke er en CYP2C9-hemmer og sannsynligvis ikke vil endre den CYP2C9-medierte metabolismen av legemidler som warfarin og tolbutamid.

Rosuvastatin (BCRP-substrat)

Det er påvist at tikagrelor øker konsentrasjonen av rosuvastatin, som kan føre til økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse. Fordelene med forebygging av større uønskede kardiovaskulære hendelser ved bruk av rosuvastatin skal veies opp mot risikoene forbundet med økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin.

Perorale prevensjonsmidler

Samtidig administrasjon av tikagrelor og levonorgestrel og etinyløstradiol økte etinyløstradioleksponeringen med ca. 20 %, men endret ikke farmakokinetikken til levonorgestrel. Det forventes ingen klinisk relevant effekt på perorale prevensjonsmidler når levonorgestrel og etinyløstradiol administreres sammen med tikagrelor.

Legemidler som er kjent for å inducere bradykardi

På grunn av observasjoner av hovedsakelig asymptomatiske ventrikkelpauser og bradykardi bør det utvises forsiktighet når tikagrelor administreres samtidig med legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Det ble imidlertid ikke observert noen tegn på klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studien etter samtidig administrasjon av ett eller flere legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere diltiazem og verapamil og 4 % digoksin).

Annen samtidig behandling

I kliniske studier ble tikagrelor etter vanlig praksis administrert sammen med ASA, protonpumpehemmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere og angiotensinreseptorblokkere etter behov mot andre samtidige tilstander over lang tid, og også heparin, lavmolekylær heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hemmere over kort tid (se pkt. 5.1). Det ble ikke funnet noen tegn på klinisk signifikante interaksjoner med disse legemidlene.

Samtidig administrasjon av tikagrelor og heparin, enoksaparin eller desmopressin hadde ingen effekt på aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller faktor Xa-analyse. På grunn av potensielle farmakodynamiske interaksjoner bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av tikagrelor og legemidler som er kjent for å endre hemostasen.

På grunn av rapporter om unormale blødninger i huden med SSRI (f.eks. paroksetin, sertralin og citalopram) bør det utvises forsiktighet ved administrasjon av SSRI sammen med tikagrelor da dette kan øke risikoen for blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet under behandling med tikagrelor.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tikagrelor hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Tikagrelor er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tikagrelor og dens aktive metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tikagrelor skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Tikagrelor hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tikagrelor har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under behandling med tikagrelor har svimmelhet og forvirring vært rapportert. Pasienter som opplever disse symptomene, bør derfor være varsomme når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til tikagrelor er evaluert i to store fase 3-utfallsstudier (PLATO og PEGASUS) som inkluderte mer enn 39 000 pasienter (se pkt. 5.1).

I PLATO var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger, enn de på klopido­grel (7,4 % vs. 5,4 %). I PEGASUS var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger, sammenlignet med ASA-behandling alene (16,1 % for tikagrelor 60 mg med ASA vs. 8,5 % for ASA-behandling alene). De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med tikagrelor var blødning og dyspné (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert i studier eller er rapportert etter markedsføring med tikagrelor (tabell 1).

Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklasser­system. Innenfor hvert

organklasser er bivirkningene rangert etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger klassifisert etter frekvens og organklasser (SOC)

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>			Tumorblødninger ^a	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Blødninger ved blodlidelser ^b			Trombotisk trombocytopenisk purpura ^c
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet inkludert angioødem ^c	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hyperurikemi ^d	Urinsyregikt		
<i>Psykiatriske lidelser</i>			Forvirring	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet, synkope, hodepine	Intrakraniell blødning ^m	
<i>Øyesykdommer</i>			Øyebødning ^e	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Vertigo	Øreblødning	
<i>Hjertesykdommer</i>				Bradyarytmi, AV-blokk ^c
<i>Karsykdommer</i>		Hypotensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Dyspné	Blødninger i respirasjonsorganene ^f		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Gastrointestinal blødning ^g , diaré, kvalme, dyspepsi, forstoppelse	Retroperitoneal blødning	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Blødning i underhud eller hud ^h , utslett, kløe		

<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Muskelblødning ⁱ	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Urinveisblødning ^j		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Blødninger i kjønnsorganer ^k	
<i>Undersøkelser</i>		Økt kreatinin i blod ^d		
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Blødning etter prosedyre, blødning ved traumer ^l		

^a f.eks. blødning i forbindelse med blærekreft, magekreft, tykktarmskreft

^b f.eks. økt tendens til blåmerker, spontant hematom, hemoragisk diatese

^c Identifisert ved erfaring etter markedsføring

^d Frekvenser tatt fra laboratorieobservasjoner (Urinsyreøkninger til > øvre normalgrense fra baseline under eller innenfor referanseområdet. Kreatininøkninger på > 50 % fra baseline) og ikke absolutt frekvens for bivirkningsrapportering.

^e f.eks. konjunktival, retinal, intraokulær blødning

^f f.eks. neseblødning, hemoptyse

^g f.eks. gingival blødning, rektalblødning, blødende magesår

^h f.eks. ekkymose, blødning i huden, petekkier

ⁱ f.eks. hemartrose, muskelblødning

^j f.eks. hematuri, hemoragisk cystitt

^k f.eks. vaginal blødning, haematospermia, postmenopausal blødning

^l f.eks. kontusjon, traumatisk hematom, traumatisk blødning

^m dvs. spontan, prosedyrerelatert eller traumatisk intrakraniell blødning

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Funn av blødninger i PLATO

Sammendrag av blødningshyppighet i PLATO-studien vises i tabell 2.

Tabell 2 Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier-estimer ved 12 måneder (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg to ganger daglig N=9235	Klopidogrel N=9186	p-verdi*
PLATO alvorlige, totalt	11,6	11,2	0,4336
PLATO alvorlige, fatale/livstruende	5,8	5,8	0,6988
Ikke-CABG PLATO alvorlige	4,5	3,8	0,0264
Ikke- prosedyrerelatert PLATO, alvorlige	3,1	2,3	0,0058
PLATO alvorlig + mindre alvorlige, totalt	16,1	14,6	0,0084

Ikke-prosedyrerelatert PLATO alvorlige + mindre alvorlige	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definert alvorlige	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definert alvorlige + mindre alvorlige	11,4	10,9	0,3272

Definisjoner av blødningskategorier:

Alvorlig fatal/livstruende blødning: Klinisk manifestert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller ≥ 4 røde celleenheter transfundert; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjertetamponade; eller med hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer eller operasjon.

Alvorlig annet: Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin eller 2-3 røde celleenheter transfundert; eller betydelig svekkelse.

Mindre blødning: Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning.

TIMI alvorlig blødning: Klinisk manifestert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller intrakraniell blødning.

TIMI mindre blødning: Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

*p-verdi er beregnet fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

Tikagrelor og klopido­grel viste ingen forskjell i frekvens av PLATO alvorlige fatale/livstruende blødninger, PLATO alvorlige blødninger totalt, TIMI alvorlige blødninger eller TIMI mindre alvorlige blødninger (tabell 2). Det forekom imidlertid flere PLATO-blødninger ved kombinasjon av alvorlige + mindre alvorlige blødninger med tikagrelor sammenlignet med klopido­grel. Noen få pasienter i PLATO hadde fatale blødninger: 20 (0,2 %) for tikagrelor og 23 (0,3 %) for klopido­grel (se pkt. 4.4).

Alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, sammenfallende lidelser, samtidig behandling og medisinsk historie, inkludert tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall, ga ingen forutsigelse hverken om totalt antall eller ikke prosedyre-relatert PLATO alvorlige blødninger. Ingen spesiell gruppe kunne derfor identifiseres som å ha risiko for blødning.

CABG-relatert blødning:

I PLATO hadde 42 % av de 1584 pasientene (12 % av gruppen) som gjennomgikk operasjon med bypassgraft til koronararterie (CABG) en PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, og det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene. Fatal CABG-blødning forekom hos seks pasienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

Blødning som ikke var relatert til CABG eller annen prosedyre:

Det var ingen forskjell mellom tikagrelor og klopido­grel for ikke-CABG PLATO-definert alvorlig fatal/livstruende blødning, men PLATO-definert totalt alvorlig, TIMI alvorlig og TIMI alvorlig + mindre alvorlig blødning var vanligere med tikagrelor. Og da man fjernet alle prosedyrerelaterte blødninger, forekom det flere blødninger med tikagrelor enn med klopido­grel (tabell 2). Avbrudd av behandlingen på grunn av blødning som ikke var relatert til noen prosedyre, forekom hyppigere med tikagrelor (2,9 %) enn med klopido­grel (1,2 %; $p<0,001$).

Intrakraniell blødning:

Det var flere intrakranielle blødninger som ikke var relatert til noen prosedyre, med tikagrelor ($n=27$ blødninger hos 26 pasienter, 0,3 %) enn med klopido­grel ($n=14$ blødninger, 0,2 %), og av disse var det 11 fatale blødninger med tikagrelor og 1 fatal blødning med klopido­grel. Det var ingen forskjell i samlet antall fatale blødninger.

Funn av blødninger i PEGASUS

De samlede resultatene av blødningshendelser i PEGASUS-studien er vist i tabell 3.

Tabell 3 – Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier-estimer ved 36 måneder (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg to ganger daglig + ASA N=6958		ASA alene N=6996	
Sikkerhetsendepunkter	KM %	Hazard ratio (95 % KI)	KM %	p-verdi
TIMI-definerte blødningskategorier				
TIMI alvorlige	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatale	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intrakraniell blødning (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Andre TIMI alvorlige	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI alvorlige eller mindre alvorlige	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI alvorlige eller mindre alvorlige eller som krever medisinsk hjelp	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
PLATO-definerte blødningskategorier				
PLATO alvorlige	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatal/livstruende	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Andre PLATO alvorlige	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO alvorlige eller mindre alvorlige	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Definisjoner på blødningskategorier:

TIMI alvorlig: Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER kliniske åpnebare tegn på blødning forbundet med et fall i hemoglobin (Hb) på ≥ 50 g/l, eller når Hb ikke er tilgjengelig, et fall i haematokrit (Hct) på 15 %.

Fatal: En blødningshendelse som førte til død innen 7 dager.

ICH: Intrakraniell blødning.

Andre TIMI alvorlige: Ikke-fatal ikke-ICH TIMI alvorlig blødning.

TIMI mindre alvorlig: Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

TIMI som krever medisinsk hjelp: Krever intervensjon, ELLER som medfører sykehusinnleggelse, ELLER som krever utredning.

PLATO alvorlig fatal/livstruende: Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER intraperikardial med hjertetamponade, ELLER med with hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer/inotroper eller kirurgi, ELLER klinisk manifestert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller ≥ 4 enheter med transfunderte røde blodceller. **PLATO alvorlig andre:** Betydelig svekkelse, ELLER klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin, ELLER

2-3 enheter med transfunderte røde blodceller

PLATO mindre alvorlig: Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning

I PEGASUS var TIMI alvorlig blødning ved tikagrelor 60 mg to ganger daglig, høyere enn for ASA alene. Ingen økt blødningsrisiko var sett for fatale blødninger og kun en mindre økning i intrakranelle blødninger ble observert sammenlignet med ASA-behandling alene. Det var få fatale blødninger i studien, 11 (0,3 %) for tikagrelor 60 mg og 12 (0,3 %) for behandling med ASA alene. Den observerte økte risikoen for TIMI alvorlige blødninger med tikagrelor 60 mg var først og fremst på grunn av en høyere hyppighet av andre TIMI alvorlige blødninger drevet av hendelser i gastrointestinal SOC.

Økt blødning tilsvarende TIMI alvorlige blødninger ble observert for blødningskategoriene TIMI alvorlig eller mindre alvorlig og PLATO alvorlig og PLATO alvorlig eller mindre alvorlig (se tabell 3). Seponering av behandlingen på grunn av blødning var vanligere med tikagrelor 60 mg sammenlignet med ASA-behandling alene (henholdsvis 6,2 % og 1,5 %). De fleste av disse blødningene var av lav alvorlighetsgrad (klassifisert som TIMI som krever medisinsk hjelp), f.eks. neseblødning, blåmerker og hematomer.

Blødningprofilen til tikagrelor 60 mg var konsistent på tvers av flere forhåndsdefinerte undergrupper (f.eks. på alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, samtidige sykdommer, samtidig behandling og medisinsk historie) for TIMI alvorlig, TIMI alvorlig eller mindre alvorlig og PLATO alvorlige blødningshendelser.

Intrakranielle blødninger:

Spontane intrakranielle blødninger (ICH) ble rapportert med tilsvarende frekvens for tikagrelor 60 mg og ASA-behandling alene (n=13, 0,2 % i begge behandlingsgruppene). Traumatisk og prosedyremessige ICH viste en mindre økning ved behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) sammenlignet med ASA-behandling alene (n=10, 0,1 %). Det var seks fatale ICH med tikagrelor 60 mg og 5 fatale ICH med ASA-behandling alene. Forekomsten av intrakranielle blødninger var lav i begge behandlingsgruppene gitt den betydelige komorbiditeten og de kardiovaskulære risikofaktorer i populasjonen som ble undersøkt.

Dyspné

Dyspné, som er en følelse av åndenød, er rapportert av pasienter behandlet med tikagrelor. I PLATO ble dyspné-bivirkninger (dyspné, hviledyspné, anstrengelsesdyspné, paroksysmal nokturnal dyspné og nokturnal dyspné), når kombinert, rapportert hos 13,8 % av pasientene som ble behandlet med tikagrelor og hos 7,8 % av pasientene som ble behandlet med klopido­grel. Hos 2,2 % av pasientene som fikk tikagrelor og hos 0,6 % av pasientene som tok klopido­grel, vurderte den utprøvende lege at dyspnéen var relatert til behandlingen i PLATO-studien og få var alvorlige (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopido­grel) (se pkt. 4.4). De fleste rapporterte symptomer på dyspné var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og de fleste ble rapportert som engangsepisoder tidlig etter behandlingsstart.

Sammenlignet med klopido­grel kan pasienter som har astma/KOLS og som behandles med tikagrelor, ha en økt risiko for å få en ikke alvorlig dyspné (3,29 % tikagrelor versus 0,53 % klopido­grel) og alvorlig dyspné (0,38 % tikagrelor versus 0,00 % klopido­grel). I absolutte termer var denne risikoen høyere enn i den totale PLATO-gruppen. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidlige astma og/eller KOLS (se pkt. 4.4).

Ca. 30 % av alle episoder var borte innen 7 dager. PLATO-studien inkluderte pasienter med kongestiv hjertesvikt, KOLS eller astma ved baseline. Disse pasientene, samt eldre pasienter, rapporterte oftere om dyspné. 0,9 % av pasientene som tok tikagrelor, avbrøt behandlingen med studiens virkestoff på grunn av dyspné sammenlignet med 0,1 % som tok klopido­grel. Den høyere forekomsten av dyspné med tikagrelor er ikke forbundet med ny eller forverret hjerte- eller lungesykdom (se pkt. 4.4). Tikagrelor påvirker ikke målinger av lungefunksjon.

I PEGASUS ble dyspné rapportert hos 14,2 % av pasientene som fikk tikagrelor 60 mg to ganger daglig og hos 5,5 % av pasientene som fikk ASA alene. Som i PLATO, var de fleste rapporterte dyspné-bivirkningene av mild til moderat alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4). Pasientene som rapporterte om dyspné var ofte eldre og hadde hyppigere dyspné, KOLS eller astma ved baseline.

Undersøkelser

Forhøyede urinsyrenivåer: I PLATO-studien økte urinsyre i serum til over den øvre grensen av det normale hos 22 % av pasientene som fikk tikagrelor, sammenlignet med 13 % av pasientene

som fikk klopido­grel. De tilsvarende tallene for PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % og 5,5 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo. Den gjennomsnittlige urinsyre­konsentrasjonen i serum økte ca. 15 % med tikagrelor sammen­lignet med ca. 7,5 % med klopido­grel. Etter at behandlingen var avsluttet, ble den redusert til ca. 7 % for tikagrelor, mens det ikke ble observert noen reduksjon for klopido­grel. I PEGASUS ble det funnet en reversibel økning i gjennomsnittlige urinsyrenivåer på 6,3 % og 5,6 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg og 60 mg sammen­lignet med en 1,5 % nedgang i placebo­gruppen. I PLATO var frekvensen av urinsyre­gikt 0,2 % for tikagrelor versus 0,1 % for klopido­grel. De tilsvarende tallene for urinsyre­gikt i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % og 1,1 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Tikagrelor blir godt tolerert i enkeltdoser opptil 900 mg. Gastrointestinal toksisitet var dosebegrensende i en studie med økende enkeltdoser. Andre klinisk relevante bivirkninger som kan opptre ved overdose, omfatter dyspné og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

Ved en overdose kan de ovennevnte bivirkningene oppstå, og EKG-monitorering bør vurderes.

Det finnes foreløpig ingen kjent antidot som reverserer effekten av tikagrelor, og tikagrelor er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2). Behandling av overdose skal skje i henhold til standard medisinsk praksis på stedet. Forventet virkning av for høy tikagrelor-dose er forlenget periode med blødningsrisiko forbundet med blodplatehemming. Blodplatetransfusjon er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning (se pkt 4.4). Hvis det oppstår blødning, skal det iverksettes andre relevante støttetiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjonen, unntatt heparin, ATC-kode: B01AC24

Virkningsmekanisme

Tikagrelor tabletter inneholder tikagrelor som tilhører den kjemiske klassen syklopentyl-triasolopyrimidiner (CPTP) som er en oral, direktevirkende, selektiv og reversibelt bundet P2Y₁₂-reseptorantagonist som hindrer ADP-mediert P2Y₁₂-avhengig blodplateaktivering og -aggregering. Tikagrelor hindrer ikke ADP-binding, men når bundet til P2Y₁₂-reseptoren hindrer den ADP-indusert signaltransduksjon. Siden blodplater tar del i initieringen og/eller utviklingen av trombotiske komplikasjoner ved aterosklerotisk sykdom, har hemming av blodplatefunksjon vist å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser som død, myokardialt infarkt eller slag.

Tikagrelor øker også lokale endogene adenosinnivåer ved å hemme nukleosidtransportøren ENT-1 (equilibrative nucleoside transporter-1).

Tikagrelor er vist å forsterke følgende adenosin-induserte effekter hos friske personer og hos pasienter med ACS: vasodilatasjon (målt ved økninger av koronar blodgjennomstrømning hos friske frivillige og ACS-pasienter; hodepine), hemming av blodplatefunksjon (i humant fullblod *in vitro*)

og dyspné. Men en kobling mellom de observerte økningene i adenosin og kliniske utfall (f.eks.: sykkelighet-dødelighet) har ikke blitt klarlagt.

Farmakodynamiske effekter

Innsettende effekt

Hos pasienter med stabil koronararteriesykdom (CAD) som får ASA, viste tikagrelor en rask farmakologisk effekt, demonstrert ved en gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) på ca. 41 % 0,5 timer etter startdosen på 180 mg, med en maksimal IPA-effekt på 89 % innen 2-4 timer etter dosering, som ble opprettholdt i 2-8 timer. 90 % av pasientene oppnådde IPA > 70 % innen to timer etter dosering.

Avtakende effekt

Dersom en CABG-prosedyre er planlagt, er det en økt risiko for blødning med tikagrelor sammenlignet med klopido~~g~~rel ved seponering mindre enn 96 timer før prosedyren.

Bytte fra klopido~~g~~rel

Bytte fra klopido~~g~~rel 75 mg til tikagrelor 90 mg to ganger daglig resulterte i en absolutt IPA-økning på 26,4 % og bytte fra tikagrelor til klopido~~g~~rel førte til en absolutt IPA-reduksjon på 24,5 %. Pasienter kan bytte fra klopido~~g~~rel til tikagrelor uten at platehemmende effekt reduseres (se pkt. 4.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske dokumentasjonen for effekt og sikkerhet av tikagrelor er avledet fra to fase 3-studier:

- PLATO-studien [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes], en sammeligning av tikagrelor med klopido~~g~~rel, begge gitt i kombinasjon med ASA eller annen standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54-studien [Prevention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], en sammenligning av tikagrelor i kombinasjon med ASA med ASA-behandling alene.

PLATO-studien (akutt koronarsyndrom)

PLATO-studien omfattet 18 624 pasienter som i løpet av de siste 24 timer hadde hatt begynnende symptomer på ustabil angina (UA), hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI), og ble først behandlet medisinsk, eller med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller med CABG.

Klinisk effekt

Som tillegg til daglig ASA, var tikagrelor 90 mg to ganger daglig bedre enn 75 mg klopido~~g~~rel daglig for å forebygge det sammensatte endepunktet kardiovaskulær [CV] død, hjerteinfarkt [MI] eller slag, der forskjellen skyldtes kardiovaskulær død og hjerteinfarkt. Pasientene fikk 300 mg startdose med klopido~~g~~rel (600 mg var mulig dersom de fikk PCI) eller 180 mg tikagrelor.

Dette resultatet vistes tidlig (absolutt risiko-reduksjon [ARR] 0,6 % og relativ risiko-reduksjon [RRR] på 12 % etter 30 dager), med en kontinuerlig behandlingseffekt over hele 12-månedersperioden, som ga ARR 1,9 % per år med RRR på 16 %. Dette antyder at det er gunstig å behandle pasienter med tikagrelor 90 mg to ganger daglig i 12 måneder (se pkt. 4.2). Behandling av 54 ACS-pasienter med tikagrelor fremfor klopido~~g~~rel vil hindre én ateroskrotisk hendelse. Behandling av 91 pasienter vil hindre ett kardiovaskulært dødsfall (se fig. 1 og tabell 4).

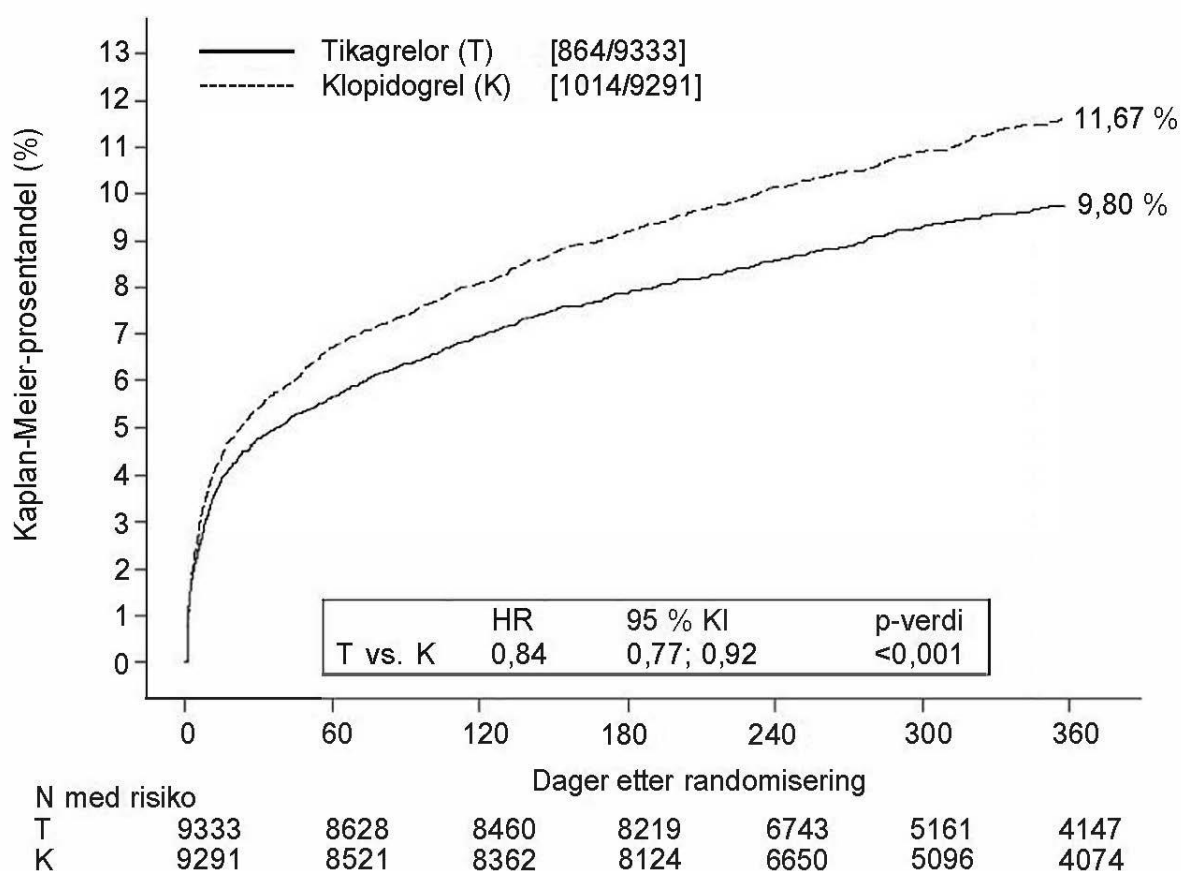
Den bedre behandlingseffekten av tikagrelor sammenlignet med klopido~~g~~rel ser ut til å være konsekvent på tvers av mange subgrupper, inkludert vekt, kjønn, eventuell tidligere diabetes mellitus, forbigående iskemisk anfall eller slag uten blødning, eller revaskularisering, samtidig

behandlinger inkludert hepariner, GpIIb/IIIa-hemmere og protonpumpehemmere (se pkt. 4.5), endelig årsaksdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA), og behandlingsalternativ bestemt ved randomisering (invasiv eller medisinsk).

Det ble observert en svakt signifikant behandlingsinteraksjon i forhold til region, der hazard ratio (HR) for det primære endepunktet favoriserer tikagrelor i resten av verden, men favoriserer klopido­grel i Nord-Amerika, som representerte ca. 10 % av den samlede populasjonen som ble studert (p-verdi på interaksjon=0,045). Forklarende analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosen. For eksempel ble det observert redusert effekt av tikagrelor med økende ASA-doser. Vedvarende daglige ASA-doser sammen med tikagrelor bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser estimert risiko for første hendelse av det sammensatte effektendepunktet.

Figur 1 – Analyse av det primære klinisk sammensatte effektendepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PLATO)



Tikagrelor reduserte forekomsten av det primære sammensatte endepunktet sammenlignet med klopido­grel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populasjonen (tabell 4). Tikagrelor 90 mg to ganger daglig sammen med lavdose ASA kan derfor brukes hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-økning [NSTEMI] eller hjerteinfarkt med ST-økning [STEMI], inkludert pasienter som behandles medisinsk og de som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller bypassgraft til koronararterie (CABG).

Tabell 4. Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg to ganger daglig (% pasienter med hendelser) N=9333	Klopidogrel 75 mg én gang daglig (% pasienter med hendelser) N=9291			
			ARR^a (%/år)	RRR^a (%) (95% KI)	p-verdi
Kardiovaskulær død/hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasivt tiltak	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medisinsk tiltak	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulær død	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Slag	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Totalmortalitet, hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulær død, totale hjerteinfarkt, slag, SRI, RI, TIA, andre ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Totalmortalitet	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Sikker stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolutt risiko-reduksjon; RRR = relativ risiko-reduksjon = (1-hazard-ratio) x 100 %. En negativ RRR-verdi indikerer en relativ risiko-økning.

^b Ekskluderer stille hjerteinfarkt.

^c SRI = alvorlig tilbakevendende iskemi; RI = tilbakevendende iskemi; TIA = forbigående iskemisk anfall; ATE = arteriell trombosehendelse. Total hjerteinfarkt inkluderer stille hjerteinfarkt, med datoen for hendelsen satt til datoen det ble oppdaget. ^d Nominell signifikansverdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ved forhåndsdefinert hierarkisk testing.

PLATO genetisk substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotyping av 10 285 pasienter i PLATO-studien gav muligheten til å sammenligne effekt og genotypegrupper i PLATO-resultatene. Tikagrelors overlegne evne til å redusere alvorlige kardiovaskulære hendelser sammenlignet med klopidogrel ble ikke signifikant påvirket av pasientens CYP2C19- eller ABCB1-genotype. På samme måte som i den samlede PLATO-studien, var det ingen forskjell i samlet PLATO alvorlig blødning mellom tikagrelor og klopidogrel, uansett CYP2C19- eller ABCB1-genotype. Ikke-CABG PLATO alvorlig blødning økte med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel hos pasienter med et eller flere CYP2C19 tap av allel- funksjon, men på lignende måte som for klopidogrel hos pasienter uten tap av allel-funksjon.

Kombinert effekt- og sikkerhetssammensetning

Den kombinerte effekt- og sikkerhetssammensetning (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, slag eller PLATO-definert "Alvorlig blødning, totalt") indikerer at effektfordelen ved tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ikke utlignes av de alvorlige blødningshendelsene (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257) i løpet av 12 måneder etter akutt koronarsyndrom.

Klinisk sikkerhet

Holter-substudie:

For å studere forekomsten av ventrikulære pauser og andre arytmieepisoder i PLATO-studien, utførte utprøverne Holter-monitorering i et utvalg på nesten 3000 pasienter. For ca. 2000 av disse ble det registrert målinger både i den akutte fasen av det akutte koronarsyndromet (ACS) og etter én måned. Den primære variabelen var forekomsten av ventrikulære pauser ≥ 3 sekunder. Det var flere pasienter som hadde ventrikulære pauser med tikagrelor (6,0 %) enn med klopidoogrel (3,5 %) i den akutte fasen, og henholdsvis 2,2 % og 1,6 % etter én måned (se pkt. 4.4). Økningen i ventrikulære pauser i den akutte fasen av ACS var mer uttalt hos tikagrelor-pasientene med tidligere CHF (9,2 % versus 5,4 % hos pasienter uten tidligere CHF; for klopidoogrel-pasienter, 4,0 % hos de med versus 3,6 % hos de uten tidligere CHF). Denne ubalansen var ikke tilstede etter en måned: 2,0 % mot 2,1 % for tikagrelor-pasienter hhv. med og uten tidligere CHF; og 3,8 % mot 1,4 % med klopidoogrel. Det var imidlertid ingen uheldige kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalansen (inkludert ved innsetting av pacemaker) i denne pasientpopulasjonen.

PEGASUS-studien (Tidligere hjerteinfarkt)

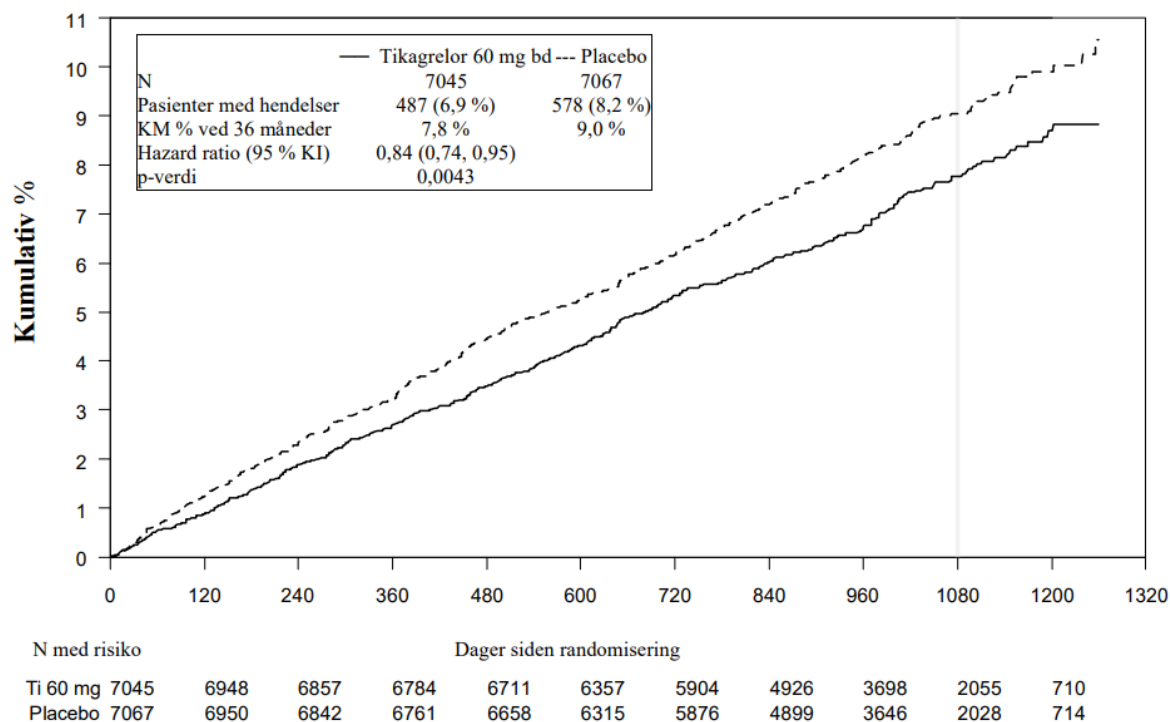
PEGASUS TIMI-54-studien var en hendelsesdrevet, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe, internasjonal multisenterstudie med 21 162 pasienter for å undersøke forebygging av aterotrombotiske hendelser med tikagrelor gitt i to doser (enten 90 mg to ganger daglig eller 60 mg to ganger daglig) kombinert med lavdose ASA (75-150 mg) sammenlignet med ASA-behandling alene hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med andre risikofaktorer for aterotrombose.

Pasientene kunne delta i studien dersom de var 50 år eller eldre og hadde et tidligere hjerteinfarkt (1 til 3 år før randomisering) og minst en av følgende risikofaktorer for aterotrombose: alder ≥ 65 år, diabetes mellitus som krevde medisiner, et andre tidligere hjerteinfarkt, bekreftet koronararteriesykdom i flere blodkar eller kronisk ikke-terminal nyresykdom.

Pasientene kunne ikke delta i studien om det var planlagt bruk av en P2Y₁₂-reseptorantagonist, dipyridamol, kilostazol eller antikoagulasjonsbehandling i løpet av studieperioden, dersom de hadde en blødningslidelse eller tidligere iskemisk slag eller intrakraniell blødning, en tumor i sentralnervesystemet eller unormale intrakranielle blodkar, dersom de hadde hatt en gastrointestinal blødning innen de seks siste månedene eller omfattende kirurgi innen de 30 siste dagene.

Klinisk effekt

Figur 2 – Analyse av det primære kliniske sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PEGASUS)



Tabell 5 – Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg to ganger daglig +ASA N=7045			ASA alene N=7067		<i>p</i> -verdi
Karakteristika	Pasienter med hendelser	KM %	HR (95 % KI)	Pasienter med hendelser	KM %	
Primært endepunkt						
Sammensatt endepunkt kardiovaskulær død/hjerteinfarkt /slag	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Hjerteinfarkt (MI)	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Slag	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337

Sekundære endepunkt						
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4%	-
Totalmortalitet	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2%	-

Hazard ratio and *p*-verdier er beregnet for tikagrelor vs. ASA-behandling alene fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

KM prosentandel kalkulert ved 36 måneder.

Merknad: Antallet som hadde første hendelse av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag er det faktiske antallet med første hendelse for hver av disse utfallene og summerer ikke opp til antall hendelser i det sammensatte endepunktet (s) Indikerer statistisk signifikans.

KI = Konfidensintervall; CV = Kardiovaskulær; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Hjerteinfarkt; N = Antall pasienter.

Både 60 mg og 90 mg tikagrelor to ganger daglig i kombinasjon med ASA var bedre enn ASA alene for forebygging av aterotrombotiske hendelser (sammensatt endepunkt: kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) med en konsistent behandlingseffekt under hele studieperioden med en relativ risikoreduksjon (RRR) på 16 % og en absolutt risikoreduksjon (ARR) på 1,27 % for tikagrelor 60 mg, og 15 % RRR og 1,19 % ARR for tikagrelor 90 mg.

Selv om effektprofilene samsvarte mellom 90 mg og 60 mg finnes det holdepunkter for at den laveste dosen har en bedre toleranse- og sikkerhetsprofil med hensyn til risiko for blødning og dyspné. Kun tikagrelor 60 mg to ganger daglig sammen med ASA er derfor anbefalt til forebygging av aterotrombotiske hendelser (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle en aterotrombotisk hendelse.

Sammenlignet med ASA alene, reduserte tikagrelor 60 mg to ganger daglig signifikant det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag. Hvert av legemidlene bidro til reduksjonen i det primære sammensatte endepunktet (kardiovaskulær død 17 % RRR, hjerteinfarkt 16 % RRR og slag 25 % RRR).

RRR for det sammensatte endepunktet fra 1 til 360 dager (17 % RRR) og fra 361 dager og utover (16 % RRR) samsvarte. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av tikagrelor utover 3 år med forlenget behandling.

Det var ingen holdepunkter på nytten (ingen reduksjon i det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag, men en økning i alvorlig blødning) når tikagrelor 60 mg to ganger daglig ble initiert hos klinisk stabile pasienter >2 år etter hjerteinfarkt eller mer enn ett år etter avsluttet tidligere ADP-reseptorhemmer-behandling (se også pkt. 4.2).

Klinisk sikkerhet

Frekvensen av seponering ved tikagrelor 60 mg på grunn av blødninger og dyspné var høyere hos pasienter > 75 år (42 %) enn hos yngre pasienter (variasjon: 23-31 %), med en forskjell mot placebo på mer enn 10 % (42 % vs. 29 %) hos pasienter > 75 år.

Pediatrisk populasjon

I en randomisert, dobbelblindet fase 3-studie med parallelle grupper (HESTIA 3) ble 193 pediatriske pasienter (i alderen 2 til < 18 år) med sigdcellesykdom randomisert til å få enten placebo eller tikagrelor ved doser på 15 mg til 45 mg to ganger daglig avhengig av kroppsvekt. Tikagrelor resulterte i en median platehemming på 35 % før dosering og 56 % to timer etter dosering ved steady state.

Tikagrelor ga ikke behandlingsgevinst sammenlignet med placebo med tanke på hyppighet av

vasookklusive kriser.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ticagrelor Teva i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen for akutt koronarsyndrom (ACS) og et tidligere hjerteinfarkt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tikagrelor viser lineær farmakokinetikk, og eksponering av tikagrelor og den aktive metabolitten (AR-C124910XX) er omtrentlig doseproporsjonal opptil 1260 mg.

Absorpsjon

Absorpsjonen av tikagrelor er rask, med en median t_{max} på ca. 1,5 timer. Dannelsen av den viktigste sirkulerende metabolitten AR-C124910XX (også aktiv) fra tikagrelor skjer raskt, med en median t_{max} på ca. 2,5 timer. Etter en peroral enkeltdose av tikagrelor 90 mg i fastende tilstand hos friske individer, er C_{max} 529 ng/ml, og AUC er 3451 ng*t/ml. Metabolittforholdene er 0,28 for C_{max} og 0,42 for AUC. Farmakokinetikken til tikagrelor og AR-C124910XX hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt var generelt lik som i populasjonen for akutt koronarsyndrom. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av PEGASUS-studien var median C_{max} for tikagrelor 391 ng/ml og AUC for tikagrelor 60 mg var 3801 ng * time/ml ved steady-state. C_{max} for tikagrelor 90 mg var 627 ng/ml og AUC var 6255 ng * time/ml ved steady-state.

Den gjennomsnittlige, absolutte biotilgjengeligheten for tikagrelor ble beregnet til 36 %. Inntak av et fettriikt måltid resulterte i en 21 % økning i AUC for tikagrelor og 22 % reduksjon i C_{max} for den aktive metabolitten, men hadde ingen innvirkning på C_{max} for tikagrelor eller AUC for den aktive metabolitten. Disse små endringene anses som minimalt klinisk signifikante. Tikagrelor kan derfor gis med eller uten mat. Både tikagrelor og den aktive metabolitten er P-gp-substrater.

Tikagrelor som knuste tabletter blandet i vann, gitt peroralt eller administrert gjennom en neseseonde inn i magen, har en biotilgjengelighet som er sammenlignbar med hele tabletter med hensyn til AUC og C_{max} for tikagrelor og den aktive metabolitten. Første eksponering (0,5 og 1 time etter dosering) fra knuste tikagrelor-tabletter blandet i vann var høyere sammenlignet med hele tabletter, med en generelt identisk konsentrasjonsprofil deretter (2-48 timer).

Distribusjon

Steady-state-distribusjonsvolumet for tikagrelor er 87,5 l. Tikagrelor og den aktive metabolitten bindes i stor grad til plasmaprotein hos mennesker (> 99,0 %).

Biotransformasjon

CYP3A4 er det viktigste enzymet som metaboliserer tikagrelor. Dannelsen av den aktive metabolitten og dens interaksjon med andre CYP3A-substrater går fra aktivering til hemming.

Den viktigste metabolitten til tikagrelor er AR-C124910XX, som også er aktiv vist ved *in vitro*-binding til blodplate-P2Y₁₂ ADP-reseptoren. Den systemiske eksponeringen for den aktive metabolitten er ca. 30-40 % av den som oppnås for tikagrelor.

Eliminasjon

Tikagrelor elimineres primært via levermetabolisme. Ved administrasjon av radiomerket tikagrelor gjenfinnes gjennomsnittlig ca. 84 % av radioaktiviteten (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Gjenfunnet tikagrelor og den aktive metabolitten i urin var begge under 1 % av dosen. Den primære eliminasjonsveien for den aktive metabolitten er sannsynligvis via gallesekresjon. Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ var ca. 7 timer for tikagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolitten.

Spesielle populasjoner

Eldre

Høyere eksponeringer av tikagrelor (ca. 25 % for både $C_{\max}$ og AUC) og den aktive metabolitten ble observert hos eldre (≥ 75 år) ACS-pasienter sammenlignet med yngre pasienter ved farmakokinetisk populasjonsanalyse. Disse forskjellene anses ikke som klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Begrensede data er tilgjengelig hos barn med sigdcellesykdom (se pkt. 4.2 og 5.1).

I HESTIA 3-studien fikk pasienter i alderen 2 til < 18 år med vekt ≥ 12 til ≤ 24 kg, > 24 til ≤ 48 kg og > 48 kg administrert tikagrelor som pediatriske dispergerbare tabletter på 15 mg ved doser på henholdsvis 15, 30 og 45 mg to ganger daglig. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser varierte gjennomsnittlig AUC fra 1095 ng*time/ml til 1458 ng*time/ml. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ varierte fra 143 ng/ml til 206 ng/ml ved steady state.

Kjønn

Høyere eksponeringer av tikagrelor og den aktive metabolitten ble observert hos kvinner sammenlignet med menn. Forskjellene anses ikke som klinisk signifikante.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering av tikagrelor var ca. 20 % lavere og eksponering av den aktive metabolitten var ca. 17 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Hos pasienter med terminal nyresvikt som fikk hemodialyse, var AUC og $C_{\max}$ av tikagrelor 90 mg administrert på en dialysefri dag 38 % og 51 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. En tilsvarende økning i eksponering ble observert når tikagrelor ble administrert rett før dialyse (henholdsvis 49 % og 61 %). Dette viser at tikagrelor ikke er dialyserbart. Eksponering for den aktive metabolitten økte i mindre grad (AUC 13-14 % og $C_{\max}$ 17-36 %). Effekten av tikagrelor på hemming av blodplateaggregering (IPA) var uavhengig av dialyse hos pasienter med terminal nyresvikt og tilsvarende som hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

$C_{\max}$ og AUC for tikagrelor var henholdsvis 12 % og 23 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med tilsvarende friske pasienter, men IPA-effekten av tikagrelor var tilsvarende mellom de to gruppene. Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Tikagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og det finnes ingen farmakokinetisk informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter som hadde moderat eller alvorlig økning i en eller flere leverfunksjonstester ved baseline, var plasmakonsentrasjonene for tikagrelor tilsvarende eller noe høyere sammenlignet med de som ikke hadde økninger ved baseline. Dosejusteringer er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etnisitet

Pasienter av asiatisk opprinnelse har en gjennomsnittlig 39 % høyere biotilgjengelighet sammenlignet med kaukasiske pasienter. Pasienter som identifiserte seg som svarte, hadde 18 % lavere biotilgjengelighet for tikagrelor sammenlignet med kaukasiske pasienter. I kliniske farmakologiske studier var eksponeringen ($C_{\max}$ og AUC) av tikagrelor hos japanske pasienter ca. 40 % (20 % etter justering for kroppsvekt) høyere enn hos kaukasiske pasienter. Eksponeringen hos pasienter som selv identifiserte seg som spanske eller latinske, var tilsvarende som for kauasiere.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for tikagrelor og dens viktigste metabolitt indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel

og gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Gastrointestinal irritasjon ble observert hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsnivåer (se pkt. 4.8).

Hos hunnrotter ga høye doser med tikagrelor økt forekomst av tumorer i uterus (adenokarsinomer) og en økt forekomst av leveradenomer. Årsaksmekanismen til tumorer i uterus er sannsynligvis hormonell ubalanse som kan lede til tumorer hos rotter. Årsaksmekanismen for leveradenomer er sannsynligvis en gnagerspesifikk enzyminduksjon i leveren. Det anses derfor som lite sannsynlig at kreftfunnene er relevante for mennesker.

Hos rotter ble det sett mindre alvorlige utviklingsanomalier hos avkom hvis moren fikk toksiske doser (sikkerhetsmargin på 5,1). Hos kaniner var det en liten forsinkelse i lever- og skjelettutvikling hos fostre der moren fikk høye, men ikke toksiske doser (sikkerhetsmargin på 4,5).

Studier av rotter og kaniner har vist reproduktiv toksisitet med noe redusert vektøkning hos moren og redusert neonatal levedyktighet og fødselsvekt, med forsinket vekst. Tikagrelor førte til uregelmessige sykluser (for det meste forlengede sykluser) hos hunnrotter, men innvirket ikke på generell fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Farmakokinetiske studier som er utført med radiomerket tikagrelor, har vist at tikagrelor og dens metabolitter utskilles i morsmelk hos rotter (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Kalsiumhydrogenfosfat

Povidon

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstivelsesglykolat type A

Tablettdrasjering

Ticagrelor Teva 60 mg tabletter: opadry rosa

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Talkum (E553b)

Rødt jernoksid (E172)

Ticagrelor Teva 90 mg tabletter: opadry gul

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Talkum (E553b)

Gult jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- OPA/Al/PVC-Al og PVC/PVDC-Al blisterbrett med sol/måne-symboler

Pakningsstørrelser: 10, 30, 60, 100, 120 og 180 tabletter

- OPA/Al/PVC-Al og PVC/PVDC-Al kalenderblisterbrett med sol/månesymboler

Pakningsstørrelser: 14, 56, 168 og 196 tabletter

- OPA/Al/PVC-Al og PVC/PVDC-Al perforert endoseblister med sol/måne-symboler

Pakningsstørrelser: 10x1, 30x1, 60x1, 90x1 og 180x1 tabletter

- OPA/Al/PVC-Al og PVC/PVDC-Al perforert endose-kalenderblister med sol/månesymboler

Pakningsstørrelser: 14x1, 56x1, 168x1 og 196x1 tabletter

- HDPE-flaske med barnesikkert lokk og tørkemiddel

Pakningsstørrelser: 60, 100 og 180 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

60 mg: 22-14631

90 mg: 22-14632

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.12.2023

10. OPPDATERINGSDATO

23.12.2025