1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ticagrelor Sandoz 60 mg, filmomhulde tabletten
Ticagrelor Sandoz 90 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ticagrelor Sandoz 60 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg ticagrelor.

Ticagrelor Sandoz 90 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg ticagrelor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ticagrelor Sandoz 60 mg, filmomhulde tabletten
Ronde, biconvexe, roze tabletten, aan één zijde gemarkeerd met ‘60’ en een effen andere zijde, met een diameter van 8,6 mm ± 5 %.

Ticagrelor Sandoz 90 mg, filmomhulde tabletten
Ronde, biconvexe, gele tabletten, aan één zijde gemarkeerd met ‘90’ en een effen andere zijde, met een diameter van 9,6 mm ± 5 %.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ticagrelor Sandoz, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA), is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met
- een acuut coronair syndroom (ACS) of
- een doorgemaakt myocardinfarct (MI) in de voorgeschiedenis en een hoog risico op het ontwikkelen van een atherotrombotisch voorval (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Acuut coronair syndroom
De behandeling met Ticagrelor Sandoz dient gestart te worden met een eenmalige oplaaddosis van 180 mg (twee tabletten van 90 mg) en daarna te worden voortgezet met 90 mg, tweemaal daags. Bij patiënten met ACS wordt geadviseerd om de behandeling met Ticagrelor Sandoz 90 mg 12 maanden voort te zetten, tenzij een onderbreking van de therapie klinisch is geïndiceerd

(zie rubriek 5.1).

Stoppen met ASA kan na 3 maanden worden overwogen bij patiënten met ACS die een percutane coronaire interventie (PCI) hebben ondergaan en een verhoogd risico op bloedingen hebben. In dat geval moet ticagrelor als enkelvoudige plaatjesaggregatieremmende behandeling gedurende 9 maanden worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Myocardinfarct in de voorgeschiedenis
Voor patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, ten minste 1 jaar geleden, en een hoog risico op een atherotrombotisch voorval (zie rubriek 5.1) is de aanbevolen dosering voor de voortgezette behandeling tweemaal daags 60 mg. De behandeling kan bij ACS-patiënten met een hoog risico op een atherotrombotisch voorval, zonder onderbrekingen worden gestart, direct volgend op de initiële behandeling van een jaar met Ticagrelor Sandoz 90 mg of een andere adenosinedifosfaat (ADP)- receptorblokker. De behandeling mag ook worden gestart tot 2 jaar na het doorgemaakte myocardinfarct, of binnen 1 jaar nadat is gestopt is met een eerdere behandeling met een ADP-receptorblokker. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van ticagrelor wanneer de voortgezette behandeling langer duurt dan 3 jaar.

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

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

Bijzondere patiëntengroepen
Ouderen
Er is geen aangepaste dosering nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie
Er is geen aangepaste dosering nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2)

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

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

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.
Ticagrelor kan worden ingenomen met of zonder voedsel. Voor patiënten die de tablet(ten) niet in zijn (hun) geheel kunnen doorslikken, kunnen de tabletten verpulverd worden tot een

fijn poeder. Dit poeder kan gemengd worden met een half glas water en moet direct worden opgedronken. Het glas moet gespoeld worden met nog een half glas water en de inhoud moet ook worden opgedronken. Het mengsel kan ook worden toegediend via een nasogastrische sonde (CH8 of groter). Het is belangrijk om de nasogastrische sonde na toediening van het mengsel door te spoelen met water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.8).
- Actieve pathologische bloedingen.
- Voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen (zie rubriek 4.8).
- Ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).
- Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met sterke CYP3A4 remmers (zoals bijv. ketoconazol, claritromycine, nefazodon, ritonavir en atazanavir). Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een aanmerkelijk verhoogde blootstelling aan ticagrelor (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

In twee gerandomiseerde gecontroleerde studies (TICO en TWILIGHT) bij patiënten met ACS die een PCI-procedure met een geneesmiddelafgevende stent hebben ondergaan, is aangetoond dat stopzetting van ASA na drie maanden dubbele plaatjesaggregatieremmende behandeling met ticagrelor en ASA (DAPT, dual antiplatelet therapy) en voortzetting van de behandeling met ticagrelor als enkelvoudige plaatjesaggregatieremmende behandeling (SAPT, single antiplatelet therapy) gedurende respectievelijk 9 en 12 maanden, het risico op bloedingen verlaagt zonder waargenomen toename van het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) in vergelijking met het voortzetten van dubbele plaatjesaggregatieremmende behandeling (DAPT). De beslissing om ASA na 3 maanden te stoppen en de behandeling met ticagrelor als enkelvoudige plaatjesaggregatieremmende behandeling gedurende 9 maanden voort te zetten bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, moet gebaseerd zijn op klinisch oordeel, waarbij het risico op bloedingen versus het risico op trombotische voorvallen wordt overwogen (zie rubriek 4.2).

Bij gezonde vrijwilligers nam het plaatjesremmend effect van ticagrelor niet af door plaatjestransfusie en een klinisch voordeel hiervan is onwaarschijnlijk bij patiënten met bloedingen. Aangezien gelijktijdige toediening van ticagrelor met desmopressine de

(gestandaardiseerde) bloedingstijd niet deed afnemen, is het onwaarschijnlijk dat desmopressine effectief is bij de behandeling van klinische bloedingen (zie rubriek 4.5).

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

Chirurgie
Patiënten dienen te worden geïnstrueerd dat zij (tand-)artsen informeren dat zij ticagrelor gebruiken, voordat enige chirurgische ingreep wordt ingeroosterd of voordat een nieuw geneesmiddel wordt gebruikt.

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

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

In de PEGASUS studie werden geen patiënten ingesloten met een voorgeschiedenis van MI en een doorgemaakte ischemische beroerte. Daarom wordt een behandeling langer dan een jaar voor deze patiënten afgeraden.

Verminderde leverfunctie
Het gebruik van ticagrelor is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.3). De ervaring met ticagrelor bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie is beperkt, daarom wordt de nodige voorzichtigheid geadviseerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met een verhoogd risico op bradycardie
Holter ECG controle heeft een verhoogde frequentie laten zien van voornamelijk asymptomatische ventriculaire pauzes tijdens behandeling met ticagrelor in vergelijking met clopidogrel. Patiënten met een verhoogd risico op bradycardie (bijvoorbeeld patiënten zonder pacemaker met sick sinus syndroom, 2e of 3e graad AV-block of bradycardie gerelateerde syncope) zijn uitgesloten van de hoofdstudies naar de veiligheid en werkzaamheid van ticagrelor. Om deze reden is er beperkte klinische ervaring opgedaan bij deze patiënten en dient voorzichtigheid in acht genomen te worden (zie rubriek 5.1).

Bovendien dient ticagrelor met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken. Tijdens de PLATO studie zijn echter geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdig gebruik met middelen die bradycardie veroorzaken (bijvoorbeeld 96% bètablokkers, 33% calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil, en 4% digoxine) (zie rubriek 4.5).

Tijdens de Holter substudie in PLATO, werden gedurende de acute fase van het acuut coronair syndroom (ACS) vaker ventriculaire pauzes ≥ 3 seconden waargenomen bij ticagrelor-patiënten dan bij clopidogrel-patiënten. De toename van deze ventriculaire pauzes met

ticagrelor was groter bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) dan bij de gehele studiepopulatie tijdens de acute fase van ACS, met de uitzondering van 1 maand met ticagrelor of in vergelijking met clopidogrel. Er werden in deze patiëntenpopulatie geen ongewenste klinische gevolgen waargenomen van deze onbalans (inclusief syncope of het inbrengen van een pacemaker) (zie rubriek 5.1).

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

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

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

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

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

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

Verstoring van bloedplaatjesfunctietests voor het diagnosticeren van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT)
Bij de test voor heparine-geïnduceerde bloedplaatjesactivatie, de HIPA-test, die gebruikt wordt om HIT te diagnosticeren, zorgen antilichamen tegen het heparine-plaatjesfactor 4-complex in patiëntserum in de aanwezigheid van heparine voor activering van bloedplaatjes

van gezonde donoren. Valsnegatieve resultaten zijn gemeld in een bloedplaatjesfunctietest (inclusief, maar mogelijk niet beperkt tot, de HIPA-test) voor HIT bij patiënten die ticagrelor hebben gekregen. Dit is gerelateerd aan remming van de P2Y12-receptor op de bloedplaatjes van de gezonde donor in de test door ticagrelor in serum/plasma van de patiënt. Informatie over gelijktijdige behandeling met ticagrelor is vereist voor interpretatie van HIT-bloedplaatjesfunctietests. Bij patiënten die HIT hebben ontwikkeld, dienen de voordelen en risico's van voortgezette behandeling met ticagrelor te worden beoordeeld, waarbij zowel de protrombotische toestand van HIT in overweging wordt genomen alsook het verhoogde risico op bloeding bij gelijktijdige behandeling met een anticoagulans en ticagrelor.

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

Vroegtijdige beëindiging
Vroegtijdige beëindiging van iedere plaatjesaggregatieremmende behandeling, waaronder Ticagrelor Sandoz, kan resulteren in een verhoogd risico op cardiovasculaire (CV) dood, MI of beroerte als gevolg van de onderliggende ziekte. Daarom dient vroegtijdige beëindiging van de behandeling vermeden te worden.

Ticagrelor Sandoz bevat natrium
Ticagrelor bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effecten van geneesmiddelen en andere producten op ticagrelor

CYP3A4 remmers

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

voor de meeste patiënten.

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

Ciclosporine (P-gp en CYP3A4 remmer)
Gelijktijdige toediening van ciclosporine (600 mg) en ticagrelor verhoogde de Cmax en AUC van ticagrelor met respectievelijk een 2,3-voud en 2,8-voud. In aanwezigheid van ciclosporine nam de AUC van de actieve metaboliet 32% toe, de Cmax nam 15% af.

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

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

Een vertraagde en lagere blootstelling aan orale P2Y12-remmers, waaronder ticagrelor en zijn actieve metaboliet, werd waargenomen bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) behandeld met morfine (35% verlaging van de blootstelling aan ticagrelor). Deze interactie kan gerelateerd zijn aan een verminderde gastro-intestinale motiliteit en van toepassing zijn op andere opioïden. Men weet niet of dit klinische relevant is, maar gegevens wijzen erop dat ticagrelor minder doeltreffend zou kunnen zijn bij patiënten die gelijktijdig ticagrelor en morfine toegediend krijgen. Voor patiënten met ACS die niet zonder morfine kunnen en voor wie een snelle P2Y12-inhibitie van cruciaal belang is, kan het gebruik van een P2SY12-remmer toegediend langs parenterale weg worden overwogen.

Het effect van ticagrelor op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4

- *Simvastatine* - Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en simvastatine werd een verhoging van 81% en 56% waargenomen, voor respectievelijk de Cmax en AUC van simvastatine. Met betrekking tot simvastatinezuur werden verhogingen van 64% (Cmax) en 52% (AUC) waargenomen, met enkele individuele gevallen waar twee- tot drievoudige toenames werden waargenomen. Gebruik van ticagrelor in combinatie met simvastatine doseringen hoger dan 40 mg per dag, kunnen bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en dit risico moet worden afgewogen tegen de potentiële voordelen. Er is geen effect waargenomen van simvastatine op de ticagrelor plasmaspiegels. Ticagrelor heeft mogelijk een vergelijkbaar effect op lovastatine. Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met doseringen groter dan 40 mg

simvastatine of lovastatine wordt afgeraden

- *Atorvastatine* - Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met atorvastatine deed de Cmax en AUC van atorvastatinezuur toenemen met respectievelijk 23% en 36%. Vergelijkbare toenames werden waargenomen voor alle atorvastatinezuurmetabolieten. Deze toenames worden klinisch niet significant beschouwd.
- Een vergelijkbaar effect op andere statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 kan niet worden uitgesloten. Een groot gedeelte van de patiënten die tijdens de PLATO studie ticagrelor ontving, gebruikte ook statines, zonder aanleiding tot bezorgdheid ten aanzien van de statine veiligheid bij 93% van het PLATO cohort.

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

P-gp-substraten (inclusief digoxine en ciclosporine)
Gelijktijdige toediening met ticagrelor deed de Cmax en AUC van digoxine toenemen met respectievelijk 75% en 28%. De gemiddelde digoxinespiegels namen ongeveer 30% toe bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor, in enkele individuele gevallen werd een maximale toename van een factor 2 waargenomen. De Cmax en AUC van ticagrelor en de actieve metaboliet werden niet beïnvloed door de aanwezigheid van digoxine. Het wordt daarom aanbevolen om de benodigde klinische en/of laboratoriumcontrole uit te voeren bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een smalle, P-gp afhankelijke therapeutische bandbreedte zoals digoxine.

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

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

Rosuvastatine (BRCP-substraat)
Van ticagrelor is aangetoond dat het de concentraties rosuvastatine verhoogt, wat kan resulteren in een verhoogd risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse. Er moet een afweging worden gemaakt tussen de voordelen van preventie van ernstige ongunstige cardiovasculaire voorvallen door het gebruik van rosuvastatine en de risico's bij verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine.

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

Geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken
Gezien de waarnemingen van vooral asymptomatische ventriculaire pauzes en bradycardie, dient ticagrelor met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken (zie rubriek 4.4). Tijdens de PLATO studie zijn echter geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die

bradycardie veroorzaken (bijvoorbeeld 96% bètablokkers, 33% calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil en 4% digoxine).

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

Gelijktijdig gebruik van ticagrelor en heparine, enoxaparine of desmopressine heeft geen invloed op geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en geactiveerde coagulatietijd (ACT) bepalingen of factor Xa bepalingen. Echter, als gevolg van eventuele farmacodynamische interacties moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en geneesmiddelen die ingrijpen op de hemostase.

Gezien de meldingen van afwijkende huidbloedingen bij SSRIs (zoals paroxetine, sertraline en citalopram), is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van SSRIs met ticagrelor, aangezien het risico op bloedingen mogelijk wordt verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Vruchtbare vrouwen dienen doeltreffende anticonceptiemaatregelen te nemen om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met ticagrelor.

Zwangerschap
Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van ticagrelor door zwangere vrouwen. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het gebruik van ticagrelor tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.

Borstvoeding
Farmacodynamische/toxicologische studies met dieren hebben aangetoond dat zowel ticagrelor als de actieve metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Een mogelijk risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er zal besloten moeten worden om dan wel te stoppen met het geven van borstvoeding, dan wel om de behandeling met ticagrelor te stoppen/niet te starten. Hierbij dient het voordeel van borstvoeding voor het kind te worden afgewogen tegen het belang van voortzetten van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Bij dieren, heeft ticagrelor geen invloed op de vruchtbaarheid van zowel mannen als vrouwen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Het veiligheidsprofiel van ticagrelor is onderzocht in twee grote fase 3 eindpuntstudies (PLATO en PEGASUS) waarin meer dan 39000 patiënten werden ingesloten (zie rubriek 5.1).

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

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

De bijwerkingen worden weergegeven op basis van MedDRA systeem orgaan klasse (SOK). Binnen iedere SOK worden de bijwerkingen gerangschikt op basis van frequentie en weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 – Bijwerkingen gerangschikt naar frequentie en Systeem Orgaan Klasse (SOK).

SOK	Zeer vaak	Vaak	Soms	Onbekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Tumorbloedingen[a]	
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Bloedaandoening bloedingen[b]			Trombotische trombocyto-penische purpura[c]
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid inclusief angio-oedeem[c]	
Voedings en stofwisselings-stoornissen	Hyperurikemie[d]	Jicht / artritis		
Psychische stoornissen			Verwardheid	
Zenuwstelsel aandoeningen		Duizeligheid, Syncope, Hoofdpijn	Intracraniale bloeding[m]	
Oogaandoeningen			Oogbloeding[e]	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo	Oorbloeding	

Hartaandoeningen				Bradyaritmie, AV-blok[c]
Bloedvataandoeningen		Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	Ademhalings-systeem bloedingen[f]		
Maagdarmstelsel -aandoeningen		Gastro-intestinale bloeding[g], Diarree, Misselijkheid, Dyspepsie, Obstipatie	Retroperitoneale bloeding	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Dermale of onderhuidse bloeding[h], Uitslag, Jeuk		
Skeletspierletsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierbloedingen[i]	
Nier en urineweg-aandoeningen		Urinewegbloedingen[j]		
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen			Voortplantingsstelsel bloedingen[k]	
Onderzoeken		Verhoogd creatinine in bloed[d]		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties		Postprocedurele bloeding, Traumabloeding[l]		

[a] e.g. bloeding van blaaskanker, maagkanker, darmkanker
[b] e.g. verhoogde neiging tot kneuzen, spontane hematomen, haemorrhagische diathesis
[c] Geïdentificeerd tijdens post-marketing ervaring
[d] Frequenties afgeleid uit lab waarnemingen (Urinezuur verhogingen tot > boven limiet van normaal ten opzichte van de baseline er onder of binnen het referentiebereik. Creatinine verhogingen > 50% ten opzichte van baseline). en niet de onbewerkte frequentie van bijwerkingenrapportage.
[e] e.g. conjunctivale, retina, intraoculaire bloeding
[f] e.g. epistaxis, hemoptoë
[g] e.g. gingivale bloeding, rectale bloeding, maagulcer bloeding
[h] e.g. ecchymosis, huidbloeding, petechiae
[i] e.g. hemartrose, hematomen
[j] e.g. hematurie, cyste bloeding
[k] e.g. vaginaal bloedverlies, hematospermie, postmenopauzaal bloedverlies
[l] e.g. kneuzing, trauma hematomen, trauma bloeding
[m] i.e. spontane, procedurele of traumatische intracraniale bloeding

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingen
PLATO resultaten m.b.t. bloedingen

In tabel 2 wordt het totaal overzicht van het aantal bloedingen, waargenomen tijdens de PLATO studie weergegeven.

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

	Ticagrelor 90 mg tweemaal daags N=9235	**Clopidogrel N=9186**	***p*-waarde***
PLATO Total Major	11,6	11,2	0,4336
PLATO Major Fatal/Life-Threatening	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO Major	4,5	3,8	0,0264
Non-Procedural PLATO Major	3,1	2,3	0,0058
PLATO Total Major + Minor	16,1	14,6	0,0084
Non-Procedural PLATO Major + Minor	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defined Major	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defined Major + Minor	11,4	10,9	0,3272

Bloedingscategorie definities:
Major Fatal/Life-threatening Bleed: Klinisch waargenomen met >50 g/L afname van het hemoglobine of ≥ 4 eenheden rode bloedcellen transfusie gegeven; of fataal; of intracraniaal; of intrapericardiaal met harttamponade; of met hypovolemische shock of ernstige hypotensie waarbij toediening van vasopressoren of chirurgie noodzakelijk is.
Major Other: Klinisch waargenomen met 30-50 g/L afname van het hemoglobine of 2-3 eenheden rode bloedcellen transfusie gegeven of ernstig invaliderend.
Minor Bleed: Vereist medische interventie om de bloeding te stoppen of te behandelen.
TIMI Major Bleed: Klinisch waargenomen met > 50 g/L afname van het hemoglobine of intracraniale bloeding.
TIMI Minor Bleed: Klinisch waargenomen met 30-50 g/L afname van het hemoglobine. * p-waarde berekend uitgaande van Cox proportional hazards model met de behandelgroep als de enige verklarende variabele.

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

Leeftijd, geslacht, gewicht, ras, geografische oorsprong, gelijktijdig optredende factoren, bijkomende therapieën en medische voorgeschiedenis (inclusief een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval) werden onderzocht. Geen van deze parameters had een voorspellende waarde voor het totale aantal, of het aantal ‘Non-Procedural PLATO Major’ bloedingen. Er werd geen uitgesproken risicogroep vastgesteld voor enige subcategorie bloedingen.

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

Niet-CABG-gerelateerde en niet-procedure gerelateerde bloedingen: Er werd geen verschil waargenomen tussen ticagrelor en clopidogrel qua aantal niet-CABG gerelateerde PLATO-gedefinieerde 'Major Fatal/Life-Threatening' bloedingen. Echter, PLATO-gedefinieerde 'Total Major', 'TIMI Major' en 'TIMI Major + Minor' bloedingen werden vaker waargenomen bij ticagrelor. Wanneer procedure gerelateerde bloedingen buiten beschouwing worden gelaten, werden voor Brilique meer bloedingen waargenomen dan voor clopidogrel (zie Tabel 2). De behandeling met Brilique werd vaker gestaakt (2.9%) als gevolg van een niet-procedure gerelateerde bloeding dan de behandeling met clopidogrel (1.2%; p< 0,001).

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

PEGASUS resultaten m.b.t. bloedingen
In tabel 3 wordt het totaal overzicht van het aantal bloedingen, waargenomen tijdens de PEGASUS studie weergegeven.

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

	Ticagrelor 60 mg tweemaal daags + ASA N=6958		**Alleen ASA N=6996**	
Eindpunten op veiligheid	**KM%**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**KM%**	***p*-waarde**
TIMI gedefinieerde bloedingscategorieën				
TIMI Major	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Other TIMI Major	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Major or Minor	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Major or Minor or Requiring medical attention	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO gedefinieerde bloedingscategorieën				
PLATO Major	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Life-threatening	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Other PLATO Major	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001

PLATO Major or Minor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

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

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

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

Het bloedingprofiel van ticagrelor 60 mg was consistent over meerdere vooraf-gedefinieerde subgroepen (bijvoorbeeld per leeftijd, geslacht, gewicht, ras, geografische regio, gelijktijdige aandoeningen, gelijktijdige therapie en medische geschiedenis) voor TIMI Major, TIMI Major or Minor en PLATO Major bloedingen.

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

Dyspneu
Dyspneu, kortademigheid, is gemeld door patiënten die werden behandeld met Brilique.

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

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

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

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

Onderzoeken
Verhoogd urinezuur: Tijdens de PLATO studie werd bij 22% van de patiënten in de ticagrelor groep een verhoogd urinezuurgehalte aangetoond in het serum, versus 13% van de patiënten in de clopidogrelgroep. De overeenkomstige percentages tijdens de PEGASUS studie waren 9,1%, 8,8% en 5,5% voor respectievelijk ticagrelor 90 mg, ticagrelor 60 mg en placebo. Het gemiddelde serum urinezuurgehalte nam toe met circa 15 % bij ticagrelor, versus circa 7,5% bij clopidogrel. Na het staken van de behandeling nam deze verhoging af tot circa 7% bij ticagrelor, echter bij clopidogrel werd geen afname waargenomen. Tijdens de PEGASUS studie werd een reversibele toename van het gemiddelde urinezuurgehalte in het serum gevonden van 6,3% en 5,6% voor respectievelijk ticagrelor 90 mg en ticagrelor 60 mg versus een afname van 1,5% in de placebogroep. Tijdens de PLATO studie was de frequentie van de bijwerking jicht 0,2% voor ticagrelor versus 0,1% voor clopidogrel. De overeenkomstige percentages voor jicht tijdens de PEGASUS studie waren 1,6%, 1,5% en 1,1% voor respectievelijk ticagrelor 90 mg, ticagrelor 60 mg en placebo.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

Er is gedocumenteerd dat ticagrelor de volgende adenosine-geïnduceerde effecten vergroot bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met ACS: vasodilatatie (gemeten als verhoging van de coronaire doorbloeding in gezonde proefpersonen en patiënten met ACS; hoofdpijn), remming van de plaatjesfunctie (in menselijk bloed in vitro) en dyspnoe. Echter, een verband tussen de waargenomen adenosine-stijgingen en de klinische resultaten (bijvoorbeeld: morbiditeit-mortaliteit) is niet duidelijk opgehelderd.

Farmacodynamische effecten
Intredende werking (Onset of action)
Bij patiënten met een stabiele aandoening aan de kransslagader die acetylsalicylzuur gebruiken, laat ticagrelor een snel intredende werking van het farmacologische effect zien. De gemiddelde remming van plaatjesaggregatie (IPA) is circa 41%, een half uur na een ladingsdosis van 180 mg. Het maximale IPA effect van 89 %, wordt 2 tot 4 uur na de dosis

bereikt en duurt 2-8 uur. Bij 90% van de patiënten werd twee uur na toediening een gemiddelde plaatjesaggregatieremming gerealiseerd van meer dan 70%.

Uittredende werking (Offset of action)
Wanneer de patiënt een CABG procedure moet ondergaan en de therapie korter dan 96 uur voor de ingreep is gestopt, dan is het risico op bloedingen hoger bij ticagrelor dan bij clopidogrel.

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

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

- De PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes] studie, een vergelijking van ticagrelor met clopidogrel, beide gegeven met ASA en andere standaard therapieën.
- De PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients] studie, een vergelijking van ticagrelor in combinatie met ASA met alleen ASA therapie.

PLATO studie (Acuut Coronair Syndroom)

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

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

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

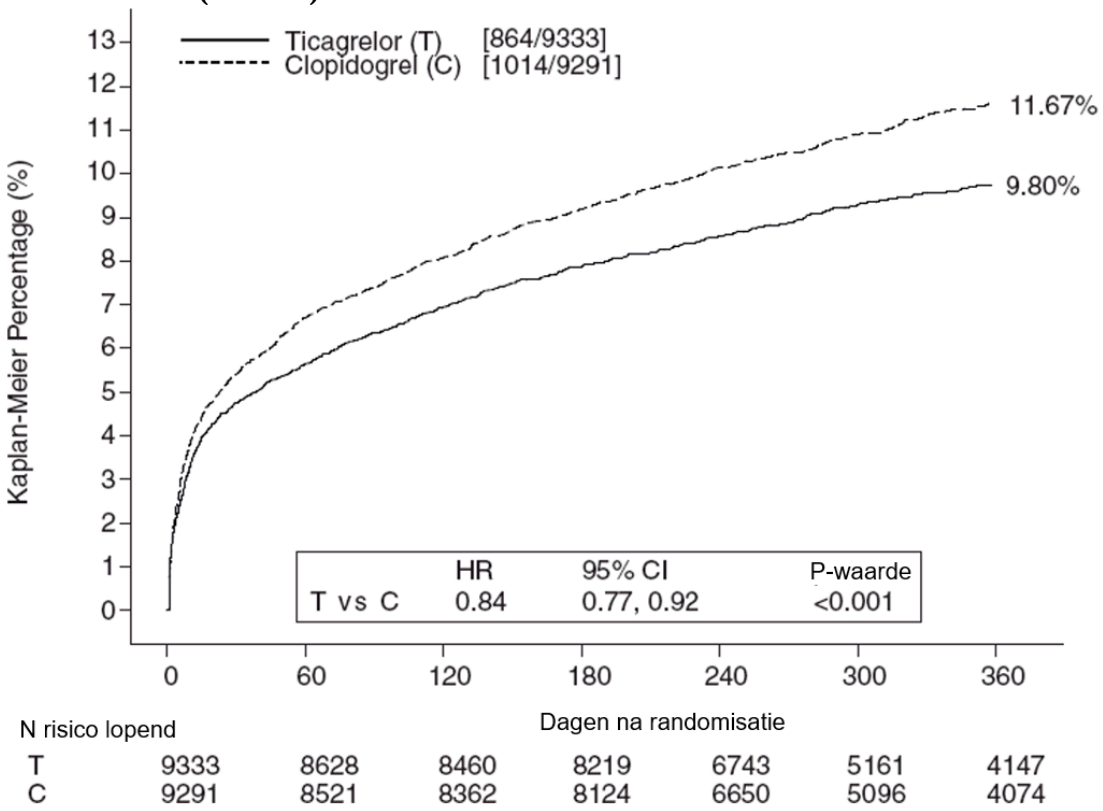
Het voordeel van een behandeling met ticagrelor ten opzichte van een behandeling met clopidogrel blijkt consistent te zijn binnen meerdere subgroepen van patiënten, zoals:

gewicht, geslacht, medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus, transiënte ischemische aanval, beroerte of revascularisatie, bijkomende andere therapieën zoals: heparinen, GpIIb/IIIa remmers en protonpompremmers (zie rubriek 4.5), uiteindelijke diagnose van het index voorval (STEMI, NSTEMI of UA) en vooropgesteld behandelplan tijdens de randomisatie (invasief of medicamenteus).

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

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

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



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

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

	Ticagrelor 90 mg tweemaal daags (% patiënten met voorval) N=9333	**Clopidogrel 75 mg eenmaal daags (% patiënten met voorval) N=9291**	**ARR[a] (%/jr)**	**RRR[a] (%) (95% CI)**	***p*-waarde**
CV overlijden, MI (excl. asymptomatisch MI) of beroerte	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasieve intentie	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medische intentie	11,3	13,2	2.3	15 (0,3, 27)	0,0444[d]
CV overlijden	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (excl. asymptomatisch MI)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Beroerte	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Overlijden ongeacht oorzaak, MI (excl. asymptomatisch MI) of beroerte	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
CV overlijden, totaal MI, beroerte, SRI, RI, TIA of overige ATE[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Overlijden ongeacht oorzaak	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003[d]
Stenttrombose (onbetwistbaar)	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123[d]

[a]ARR = Absolute Risicoreductie; RRR = relatieve risicoreductie = (1-Hazard ratio) x 100 %. Negatieve RRR waarden geven een relatieve risicotoename weer.
[b]Exclusief asymptomatisch MI.
[c]SRI = Serious Recurrent Ischaemia; RI = Recurrent Ischaemia; TIA = Transient Ischaemic Attack; ATE = Arterial Thrombotic Event.
Totaal MI is inclusief stil MI, met datum van voorval = datum van ontdekking.
[d]Nominale significantiewaarde; alle andere waarden zijn formeel significant door vooraf gedefinieerde hiërarchische tests.

PLATO genetische substudie
Genotypering van CYP2C19 en ABCB1 bij 10285 PLATO patiënten leverde verbanden tussen gentypegroepen en de uitkomsten van de PLATO studie. De superioriteit van ticagrelor boven clopidogrel, ten aanzien van het verminderen van ernstige cardiovasculaire voorvallen werd niet significant beïnvloed door het gentype CYP2C19 of ABCB1. In overeenstemming met de gehele PLATO studie, verschilde ook het aantal ‘PLATO Major’ bloedingen’ niet tussen ticagrelor en clopidogrel, ongeacht het gentype: CYP2C19 of ABCB1. ‘Non-CABG PLATO Major’ bloedingen kwamen vaker voor bij ticagrelor vergeleken met clopidogrel bij patiënten met gedeeltelijk functieverlies van één of meerdere CYP2C19 allelen, maar de incidentie was vergelijkbaar bij patiënten zonder verminderde functie van allelen.

Samengestelde parameter werkzaamheid en veiligheid
Resultaten op basis van de gecombineerde, samengestelde parameter voor werkzaamheid en

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

Klinische veiligheid

Holter substudie:
Om het voorkomen van ventriculaire pauzes en andere aritmische episoden te bestuderen tijdens PLATO, werd van bijna 3000 patiënten een Holter-registratie gemaakt. Bij circa 2000 patiënten werd een opname gemaakt in de acute fase van het acuut coronair syndroom en een maand later. De voornaamste aandacht ging uit naar het optreden van ventriculaire pauzes ≥ 3 seconden. Er werden meer ventriculaire pauzes geregistreerd in de acute fase bij patiënten die werden behandeld met ticagrelor (6,0%) dan bij patiënten die werden behandeld met clopidogrel (3,5%). Een maand later waren de percentages 2,2% en 1,6% voor respectievelijk ticagrelor en clopidogrel (zie rubriek 4.4). De toename van ventriculaire pauzes tijdens de acute fase van ACS was uitgesprokener bij ticagrelor patiënten met een voorgeschiedenis van chronisch hartfalen (CHF) (9,2% versus 5,4% bij patiënten zonder CHF geschiedenis), bij clopidogrel was dit 4,0% van de patiënten met een geschiedenis van CHF versus 3,6% zonder CHF geschiedenis. Dit verschil werd niet waargenomen na 1 maand (2,0% versus 2,1% voor ticagrelor met en zonder geschiedenis van CHF, respectievelijk en 3,8% versus 1,4% voor clopidogrel). Er werden geen klinisch relevante consequenties van dit verschil waargenomen in deze patiëntengroep (inclusief het inbrengen van een pacemaker).

PEGASUS studie (voorgeschiedenis van myocardinfarct)

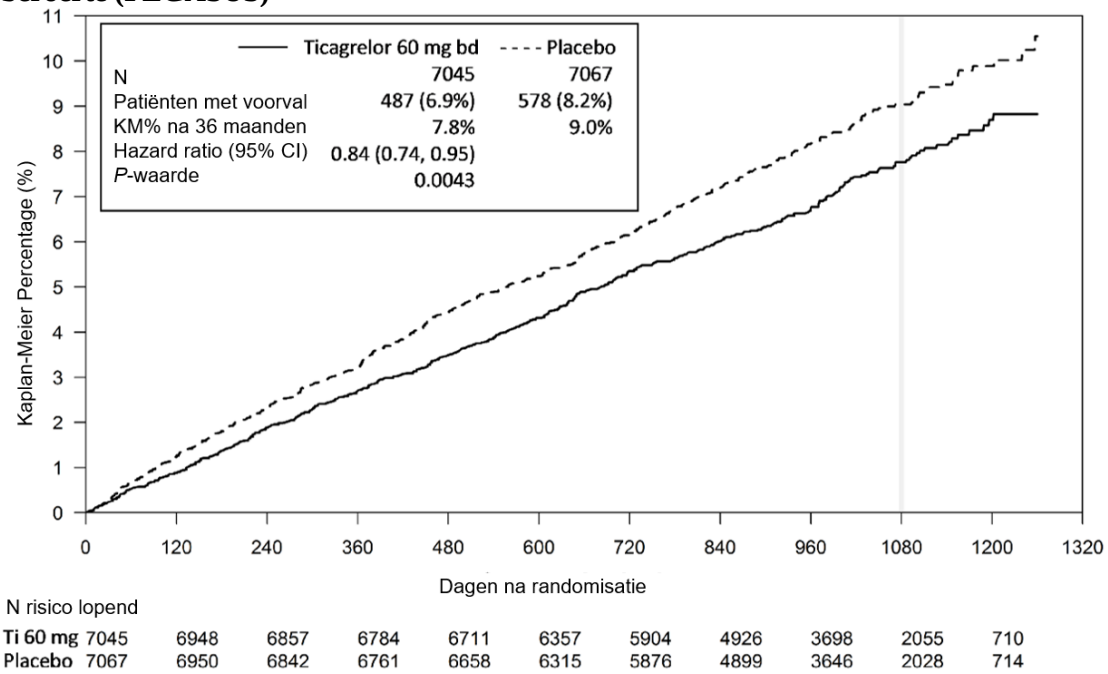
De PEGASUS TIMI-54 studie was een internationale multicenter studie met 21.162 patiënten, eventgedreven, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, met parallelle groepen, om de preventie van atherotrombotische voorvallen met ticagrelor, gegeven als twee doseringen (90 mg tweemaal daags dan wel 60 mg tweemaal daags) in combinatie met een lage dosis ASA (75-150 mg), ten opzichte van een therapie met alleen ASA bij patiënten met een voorgeschiedenis van MI en additionele risicofactoren voor atherotrombose te onderzoeken.

Patiënten mochten deelnemen wanneer zij ouder waren dan 50 jaar, een voorgeschiedenis hadden van MI (1 tot 3 jaar voorafgaand aan de randomisatie) en wanneer zij tenminste een van de volgende risicofactoren hadden voor atherotrombose: leeftijd ≥65 jaar, diabetes mellitus waarvoor medicatie nodig was, een tweede doorgemaakt MI, aanwijzingen voor meervatslijden of een chronische non-end-stage nierstoornis.

Patiënten mochten niet deelnemen indien er een voornemen was om gebruik te gaan maken van een P2Y12 receptor antagonist, dipyridamol, cilostazol of anticoagulant therapie gedurende de studie periode; indien zij een bloedingstoornis hadden of een voorgeschiedenis van ischemische beroerte of intracraniale bloeding, een centraal zenuwstelsel tumor of een intracraniale vasculaire afwijking; indien zij een gastro-intestinale bloeding hadden gehad in de afgelopen 6 maanden of een ingrijpende chirurgische ingreep hadden ondergaan in de afgelopen 30 dagen.

Klinische werkzaamheid

Figuur 2 – Analyse van primaire klinische samengesteld eindpunt van CV sterfte, MI en beroerte (PEGASUS)



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

	Ticagrelor 60 mg tweemaal daags +ASA N = 7045			**Alleen ASA N = 7067**		***p*-waarde**
Karakteristiek	**Patiënten met voorvallen**	**KM %**	**HR (95% CI)**	**Patiënten met voorvallen**	**KM %**	
Primair eindpunt						
Composiet van CV overlijden/MI/ Beroerte	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8.2%)	9,0%	0,0043 (s)
CV overlijden	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Beroerte	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Secundair eindpunt						
CV overlijden	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-

Overlijden ongeacht oorzaak	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Hazard ratio en p-waarden zijn afzonderlijk berekend for ticagrelor vs. alleen ASA therapie uit Cox proportional hazards model met behandelgroep als de enige verklarende variabele.
KM percentage berekend na 36 maanden.
NB: De aantallen van de eerste voorvallen voor de componenten CV sterfte, MI en beroerte zijn de daadwerkelijke aantallen van de eerste voorvallen voor elke component en vormen samen niet het totale aantal voorvallen in het samengestelde eindpunt.
(s) betekent statistische significantie
CI = betrouwbaarheidsinterval; CV= Cardiovasculair; HR= Hazard ratio; KM= Kaplan-Meier; MI= Myocardinfarct; N = aantal patiënten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van ticagrelor werd geschat op 36 %. De inname van een vetrijke maaltijd, had geen effect op de Cmax van ticagrelor of op de AUC van de actieve metaboliet, echter dit resulteerde wel in een toename van 21% in de AUC van ticagrelor en een afname van 22% in de Cmax van de actieve metaboliet. Deze kleine veranderingen worden niet klinisch significant geacht en ticagrelor mag worden ingenomen met of zonder voedsel. Zowel ticagrelor als de actieve metaboliet zijn P-gp substraten.

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

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

Biotransformatie
Ticagrelor wordt voornamelijk door het CYP3A4 enzymsysteem gemetaboliseerd en omgezet in de actieve metaboliet. De interacties die ticagrelor en de actieve metaboliet aangaat met andere substraten van CYP3A variëren van activatie tot remming.

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

waarde van ticagrelor.

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

Bijzondere patiëntenpopulaties

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

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

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

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

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

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

Verminderde leverfunctie
De Cmax en AUC van ticagrelor is respectievelijk 12% en 23% groter bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie ten opzichte van vergelijkbare gezonde patiënten, echter het

plaatjesremmende effect van ticagrelor was vergelijkbaar in de twee groepen. Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Ticagrelor is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar over patiënten met een matige leverfunctiestoornis Bij patiënten die een matige tot ernstige verhoging hadden in een of meerdere leverfunctietests bij baseline, waren ticagrelor plasmaconcentraties vergelijkbaar of licht verhoogd ten opzichte van patiënten zonder baseline verhogingen. Een aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Etniciteit
Bij patiënten van Aziatische afkomst is de gemiddelde biologische beschikbaarheid van ticagrelor 39% groter dan bij blanke patiënten. Patiënten die verklaarden van het Afro-Amerikaanse ras te zijn, vertoonden een 18% lagere biologische beschikbaarheid van ticagrelor, ten opzichte van blanke patiënten. In klinische farmacologische studies werd bij Japanse patiënten een biologische beschikbaarheid (Cmax en AUC) van ticagrelor waargenomen die circa 40% hoger (20% na het corrigeren voor lichaamsgewicht) was dan bij blanken. De biologische beschikbaarheid bij patiënten die verklaarden hispanic of latino te zijn was vergelijkbaar met dat bij blanke patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over ticagrelor en de voornaamste metaboliet laten geen onaanvaardbaar risico zien op bijwerkingen bij mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit (enkele dosis en herhaalde dosering) en genotoxiciteit.

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

Bij vrouwtjesratten werd na een hoge dosering ticagrelor een verhoogde incidentie van uterustumoren (adenocarcinomen) waargenomen, evenals een verhoogde incidentie van hepatische adenomen. Het mechanisme voor uterus tumoren is waarschijnlijk hormonale onbalans, hetgeen bij ratten tumoren kan veroorzaken. Het mechanisme voor hepatische adenomen is waarschijnlijk een knaagdierspecifieke enzym inductie in de lever. Deze carcinogene bevindingen zijn daarom waarschijnlijk niet relevant voor de mens.

Bij ratten werden kleine afwijkingen in de ontwikkeling gevonden bij toxische dosering van de moeder (veiligheidsmarge van 5,1). Er werd een lichte vertraging waargenomen in de ontwikkeling van de lever en van het skelet bij foetussen van hoog gedoseerde konijnen, zonder signalen van maternale toxiciteit (veiligheidsmarge 4,5).

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Mannitol (E421)
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Maïszetmeel
Maïszetmeel, gepregelatineerd
Talk (E553b)
Natriumstearylfumaraat

Ticagrelor Sandoz 60 mg
Tabletomhulling
Polyvinylalcohol (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxde (E172)

Ticagrelor Sandoz 90 mg
Tabletomhulling
Polyvinylalcohol (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ticagrelor Sandoz 60 mg
- Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen) in kartonnen doos van 10, 14, 20, 56, 60, 100 en 168 tabletten.
- Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC kalender blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen) in kartonnen doos van 14,56 en 168 tabletten.
- Multiverpakking met 168 (3 verpakkingen van 56), 180 (3 verpakkingen van 60) en 200 (4 verpakkingen 50) tabletten in Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen).

- Multiverpakking met 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten in Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC kalender blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen).
- Hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen, gesloten met een polypropyleen (PP) dop met moeilijk door kinderen te openen sluiting met LDPE voering met 30, 60 of 250 tabletten.

Ticagrelor Sandoz 90 mg
- Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen) in kartonnen doos van 10, 14, 20, 56, 60, 100 en 168 tabletten.
- Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC kalender blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen) in kartonnen doos van 14,56 en 168 tabletten.
- Multiverpakking met 168 (3 verpakkingen van 56), 180 (3 verpakkingen van 60) en 200 (4 verpakkingen van 50) tabletten in Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen) .
- Multiverpakking met 168 (3 verpakkingen van 56) tabletten in Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC kalender blisterverpakking (met of zonder ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen).
- Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakking in kartonnen doos met 100x1 tabletten.
- Hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen, gesloten met een polypropyleen (PP) dop met moeilijk door kinderen te openen sluiting met LDPE voering met 30, 60 of 250 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De moeilijk door kinderen te openen container opent uitsluitend indien het dopje naar beneden wordt gedrukt en dan in de richting van de pijl wordt gedraaid.

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ticagrelor Sandoz 60 mg, filmomhulde tabletten – RVG 125277
Ticagrelor Sandoz 90 mg, filmomhulde tabletten – RVG 125279

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2020
Datum van laatste verlenging: 20 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 15 januari 2026