

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ticagrelor STADA 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ticagrelor STADA 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg tikagreloria.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg tikagreloria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Ticagrelor Stada 60 mg

Pyöreitä, kaksoiskuperia, vaaleanpunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 8 mm.

Ticagrelor Stada 90 mg

Pyöreitä, kaksoiskuperia, keltaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ticagrelor Stada on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti asetyylisalisylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn aikuisilla potilailla, joilla on

- akuutti koronaarioireyhtymä (ACS) tai
- aiemmin ollut sydäninfarkti (MI) ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ticagrelor Stada -valmistetta käyttävien potilaiden tulee ottaa päivittäin myös asetyylisalisylihappoa pienellä ylläpitoannoksella 75–150 mg, ellei se ole nimenomaisesti vasta-aiheista.

Akuutti koronaarioireyhtymä

Ticagrelor Stada -hoito aloitetaan yhdellä 180 mg:n latausannoksella ja sitä jatketaan tämän jälkeen ottamalla 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. On suositeltavaa, että ACS-potilaiden 90 mg:n Ticagrelor Stada -hoitoa (kaksi kertaa vuorokaudessa) jatketaan 12 kuukautta, paitsi jos sen keskeyttäminen on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1).

Aiempi sydäninfarkti

Pitkäaikaista hoitoa tarvitseville potilaille, joilla on vähintään yhtä vuotta aiemmin ollut sydäninfarkti ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski, suositeltu Ticagrelor Stada -annos on 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Hoito voidaan aloittaa ilman keskeytystä jatkohoitona yhden vuoden 90 mg:n Ticagrelor Stada -hoidon tai muun adenosiinidifosfaatti- (ADP-) reseptorin estäjällä toteutetun hoidon jälkeen ACS-potilailla, joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski. Hoito voidaan myös aloittaa enintään 2 vuoden kuluessa sydäninfarktista tai yhden vuoden sisällä

aiemman ADP-reseptorin estäjähoidon päättymisestä. Tietoa tikagrelorin tehosta ja turvallisuudesta yli 3 vuoden pitkäaikaishoidossa on vähän.

Jos potilaan tarvitsee vaihtaa hoitoa, ensimmäinen Ticagrelor Stada -annos on annettava 24 tuntia muun antitromboottisen lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Unohtunut annos

Hoitotaukoja tulee myös välttää. Jos potilas unohtaa ottaa Ticagrelor Stada -annoksen, hänen tulee ottaa seuraava annos (ainoastaan yksi tabletti) normaaliin aikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ticagreloria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja siksi sen käyttö on vasta-aiheista tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3). Ticagrelorin käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän tietoa. Annoksen muuttamista ei suositella, mutta Ticagrelor Stada -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Ticagrelorin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää tikagreloria lapsille, joilla on sirppisolutauti (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Ticagrelor Stada voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos potilas ei pysty nielemään kokonaista tablettia (tabletteja), tabletit voidaan murskata hienoksi jauheeksi ja sekoittaa puoleen lasilliseen vettä, joka juodaan heti. Tämän jälkeen lasi on huuhdottava puolella lasillisella vettä, joka juodaan. Seos voidaan myös antaa nenämahaletkulla (CH8 tai suurempi). On tärkeää huuhtoa nenämahaletku vedellä seoksen antamisen jälkeen.

Ohjeet purkin avaamiseen

Paina korkkia alaspäin ja käännä vastapäivään.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.8)
- Aktiivinen patologinen verenvuoto
- Aikaisempi kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.8)
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- Ticagrelorin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, klaritromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin ja atatsanaviirin) kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi lisätä huomattavasti tikagrelorialistusta (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

Ticagrelorilla saatava aterotromboottisia tapahtumia ehkäisevä hyötyvaikutus on punnittava tarkoin siitä mahdollisesti aiheutuvien haittojen kanssa potilailla, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski (ks.

kohdat 4.8 ja 5.1). Jos tikagrelorin käyttö on kliinisesti aiheellista seuraavilla potilasryhmillä, varovaisuutta tulee noudattaa sen käytössä:

- Potilaat, joilla on verenvuototaipumus (esim. tuoreen trauman tai leikkauksen, hyytymishäiriöiden, aktiivisen tai tuoreen maha-suolikanavan verenvuodon vuoksi) tai lisääntynyt traumariski. Tikagrelorin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen patologinen verenvuoto tai vaikea maksan vajaatoiminta tai joilla on aiemmin ollut kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.3).
- Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (esim. steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID), suun kautta otettavia antikoagulantteja ja/tai fibrinolyttisiä aineita), 24 tunnin sisällä tikagreloriannoksesta.

Trombosyyttisiirto ei kumonnut tikagrelorin antitromboottista vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla ja siitä ei todennäköisesti ole kliinistä hyötyä verenvuotopotilaille. Koska tikagrelorin käyttö samanaikaisesti desmopressiinin kanssa ei lyhentänyt standardeituihin muuttujiin suhteutettua vuotoaikaa (template bleeding time), desmopressiinillä ei todennäköisesti ole tehokasta vaikutusta kliinisten verenvuototapahtumien hallinnassa (ks. kohta 4.5).

Antifibrinolyttinen hoito (aminokapronihappo tai traneksaamihappo) ja/tai hoito rekombinantititekinä VIIa:lla voivat tehostaa hemostaasia. Tikagrelorihoitoa voidaan jatkaa sitten, kun verenvuodon syy on tunnistettu ja vuoto on hallinnassa.

Kirurgiset toimenpiteet

Potilaita tulee neuvoa kertomaan lääkärille tai hammaslääkärille tikagrelorin käytöstä suunniteltaessa kirurgista toimenpidettä sekä ennen uusien lääkkeiden käytön aloittamista.

PLATO-tutkimuksessa potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi tikagrelorihoidossa enemmän verenvuotoja kuin klopidogreelihoitossa silloin, kun käyttö lopetettiin yksi päivä ennen kirurgista toimenpidettä. Merkittävää verenvuotoja oli kuitenkin saman verran kuin klopidogreelilla silloin, kun hoito lopetettiin vähintään kaksi päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle aiotaan tehdä elektiiivinen kirurginen toimenpide ja antitromboottista vaikutusta ei toivota, tikagrelorihoito tulee keskeyttää viisi päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus

ACS-potilaat, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus, voivat käyttää tikagreloria korkeintaan 12 kuukauden ajan (PLATO-tutkimus).

PEGASUS-tutkimukseen ei osallistunut potilaita, joilla oli ollut aiemmin sydäninfarkti ja iskeeminen aivohalvaus. Siksi tietojen puuttuessa tällaisille potilaille ei suositella yli vuoden kestävää hoitoa.

Maksan vajaatoiminta

Tikagrelorin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Tikagrelorin käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoa, joten tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilaat, joilla on bradykardiatapahtumien riski

EKG:n Holter-monitoroinneissa osoitettiin, että kammioiden supistumisessa esiintyi enimmäkseen oireettomia taukoja enemmän tikagrelori- kuin klopidogreelihoitona aikana. Potilaat, joilla oli lisääntynyt bradykardiatapahtumien riski (esim. sairas sinus -oireyhtymä, 2. tai 3. asteen AV-katkos tai bradykardiaan liittyvä synkopee potilailla, joilla ei ole sydämentahdistinta), suljettiin pois päättökäytöksistä, joissa arvioitiin tikagrelorin tehoa ja turvallisuutta. Tikagrelorin kliinisestä käytöstä näillä potilailla on vähäistä kokemusta ja siksi varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.1).

Lisäksi varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä tikagreloria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa. PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteen samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %) (ks. kohta 4.5).

PLATO-tutkimuksessa tehdyn Holter-liitännäistutkimuksen aikana tikagrelorihoidossa esiintyi ≥ 3 sekuntia kestäviä taukoja kammioiden supistumisessa useammalla potilaalla kuin klopidogreelihoitossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana. Holter-tutkimuksessa havaittujen taukojen lisääntyminen kammioiden supistumisessa tikagrelorihoidossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana oli suurempaa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna koko tutkimuksen populaatioon. Tätä ei kuitenkaan havaittu yhden kuukauden päästä tikagrelorihoidossa eikä myöskään klopidogreeliin verrattuna. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seuraamuksia (mukaan lukien synkopee tai sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Bradyarytmiatapahtumia ja eteis-kammiokatkoksia on ilmoitettu tikagreloria käyttävillä potilailla valmisteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8), lähinnä ACS-potilailla, joilla sydänlihaksen hapenpuute ja samanaikaiset sydämen sykettä hidastavat tai sydämen johtorataan vaikuttavat lääkkeet ovat mahdollisia sekoittavia tekijöitä. Potilaan kliininen tila ja samanaikainen lääkitys on arvioitava mahdollisina syinä ennen hoidon muuttamista.

Hengenahdistus

Hengenahdistusta raportoitiin tikagreloria saaneilla potilailla. Hengenahdistus on yleensä lievää tai keskivaikeaa ja paranee yleensä ilman, että hoito täytyy keskeyttää. Potilailla, joilla on astma/keuhkohtaumatauti, voi olla lisääntynyt absoluuttinen riski kokea hengenahdistusta tikagrelorin käytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava tikagrelorin käytössä potilailla, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus. Mekanismia ei ole täysin selvitetty. Jos potilaalla esiintyy uutta, pitkittynyttä tai pahentunutta hengenahdistusta, se tulee tutkia tarkoin, ja jos potilas ei siedä tikagreloria, hoito tulee lopettaa. Katso lisätietoja kohdasta 4.8.

Sentraalinen uniapnea

Sentraalista uniapneaa, myös Cheyne–Stokesin hengitystä, on ilmoitettu tikagreloria käyttävillä potilailla valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Jos sentraalista uniapneaa epäillään, on harkittava kliinistä jatkoarviointia.

Kreatiniinin kohoaminen

Kreatiniinipitoisuudet voivat suurentua tikagrelorihoidon aikana. Mekanismia ei ole täysin selvitetty. Munuaistoiminta on tutkittava tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. ACS-potilaiden munuaistoiminta on suositeltavaa tutkia myös yhden kuukauden kuluttua tikagrelorihoidon aloittamisesta. Erityistä huomiota tulee kiinnittää ≥ 75 -vuotiaisiin potilaisiin, potilaisiin, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä samanaikaista angiotensiinireseptorin salpaajahoidoa saaviin potilaisiin.

Virtsahapon kohoaminen

Hyperurikemiaa saattaa ilmetä tikagrelorihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin ollut hyperurikemia tai kihtiarttriitti. Tikagrelorin käyttöä ei suositella varovaisuussyistä potilaille, joilla on virtsahapponefropatia.

Tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP)

Tromboottista trombosytopeenista purppuraa on raportoitu hyvin harvoin tikagrelorin käytön yhteydessä. Sille ovat tyypillisiä trombosytopenia ja mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia, joihin liittyy joko neurologisia löydöksiä, munuaisten vajaatoimintaa tai kuumetta. Tromboottinen trombosytopeeninen purppura on mahdollisesti kuolemaan johtava tila, joka vaatii nopeasti hoitoa, mukaan lukien plasmafereesin.

Vaikutus hepariinin indusoiman trombosytopenian (HIT) toteamiseksi tehtäviin verihiutaleiden toimintakokeisiin

HIT:n toteamiseksi tehtävässä hepariinitrombosytopeniatutkimuksessa (HIPA) potilaan seerumin verihiutaletekijä 4:n ja hepariinin kompleksin kohdistuvat vasta-aineet aktivoivat terveiden luovuttajien verihiutaleita hepariinin läsnä ollessa.

Tikagreloria saaneilla potilailla on ilmoitettu vääriä negatiivisia tuloksia HIT:n toteamiseksi tehtävissä verihutaleiden toimintakokeissa (esimerkiksi HIPA-tutkimuksessa). Tämä liittyy siihen, että potilaan seerumin tai plasman tikagrelori estää terveen luovuttajan verihutaleiden P2Y₁₂-reseptorin toimintaa. Tieto samanaikaisesta tikagrelorihoidosta tarvitaan, jotta HIT:n toteamiseksi tehtäviä verihutaleiden toimintakokeita voidaan tulkita.

Tikagrelorihoidon jatkamisen hyöty-riskisuhde on arvioitava potilailla, joilla on HIT. Arvioinnissa on huomioitava sekä HIT:n aiheuttama protromboottinen tila että samanaikaiseen antikoagulantti- ja tikagrelorihoitoon liittyvä suurentunut verenvuotoriski

Muuta

Koska PLATO-tutkimuksessa havaittiin riippuvuussuhde ASA-ylläpitoannoksen ja tikagrelorin suhteellisen tehon välillä (klopidogreeliin verrattuna), tikagrelorin käyttöä ei suositella samanaikaisesti suuren ASA-ylläpitoannoksen (> 300 mg) kanssa (ks. kohta 5.1).

Hoidon ennenaikainen keskeytys

Tikagrelorihoidon ennenaikainen keskeytys voi, kuten minkä tahansa antitromboottisen hoidon keskeytys, lisätä sydän- ja verisuoniperäisen (CV) kuoleman, sydäninfarktin (MI) tai aivohalvauksen riskiä taustalla olevan sairauden vuoksi. Siksi hoidon ennen aikaista keskeyttämistä tulee välttää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tikagrelori on ensisijassa CYP3A4-substraatti ja heikko CYP3A4-estäjä. Tikagrelori on myös P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja heikko P-gp:n estäjä, ja se voi lisätä P-gp:n substraattien altistusta.

Lääkevalmisteiden ja muiden valmisteiden vaikutus tikagreloriin

CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

CYP3A4-estäjät

- Voimakkaat CYP3A4-estäjät – Ketokonatsolin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa suurensi tikagrelorin C_{max}-arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 7,3-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvo pieneni 89 % ja AUC-arvo 56 %. Muilla voimakkailla CYP3A4-estäjillä (esim. klaritromysiinillä, nefatsodonilla, ritonaviirilla ja atatsanaviirilla) oletetaan olevan samanlainen vaikutus, ja siksi voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3).
- Kohtalaiset CYP3A4-estäjät – Diltiatseemin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa suurensi tikagrelorin C_{max}-arvoa 69 % ja AUC-arvon 2,7-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvo pieneni 38 % ja AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tikagrelori ei vaikuttanut diltiatseemin pitoisuuksiin plasmassa. Myös muilla kohtalaisilla CYP3A4-estäjillä (esim. amprenaviirilla, aprepitantilla, erytromysiinillä ja flukonatsolilla) voidaan odottaa olevan samanlainen vaikutus, ja niitä voidaan käyttää samanaikaisesti tikagrelorin kanssa.
- Kun päivittäin käytettiin suuria määriä greippimehua (3 x 200 ml), havaittiin, että tikagreloriantistusta lisäytyi kaksinkertaiseksi. Tämän suuruisen altistuksen kasvun ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää suurimmalle osalle potilaista.

CYP3A4-indusioijat

Rifampisiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin kanssa pienensi tikagrelorin C_{max}-arvoa 73 % ja AUC-arvoa 86 %. Aktiivisen metaboliitin C_{max} pysyi muuttumattomana ja AUC pieneni 46 %. Myös muiden CYP3A-indusioijien (esim. fenytoiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) oletetaan pienentävän tikagreloriantistusta. Tikagrelorin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A-indusioijien kanssa voi pienentää tikagreloriantistusta ja tehoa, siksi niiden samanaikaista käyttöä tikagrelorin kanssa ei suositella.

Siklosporiini (P-glykoproteiinin ja CYP3A-estäjä)

Siklosporiinin (600 mg) samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa suurensi tikagrelorin C_{max}-arvon 2,3-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,8-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin AUC-arvo suureni 32 % ja C_{max}-arvo pieneni 15 %.

Tietoa ei ole saatavilla tikagrelorin samanaikaisesta käytöstä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, jotka ovat sekä voimakkaita P-gp:n estäjiä että kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (esim. verapamiili ja kinidiini) ja jotka myös saattavat suurentaa tikagrelorialtistusta. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, siinä on noudatettava varovaisuutta.

Muut

Kliinisen farmakologian yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että tikagrelorin samanaikainen käyttö hepariinin, enoksapariinin ja asetyylisalisyylihapon tai desmopressiinin kanssa ei vaikuttanut tikagrelorin farmakokinetiikkaan tai sen aktiiviseen metaboliittiin eikä ADP-välitteiseen trombosyyttien aggregaatioon verrattuna yksinään käytettyyn tikagreloriin. Jos hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö on kliinisesti aiheellista, varovaisuutta tulee noudattaa niiden käytössä tikagrelorin kanssa.

Morfiinia saaneilla akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavilla potilailla on havaittu viivästynyttä ja pienentynyttä altistusta suun kautta annettaville P2Y₁₂-reseptorin antagonisteille, tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti mukaan lukien (tikagrelorialtistuksen 35 %:n pieneminen). Tämä yhteisvaikutus saattaa liittyä ruuansulatuskanavan hidastuneeseen motiliteettiin ja koskea myös muita opioideja. Näiden tietojen kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta ne viittaavat siihen, että tikagrelorin tehon heikkeneminen on mahdollista potilailla, joille annetaan samanaikaisesti tikagreloria ja morfiinia. Akuuttia koronaarisyndroomaa sairastavilla potilailla, joiden hoitoa morfiinilla ei voida lopettaa ja joilla nopea P2Y₁₂:n esto katsotaan ratkaisevan tärkeäksi, voidaan harkita P2Y₁₂-reseptorin antagonistin antoa parenteraalisesti.

Tikagrelorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

- Simvastatiini – Tikagrelorin samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa suurensi simvastatiinin C_{max}-arvoa 81 % ja AUC-arvoa 56 % sekä simvastatiinihapon C_{max}-arvoa 64 % ja AUC-arvoa 52 % joidenkin yksittäisten suureutuessa 2–3-kertaisiksi. Tikagrelorin samanaikainen käyttö yli 40 mg:n simvastatiinin vuorokausiannoksien kanssa voi aiheuttaa simvastatiinin haittavaikutuksia, ja haittavaikutusten vakavuus tulee punnita tarkoin hoidon mahdollisiin hyötyihin verrattuna. Simvastatiini ei vaikuttanut tikagrelorin pitoisuuksiin plasmassa. Tikagrelorilla voi olla samanlainen vaikutus lovastatiiniin. Tikagrelorin samanaikaista käyttöä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannosten kanssa ei suositella.
- Atorvastatiini – Atorvastatiinin ja tikagrelorin samanaikainen käyttö suurensi atorvastatiinihapon C_{max}-arvoa 23 % ja AUC-arvoa 36 %. Samanlaiset AUC- ja C_{max}-arvojen suurenemiset havaittiin kaikilla atorvastatiinihapon metaboliiteilla. Näitä suurenemisiä ei pidetä kliinisesti merkittävinä.
- Samanlaista vaikutusta muihin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituviin statiineihin ei voida sulkea pois. PLATO-tutkimuksessa tikagreloria saaneista potilaista 93 % käytti useita erilaisia statiineja eikä statiinien turvallisuus aiheuttanut ongelmaa kyseisessä PLATO-kohortissa.

Tikagrelori on heikko CYP3A4-estäjä. Tikagrelorin ja kapean terapeuttisen indeksin CYP3A4-substraattien (esim. sisapridin ja torajyväalkaloidien) samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä tikagrelori voi suurentaa näiden lääkeaineiden altistusta.

P-gp:n substraatit (mukaan lukien digoksiini ja siklosporiini)

Tikagrelorin samanaikainen käyttö suurensi digoksiinin C_{max}-arvoa 75 % ja AUC-arvoa 28 %. Kun samanaikaisesti käytettiin tikagreloria, keskimääräiset alimmat digoksiinipitoisuudet suurensivat noin 30 % joidenkin yksittäisten suureutuessa enintään kaksinkertaisiksi. Tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin C_{max}- ja AUC-arvot eivät muuttuneet digoksiinin käytön yhteydessä. Siksi kliinistä ja/tai laboratorioseurantaa suositellaan, jos P-glykoproteiinin riippuvaisia valmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini), käytetään samanaikaisesti tikagrelorin kanssa.

Tikagrelorilla ei ollut vaikutusta veren siklosporiinipitoisuuteen. Tikagrelorin vaikutusta muihin P-gp:n substraatteihin ei ole tutkittu.

CYP2C9-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

Tikagrelorin samanaikainen käyttö tolbutamidin kanssa ei muuttanut kummankaan valmisteiden pitoisuuksia plasmassa, mikä viittaa siihen, että tikagrelori ei ole CYP2C9-estäjä eikä se siis todennäköisesti muuta CYP2C9-entsyymin välityksellä tapahtuvaa varfariinin ja tolbutamidin kaltaisten valmisteiden metaboliaa.

Rosuvastatiini

Tikagrelori saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin poistumiseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Tarkkaa mekanismia ei tunneta. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö on kuitenkin johtanut munuaistoiminnan heikkenemiseen, kreatiiniinivaikutuksen suurenemiseen ja rhabdomyolyyysiin.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Tikagrelorin samanaikainen käyttö levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin kanssa suurentaa etinyyliestradiolin pitoisuutta noin 20 %, mutta ei muuta levonorgestreelin farmakokinetiikkaa. Levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin samanaikaisella käytöllä tikagrelorin kanssa ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa

Johtuen havainnoista lähinnä asyymptomaattisista tauoista kammioiden supistumisessa ja bradykardiasta varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa tikagreloria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (ks. kohta 4.4). PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (PLATO-potilailla käytössä esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %).

Muu samanaikainen hoito

Kliinisissä tutkimuksissa tikagreloria annettiin pitkäaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA), protonipumpun estäjien, statiinien, beetasalpaajien, angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ACE) kanssa liitännäissairauksiin tarpeen mukaan sekä lyhytaikaisesti hepariinin, pienimolekyylisen hepariinin ja laskimoon annettavien GpIIb/IIIa-estäjien kanssa (ks. kohta 5.1). Merkkejä kliinisesti merkittävistä haitallisista yhteisvaikutuksista ei havaittu näiden valmisteiden kanssa.

Tikagrelorin samanaikaisella käytöllä hepariinin, enoksapariinin tai desmopressiinin kanssa ei ollut vaikutusta aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT), aktivoituneen hyytymisaikan (ACT) eikä tekijä Xa:n määrityksiin. Varovaisuutta on mahdollisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi kuitenkin syytä noudattaa tikagrelorin samanaikaisessa käytössä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan hemostaasiin.

Koska ihoverenvuotoja on raportoitu SSRI-lääkkeiden (esim. paroksetiinin, sertraliinin ja sitalopraamin) käytön yhteydessä, varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa SSRI-lääkkeitä tikagrelorin kanssa, sillä se voi lisätä verenvuotoriskiä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tarkoituksenmukaista ehkäisymenetelmää tikagrelorihoidon aikana raskauden ehkäisemiseksi.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tikagrelorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tikagrelorin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tikagrelorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa tikagrelorilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tikagrelorilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tikagrelorihoidon aikana on raportoitu heitehuimausta ja sekavuutta. Potilaiden, jotka kokevat tällaisia oireita, tulee siksi noudattaa varovaisuutta ajaessa tai koneita käyttäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tikagrelorin turvallisuusprofiilia on arvioitu kahdessa laajassa hoitotulosta arvioivassa vaiheen 3 tutkimuksessa (PLATO ja PEGASUS), joihin osallistui yli 39 000 potilasta (ks. kohta 5.1).

PLATO-tutkimuksessa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä oli suurempi tikagreloria kuin klopidoogreelia saaneilla potilailla (tikagrelori: 7,4 %, klopidoogreeli: 5,4 %). PEGASUS-tutkimuksessa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä oli suurempi tikagreloria kuin pelkästään asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (tikagrelori 60 mg yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa: 16,1 %, pelkästään asetyylisalisyylihappo: 8,5 %). Tikagrelorilla hoidetuilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuoto ja hengenahdistus (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu tikagreloritutkimuksissa tai on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (taulukko 1).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 – Haittavaikutukset yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Kasvaimiin liittyvät verenvuodot ^a	
Veri ja imukudos	Verisairauteen liittyvät verenvuodot ^b			Tromboottinen trombosytopeninen purppura ^c
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, angioedeema mukaan lukien ^c	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperurikemia ^d	Kihti/kihtiartriitti		
Psyykkiset häiriöt			Sekavuustila	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hermosto		Heitehuimaus, synkopee, päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto ^m	
Silmät			Silmän verenvuoto ^c	
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus	Korvan verenvuoto	
Sydän				Bradyarytmia, eteis-kammiokatkos ^c
Verisuonisto		Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hengityselinten verenvuodot ^f		
Ruoansulatuselimistö		Maha-suolikanavan verenvuoto ^g , ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ummetus	Vatsakalvon takainen verenvuoto	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihonalaiskudoksen tai ihon verenvuoto ^h , ihottuma, kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Verenvuodot lihaksissa ⁱ	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsateiden verenvuoto ^j		
Sukupuolielimet ja rinnat			Sukupuolielinten verenvuodot ^k	
Tutkimukset		Kohonnut veren kreatiniini ^d		
Vammat ja myrkytykset, toimenpidekomplikaatiot		Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, traumaattinen verenvuoto ^l		

^a esim. virtsarakko-, maha- tai koolonsyövästä johtuva verenvuoto

^b esim. lisääntynyt mustelmataipumus, spontaani hematooma, verenvuototaipumus

^c todettu markkinoille tulon jälkeen

^d yleisyydet on saatu laboratoriovainojen perusteella (virtsahepatoarvo suurenee normaalin ylärajan yläpuolelle lähtötilanteesta viitealueelta tai sen alapuolelta, kreatiniiniarvo suurenee yli 50 % lähtötilanteesta), ei karkean haattatapahtumailmoitusten yleisyyden perusteella

^e esim. sidekalvon tai verkkokalvon tai silmänsisäinen verenvuoto

^f esim. nenäverenvuoto, veriyskä

^g esim. ienverenvuoto, peräsuoliverenvuoto, mahahaavan verenvuoto

^h esim. mustelma, ihon verenvuoto, petekia

ⁱ esim. hemartroosi, lihaksen verenvuoto

^j esim. hematuria, virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa

^k esim. emätinverenvuoto, hematospermia, postmenopausaalinen verenvuoto

^l esim. kontuusio, traumaattinen hematooma, traumaattinen verenvuoto

^m eli spontaani, toimenpiteeseen liittyvä tai traumaattinen kallonsisäinen verenvuoto

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

Verenvuotolöydökset PLATO-tutkimuksessa

PLATO-tutkimuksessa esiintyneiden verenvuotojen kokonaistulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2 – Kaikkien verenvuototapahtumien analyysi, Kaplan-Meier-estimaatit 12 kuukauden kohdalla (PLATO)

	Tikagrelori 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N=9 235	Klopidogreeli N=9 186	p-arvo*
PLATO kaikki merkittävät	11,6	11,2	0,4336
PLATO merkittävät kuolemaan johtavat/hengenvaaralliset	5,8	5,8	0,6988
Muut kuin ohitusleikkaukseen liittyvät PLATO merkittävät	4,5	3,8	0,0264
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät	3,1	2,3	0,0058
PLATO kaikki merkittävät + vähäiset	16,1	14,6	0,0084
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät + vähäiset	5,9	4,3	< 0,0001
TIMI merkittävät	7,9	7,7	0,5669
TIMI merkittävät + vähäiset	11,4	10,9	0,3272

Verenvuotoluokitus:

Merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto:

Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l tai jonka vuoksi siirretään ≥ 4 punasoluyksikköä; tai kuolemaan johtava verenvuoto; tai kallonsisäinen verenvuoto; tai intraperikardiaalinen verenvuoto, jonka yhteydessä esiintyy sydämen tamponaatio; tai verenpainetta nostavia lääkkeitä tai kirurgista toimenpidettä vaativa hypovoleeminen sokki tai vaikea hypotensio.

Muu merkittävä verenvuoto:

Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30–50 g/l tai jonka vuoksi siirretään 2-3 punasoluyksikköä, tai merkitsevästi vammauttava verenvuoto.

Vähäinen verenvuoto:

Verenvuodon pysäyttäminen tai hoito vaatii lääkinällistä toimenpidettä.

TIMI merkittävä -verenvuoto:

Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l, tai kallonsisäinen verenvuoto.

TIMI vähäinen -verenvuoto:

Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30–50 g/l.

*p-arvo on laskettu Coxin suhteellisten riskien mallilla, jossa ainoana selittävänä muuttujana oli hoitoryhmä.

Tikagrelori ja klopidogreeli eivät eronneet merkittävien kuolemaan johtavien/hengenvaarallisten verenvuotojen (PLATO), kaikkien merkittävien (PLATO), "TIMI merkittävien"- tai "TIMI vähäisten"-verenvuotojen osalta (taulukko 2). PLATO-tutkimuksen mukaisia merkittäviä + vähäisiä verenvuotoja esiintyi kuitenkin enemmän tikagrelorilla kuin klopidogreelilla. PLATO-tutkimuksessa harvoilla potilailla oli kuolemaan johtavia verenvuotoja: 20 (0,2 %) tikagrelorilla ja 23 (0,3 %) klopidogreelilla (ks. kohta 4.4).

Ikä, sukupuoli, paino, rotu, maantieteellinen alue, muut samanaikaiset sairaudet, samanaikainen hoito tai potilashistoria mukaan lukien aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus eivät ennakoineet yleistä tai muuta kuin toimenpiteeseen liittyvää PLATO-tutkimuksen mukaista merkittävää verenvuotoa. Siksi erityistä riskiryhmää ei tunnustettu missään verenvuotoryhmässä.

Ohitusleikkaukseen (CABG) liittyvä verenvuoto

PLATO-tutkimuksessa 42 prosentilla niistä 1 584 potilaasta (12 % kohortista), joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi PLATO-tutkimuksen mukainen merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja. Kuolemaan johtavia ohitusleikkaukseen liittyviä verenvuotoja esiintyi kuudella potilaalla kummassakin hoitoryhmässä (ks. kohta 4.4).

Muu kuin ohitusleikkaukseen (CABG) tai toimenpiteeseen liittyvä verenvuoto PLATO-tutkimuksen mukaisissa, muissa kuin ohitusleikkaukseen liittyvissä, merkittävässä kuolemaanjohtavissa/hengenvaarallisissa verenvuodoissa ei ollut eroa tikagrelori- ja klopidoogreeliryhmien välillä, mutta luokitusten "PLATO kaikki merkittävät", "TIMI merkittävät" ja "TIMI merkittävät + vähäiset" mukaiset verenvuodot olivat yleisempiä tikagreloria käytettäessä. Kun mitään toimenpiteisiin liittyviä verenvuotoja ei otettu huomioon, verenvuotoja esiintyi vastaavasti useammin tikagreloria kuin klopidoogreelia käytettäessä (taulukko 2). Hoidon keskeytys muun kuin toimenpiteeseen liittyvän verenvuodon vuoksi oli yleisempää tikagrelorilla (2,9 %) kuin klopidoogreelilla (1,2 %; $p < 0,001$).

Kallonsisäinen verenvuoto

Muita kuin toimenpiteeseen liittyviä kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi tikagrelorilla ($n = 27$ verenvuotoa 26 potilaalla, 0,3 %) enemmän kuin klopidoogreelilla ($n = 14$ verenvuotoa, 0,2 %). Näistä kuolemaan johtavia oli tikagreloria käytettäessä 11 verenvuotoa ja klopidoogreelia käytettäessä yksi verenvuoto. Eroja ei havaittu kaikkien kuolemaan johtavien verenvuotojen osalta.

Verenvuotolöydökset PEGASUS-tutkimuksessa

PEGASUS-tutkimuksen verenvuototapahtumien kokonaistulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 – Kaikkien verenvuototapahtumien analyysi, Kaplan-Meier-estimaatit 36 kuukauden kohdalla (PEGASUS)

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + ASA N=6 958		Pelkkä ASA N=6 996	
Turvallisuuspäätte tapahtumat	KM-%	Riskiteheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	KM-%	<i>p</i> -arvo
TIMI:n mukaan määritetty verenvuotoluokitus				
TIMI Merkittävät	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Kuolemaan johtavat	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
Muu TIMI merkittävä	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI merkittävät tai vähäiset	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI merkittävät tai vähäiset tai lääkärin hoitoa vaatineet	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
PLATO:n mukaan määritetyt verenvuotokategoriat				
PLATO merkittävät	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Kuolemaan johtavat / hengenvaaralliset	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Muut PLATO merkittävät	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + ASA N=6 958		Pelkkä ASA N=6 996	
Turvallisuuspäätetapahtumat	KM-%	Riskiteheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	KM-%	p-arvo
PLATO merkittävät tai vähäiset	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Verenvuotoluokitus

TIMI merkittävä:

Kuolemaan johtava TAI mikä tahansa kallon sisäinen verenvuoto TAI kliinisesti ilmeiset merkit verenvuodosta, johon liittyy hemoglobiinin lasku ≥ 50 g/l, tai kun hemoglobiiniarvoa ei ole saatavilla, hematokriitin 15 %:n lasku.

Kuolemaan johtava:

Verenvuototapahtuma, joka johti suoraan kuolemaan seitsemän päivän sisällä.

ICH:

Kallon sisäinen verenvuoto.

Muu TIMI merkittävä:

Muu kuin kuolemaan johtava, muu kuin kallon sisäinen verenvuoto, TIMI merkittävä verenvuoto.

TIMI vähäinen:

Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30–50 g/l.

TIMI lääkärin hoitoa vaativa:

Vaatii hoitotoimenpiteitä TAI johtaa sairaalahoitoon TAI edellyttää arviointia.

PLATO merkittävä kuolemaan johtava/

hengenvaarallinen:

Kuolemaan johtava verenvuoto TAI mikä tahansa kallon sisäinen verenvuoto TAI intraperikardiaalinen verenvuoto, jonka yhteydessä esiintyy sydämen tamponaatio, TAI verenpainetta nostavia lääkkeitä tai kirurgista toimenpidettä vaativa hypovolemia sokki tai vaikea hypotensio TAI kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l tai jonka vuoksi siirretään ≥ 4 punasoluyksikköä.

Muu PLATO merkittävä:

Merkittävästi vammauttava TAI kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30–50 g/l TAI jonka vuoksi siirretään 2–3 punasoluyksikköä.

Plato vähäinen:

Verenvuodon pysäyttäminen tai hoito vaatii lääkinnällistä toimenpidettä.

PEGASUS-tutkimuksessa TIMI merkittävää verenvuotoa esiintyi enemmän tikagrelorin 60 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa kuin pelkällä asetyylisalisyylihapolla. Lisääntyneitä verenvuodon riskiä ei havaittu kuolemaan johtavien verenvuotojen osalta ja kallon sisäisten verenvuotojen havaittiin lisääntyneen vain vähän pelkkään asetyylisalisyylihapoon verrattuna. Tutkimuksessa oli joitakin kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia, 11 (0,3 %) tikagreloria 60 mg:n annoksella saaneilla potilailla ja 12 (0,3 %) pelkkää asetyylisalisyylihapoa saaneilla potilailla.

Havaittu TIMI merkittävän verenvuodon lisääntynyt riski tikagrelorin 60 mg:n annoksella johtui pääasiassa muiden, maha-suolikanavan elinjärjestelmän tapahtumista johtuvien TIMI merkittävien verenvuotojen suuremmasta esiintyvyydestä.

Samankaltaisia lisääntyneen verenvuodon tyyppisiä kuin TIMI merkittävät havaittiin verenvuotoluokissa TIMI merkittävät tai vähäiset ja PLATO merkittävät ja PLATO merkittävät ja vähäiset (ks. taulukko 3). Hoito lopetettiin verenvuodon vuoksi useammin tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla (6,2 %) kuin pelkkää asetyylisalisyylihapoa saaneilla potilailla (1,5 %). Suurin osa näistä verenvuodoista oli vähemmän vakavia (luokiteltiin TIMI lääkärin hoitoa vaatineiksi), kuten nenäverenvuoto, mustelmat ja hematoomat.

Tikagrelorin 60 mg:n annoksen verenvuotoprofiili oli yhdenmukainen monissa ennalta määritetyissä alaryhmissä (esimerkiksi iän, sukupuolen, painon, rodun, maantieteellisen alueen, muiden samanaikaisten sairauksien, samanaikaisen hoidon ja sairaushistorian mukaan) verenvuototapahtumaluokissa TIMI merkittävät, TIMI merkittävät tai vähäiset ja PLATO merkittävät.

Kallonsisäinen verenvuoto

Spontaaneja kallonsisäisiä verenvuotoja raportoitiin vastaavia määriä tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla ja pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (n = 13, 0,2 % kummassakin hoitoryhmässä). Traumaattisia ja toimenpiteisiin liittyneitä kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi hieman enemmän tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla (n = 15, 0,2 %) verrattuna pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneisiin potilaisiin (n = 10, 0,1 %). Kuolemaan johtavia kallonsisäisiä verenvuotoja oli 6 tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla ja 5 pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla. Kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli pieni kummassakin hoitoryhmässä, kun otetaan huomioon populaation huomattava komorbiditeetti ja CV-riskitekijät tutkimuksen aikana.

Hengenahdistus

Hengenahdistusta on raportoitu tikagrelorihoitoa saavilla potilailla. PLATO-tutkimuksessa hengenahdistushaittapähtymisiä (hengenahdistusta, hengenahdistusta levossa, hengenahdistusta rasiuksessa, kohtauksittaista yöllistä hengenahdistusta, yöllistä hengenahdistusta) esiintyi 13,8 %:lla tikagreloripotilaista ja 7,8 %:lla klopidogreelipotilaista. Tutkijoiden mukaan hengenahdistus oli PLATO-tutkimuksessa syy-yhteydessä hoitoon 2,2 %:lla tikagreloripotilaista ja 0,6 %:lla klopidogreelipotilaista, ja vain harvat niistä olivat vakavia (0,14 % tikagrelorilla; 0,02 % klopidogreelilla) (ks. kohta 4.4). Useimmat raportoiduista hengenahdistusoireista olivat lieviä tai kohtalaisia, ja useimmat niistä olivat hoidon alkuvaiheessa esiintyviä yksittäisiä tapauksia.

Klopidogreeliin verrattuna voi tikagrelorihoitossa potilailla, joilla on astma/keuhkohtaumatauti, olla lisääntynyt riski kokea ei-vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 3,29 % vs. klopidogreeli 0,53 %) ja vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 0,38 % vs. klopidogreeli 0,00 %). Absoluuttinen riski oli suurempi kuin koko PLATO-populaatiossa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tikagreloria potilaille, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus (ks. kohta 4.4).

Noin 30 % hengenahdistustapahtumista meni ohi seitsemässä päivässä. PLATO-tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lähtötilanteessa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, keuhkohtaumatauti tai astma. Hengenahdistusta raportoitiin useammin näillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Tikagrelorihoitoa saavista potilaista 0,9 % keskeytti tutkittavan vaikuttavan aineen käytön hengenahdistuksen vuoksi, kun klopidogreeliryhmässä heidän osuus oli 0,1 %. Hengenahdistuksen korkeampi ilmaantuvuus tikagrelorin käytön yhteydessä ei liity uuteen tai pahenevaan sydän- tai keuhkosairauteen (ks. kohta 4.4). Tikagrelorilla ei ole vaikutusta keuhkojen toimintakokeisiin.

PEGASUS-tutkimuksessa hengenahdistusta raportoitiin 14,2 %:lla potilaista, jotka saivat tikagreloria 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 5,5 %:lla potilaista, jotka saivat pelkästään asetyylisalisyylihappoa. Kuten PLATO-tutkimuksessa, suurin osa raportoiduista hengenahdistustapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (ks. kohta 4.4). Hengenahdistusta raportoineet potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin ollut lähtötilanteessa hengenahdistusta, keuhkohtaumatauti tai astma.

Tutkimukset

Virtsahapon kohoaminen: PLATO-tutkimuksessa seerumin virtsahappoarvo suureni normaalialueen ylärajan yläpuolelle 22 %:lla tikagreloripotilaista ja 13 %:lla klopidogreelipotilaista. PEGASUS-tutkimuksessa seerumin virtsahappoarvo suureni normaalialueen ylärajan yläpuolelle 9,1 %:lla tikagreloria 90 mg saaneista, 8,8 %:lla tikagreloria 60 mg saaneista ja 5,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Keskimääräinen seerumin virtsahappoarvo suureni noin 15 %:lla tikagreloria saaneista potilaista ja noin 7,5 %:lla klopidogreelia saaneista potilaista. Arvo pieneni hoidon lopettamisen jälkeen noin 7 %:iin tikagrelorilla, mutta arvon pienenemistä ei havaittu klopidogreelilla. PEGASUS-tutkimuksessa todettiin 6,3 %:n ja 5,6 %:n keskimääräinen seerumin virtsahappoarvojen palautuva suureneminen tikagreloriannoksilla 90 mg ja 60 mg verrattuna 1,5 %:n pienenemiseen lumelääkeryhmässä. PLATO-tutkimuksessa kihtiärittiin yleisyys oli 0,2 % tikagrelorilla ja 0,1 % klopidogreelilla. PEGASUS-tutkimuksessa kihdin/kihtiärittiin yleisyys oli 1,6 % 90 mg:n tikagrelorilla, 1,5 % 60 mg:n tikagrelorilla ja 1,1 % lumelääkkeellä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tikagrelori on hyvin siedetty aina 900 mg:n kerta-annokseen asti. Maha-suolikanavan toksisuus oli annosta rajoittava haittavaikutus yhdessä nousevilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa. Muita kliinisesti merkittäviä yliannostuksen yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia ovat hengenahdistus ja tauot kammioiden supistumisessa (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa edellä mainittuja mahdollisia haittavaikutuksia voi ilmetä ja EKG-seuranta on harkittava.

Tikagrelorin vaikutuksen kumoavaa vastalääkettä ei tunneta. Tikagrelori ei ole dialysoitavissa (ks. kohta 5.2). Yliannostuksen hoidossa tulee noudattaa tavanomaisia paikallisia hoitotoimenpiteitä. Tikagreloriyliannostuksen odotettu vaikutus on trombosyyttien estoon liittyvä verenvuotoriskin keston pitkittyminen. Trombosyyttisirrosta ei todennäköisesti ole kliinistä hyötyä verenvuotopotilaille (ks. kohta 4.4). Jos verenvuotoja esiintyy, muihin asianmukaisiin tukitoimenpiteisiin tulee ryhtyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verihiutaleiden aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia.
ATC-koodi: B01AC24.

Vaikutusmekanismi

Ticagrelor Stada sisältää tikagreloria, joka kuuluu syklopentyylitriatsolopyrimidiinien (CPTP) kemialliseen luokkaan. Tikagrelori on suun kautta otettava suoravaikutteinen, selektiivinen ja reversiibelisti sitoutuva P2Y₁₂-reseptorin antagonisti, joka estää ADP-välitteisen P2Y₁₂:sta riippuvaisen trombosyyttien aktivoitumisen ja aggregaation. Tikagrelori ei estä ADP:n-sitoutumista, mutta P2Y₁₂-reseptoriin sitoutuneena se estää ADP-indusoidun signaalitransduktion. Koska verihiutaleet osallistuvat ateroskleroottisen sairauden tromboottisten komplikaatioiden alkamiseen ja/tai kehittymiseen, verihiutaleiden eston on osoitettu pienentävän sydän- ja verisuonitapahtumien (CV-tapahtumien), kuten kuoleman, sydäninfarktin (MI) ja aivohalvauksen, riskiä.

Tikagrelori myös suurentaa paikallisia endogeenisiä adenosiinipitoisuuksia estämällä tasapainottavaa nukleosidikuljettaja 1:tä (ENT-1).

Tikagrelorin on raportoitu lisäävän seuraavia adenosiinin aiheuttamia vaikutuksia terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla on akuutti koronaarioireyhtymä: vasodilataatio (mitattiin lisääntyneenä koronaarivirtauksena terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli akuutti koronaarioireyhtymä; päänsärkynä), verihiutaleiden toiminnan estyminen (ihmisen kokoveressä *in vitro*), hengenahdistus. Todetun adenosiinipitoisuuden suurenemisen ja kliinisten tulosten (esim. sairastuvuus-kuolleisuus) välistä yhteyttä ei kuitenkaan ole tarkasti selvitetty.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutuksen alkaminen

Tikagrelorin farmakologinen vaikutus alkaa nopeasti asetyylisalisyylihappoa käyttävillä potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti (CAD), keskimääräisen trombosyyttien aggregaation eston (inhibition of platelet aggregation = IPA) ollessa noin 41 % puolen tunnin jälkeen 180 mg:n latausannoksesta. Trombosyyttien aggregaation maksimiestovaikutus on 89 % 2-4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja se pysyy yllä 2-8 tuntia. 90 %:lla potilaista lopullinen trombosyyttien aggregaation eston suuruus oli > 70 % kaksi tuntia annoksen ottamisesta.

Vaikutuksen loppuminen

Jos ohitusleikkausta suunnitellaan, tikagrelorin aiheuttama verenvuotoriski on suurentunut verrattuna klopidoogreeliin silloin, kun hoito lopetetaan alle 96 tuntia ennen toimenpidettä.

Tiedot lääkkeiden vaihtamisesta

Kun siirrytään klopidoogreeliin 75 mg:n annoksesta tikagrelorin 90 mg:n annokseen kaksi kertaa vuorokaudessa, absoluuttinen IPA nousee 26,4 %, ja kun siirrytään tikagrelorista klopidoogreeliin, se laskee 24,5 %. Klopidoogreelistä tikagreloriin siirtyminen voidaan tehdä ilman, että antitromboottinen vaikutus keskeytyy (ks. kohta 4.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tikagrelorin tehosta ja turvallisuudesta on saatu kliinistä näyttöä kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta:

- PLATO- [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes] tutkimus, jossa verrattiin tikagreloria klopidoogreeliin, jotka molemmat annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon ja muun tavanomaisen hoidon kanssa.
- PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients] -tutkimus, jossa verrattiin hoitoa asetyylisalisyylihappoon yhdistetyllä tikagrelorilla hoitoon pelkästään asetyylisalisyylihappolla.

PLATO-tutkimus (akuutti koronaarioireyhtymä)

PLATO-tutkimukseen osallistui 18 624 potilasta, joiden epästabiliin angina pectoriksen (UA), sydäninfarktin ilman ST-nousua (NSTEMI) tai ST-nousuinfarktin (STEMI) oireet olivat alkaneet enintään 24 tuntia ennen hoitoon hakeutumista ja joita ensin hoidettiin lääkkeillä tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimo-toimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG).

Kliininen teho

Yhdessä päivittäisen ASA-annoksen kanssa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 90 mg:n tikagreloriannos ehkäisi 75 mg:n klopidoogreeliannosta paremmin tehon yhdistettyä päätetapahtumaa: CV-kuolemaa, sydäninfarktia [MI] ja aivohalvausta. Tämä ero perustui CV-kuolemaan ja sydäninfarktiin. Potilaille annettiin 300 mg:n latausannos klopidoogreelia (600 mg:n annos mahdollinen, jos potilaalle tehtiin PCI-toimenpide) tai 180 mg:aa tikagreloria.

Tämä tulos ilmeni varhaisessa vaiheessa (absoluuttisen riskin vähenemä [ARR] 0,6 % ja suhteellisen riskin vähenemä [RRR] 12 % 30 päivän kohdalla) ja 12 kuukauden pysyvä hoitovaikutus antoi 1,9 %:n vuosittaisen absoluuttisen riskin vähenemän ja 16 %:n suhteellisen riskin vähenemän. Tämä viittaa siihen, että on tarkoituksenmukaista hoitaa potilaita tikagrelorin 90 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan (ks. kohta 4.2). 54 ACS-potilaan hoito tikagrelorilla klopidoogreeliin sijasta estää yhden aterotromboottisen tapahtuman; 91 potilaan hoito estää yhden CV-kuoleman (ks. kuva 1 ja taulukko 4).

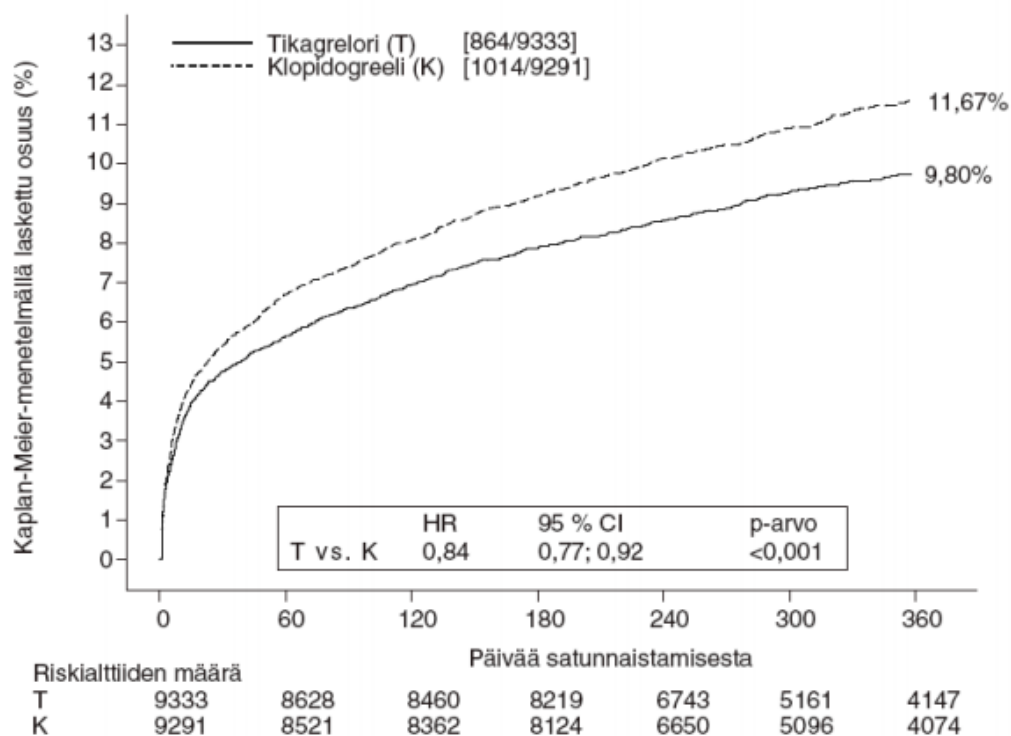
Tikagrelorin suotuisampi hoitovaikutus klopidoogreeliin verrattuna näyttää olevan yhdenmukainen monissa alaryhmissä mukaan lukien paino; sukupuoli; sairaushistoriassa diabetes mellitus, ohimenevä iskeeminen kohtaus tai aivohalvaus, johon ei liity verenvuotoa, tai revaskularisaatio; samanaikaisten hoitojen käyttö mukaan lukien hepariinit, GpIIb/IIIa-estäjät ja protonipumpun estäjät (ks. kohta 4.5); lopullinen indeksitapahtuman diagnoosi (STEMI, NSTEMI tai UA); sekä satunnaistamisen aikaan potilaalle aiottu hoito (invasiivinen tai lääkehoito).

Heikosti merkitsevä alueellinen hoitovaikutus havaittiin, minkä mukaan ensisijaisen päätetapahtuman riskitehyksien suhde (HR) oli tikagrelorilla suotuisampi muualla kuin Pohjois-Amerikassa, kun taas

riskitehyyksien suhde klopidogreelillä oli suotuisampi Pohjois-Amerikassa, joka edusti noin 10 % koko tutkittavien ryhmästä (vaikutuksen p-arvo = 0,045). Eksploratiiviset analyysit viittaavat mahdolliseen yhteyteen ASA-annoksen suuruuden kanssa niin, että tikagrelorin tehon heikentymistä havaittiin käytettäessä tikagreloria kasvavien ASA-annosten kanssa. Tikagrelorin kanssa käytettävien pitkäaikaisten päivittäisten ASA-annosten tulisi olla 75–150 mg (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kuvassa 1 esitetään riskin arviointi minkä tahansa yhdistettyyn päätetapahtumaan kuuluvan tapahtuman ensiesiintymiselle.

Kuva 1 – Kliinisen ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman – CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen – analyysi (PLATO)



Tikagrelori vähensi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman esiintymistä klopidogreeliin verrattuna sekä UA/NSTEMI- että STEMI-ryhmissä (taulukko 4). Siten potilaille, joilla on ACS (epästabiili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousua (NSTEMI) tai ST-nousuinfarkti (STEMI), mukaan lukien lääkkeitä hoidetut potilaat ja potilaat, joille on tehty perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG), voidaan käyttää 90 mg tikagreloria kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa.

Taulukko 4 – Ensisijaisien ja toissijaisien tehon päätetapahtumien analyysi (PLATO)

	Tikagrelori 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9 333	Klopidogreeli 75 mg kerran vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9 291	ARR ^a (%/v)	RRR ^a (%) (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
CV-kuolema, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003

	Tikagrelori 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9 333	Klopidogreeli 75 mg kerran vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9 291	ARR^a (%/v)	RRR^a (%) (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Invasiivinen hoitoaikomus	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Lääkehoitoaikomus	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
CV-kuolema	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (paitsi oireeton) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Aivohalvaus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Kuolema mistä tahansa syystä, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
CV-kuolema, MI (kaikki), aivohalvaus, SRI, RI, TIA tai muu ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Kuolema mistä tahansa syystä	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Selvä stenttitromboosi	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0.0123 ^d

^a ARR = absoluuttisen riskin vähenemä; RRR = suhteellisen riskin vähenemä = (1-riskitehyyksien suhde) x 100 %. Negatiivinen RRR osoittaa suhteellisen riskin lisääntymistä.

^b Oireeton MI suljettu pois.

^c SRI = vakava uusiutuva iskemia; RI = uusiutuva iskemia; TIA = ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus; ATE = valtimotukostapahtuma. "MI (kaikki)" sisältää oireettoman sydäninfarktin (tapahtuman päivämäärä on päivämäärä, jolloin havaittu).

^d Nimellinen merkitsevyysarvo; kaikki muut ovat muodollisesti tilastollisesti merkitseviä ennalta määritetyn hierarkkisen testauksen perusteella.

PLATO-tutkimuksen geneettinen liitännäistutkimus

PLATO-tutkimuksessa tehdyllä 10 285 potilaan CYP2C19- ja ABCB1-genotyypityksellä havaittiin yhteys genotyypiryhmien ja PLATO-tulosten välillä. Potilaan CYP2C19- tai ABCB1-genotyypillä ei ollut merkitsevää vaikutusta tikagrelorin suotuisampaan vaikutukseen klopidogreeliin verrattuna merkittävien CV-tapahtumien ehkäisyssä. PLATO-tutkimuksen mukaiset merkittävät verenvuodot eivät eronneet CYP2C19- tai ABCB1-genotyypistä huolimatta tikagrelorin ja klopidogreelin välillä, mikä on yhdenmukainen koko PLATO-tutkimuksen kanssa. Klopidogreeliin verrattuna PLATO-tutkimuksen mukaisten, muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyvien merkittävien verenvuotojen esiintyvyys lisääntyi tikagreloria käytettäessä potilailla, joilla oli yksi tai useampi toimimattoman CYP2C19-proteiiniin johtava alleeli ("loss of function" -alleeli), mutta potilailla, joilla ei ollut tätä entsyymin inaktivoitumiseen johtavaa alleelia, esiintyvyys oli samanlainen kuin klopidogreelilla.

Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä

Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä (CV-kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai PLATO-tutkimuksen mukaiset "kaikki merkittävät" -verenvuodot) viittaavat siihen, että

12 kuukauden ajanjaksolla ACS-sairauden diagnoosin ja akuutin vaiheen jälkeen ilmenevät merkittävät verenvuototapahtumat eivät kumoa tikagrelorin tehohyötyä klopidogreeliin verrattuna (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; $p = 0,0257$).

Kliininen turvallisuus

Holter-liittäntutkimus

Holter-monitorointeja tehtiin lähes 3 000 potilaan alaryhmässä, jotta voitiin tutkia PLATO-tutkimusten aikaisten kammioiden supistumisen taukojen ja muiden arytmiaepisodien esiintymistä. Noin 2 000 potilaalla monitorointi tehtiin sekä ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana että yhden kuukauden kuluttua siitä. Ensisijainen kiinnostava muuttuja oli ≥ 3 sekunnin pituisten taukojen esiintyminen kammioiden supistumisessa. Taukoja kammioiden supistumisessa esiintyi akuutin vaiheen aikana useammalla tikagreloria (6,0 %:lla) kuin klopidogreelia (3,5 %:lla) saaneilla potilailla. Yhden kuukauden kuluttua taukoja kammioiden supistumisessa esiintyi 2,2 %:lla tikagreloria ja 1,6 %:lla klopidogreelia saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). Taukojen lisääntyminen kammioiden supistumisessa ACS-sairauden akuutissa vaiheessa oli huomattavampaa tikagreloria saaneilla potilailla, joilla oli anamneesissaan kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (9,2 % vs. 5,4 % tikagreloripotilailla, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa, vastaavat luvut klopidogreelipotilailla: 4,0 % vs. 3,6 %). Tätä epätasapainoa ei ilmennyt yhden kuukauden kohdalla: 2,0 % tikagreloripotilailla, joilla oli anamneesissaan sydämen vajaatoiminta, vs. 2,1 % tikagreloripotilailla, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa; vastaavat luvut klopidogreelilla: 3,8 % vs. 1,4 %. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seuraamuksia (mukaan lukien sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä.

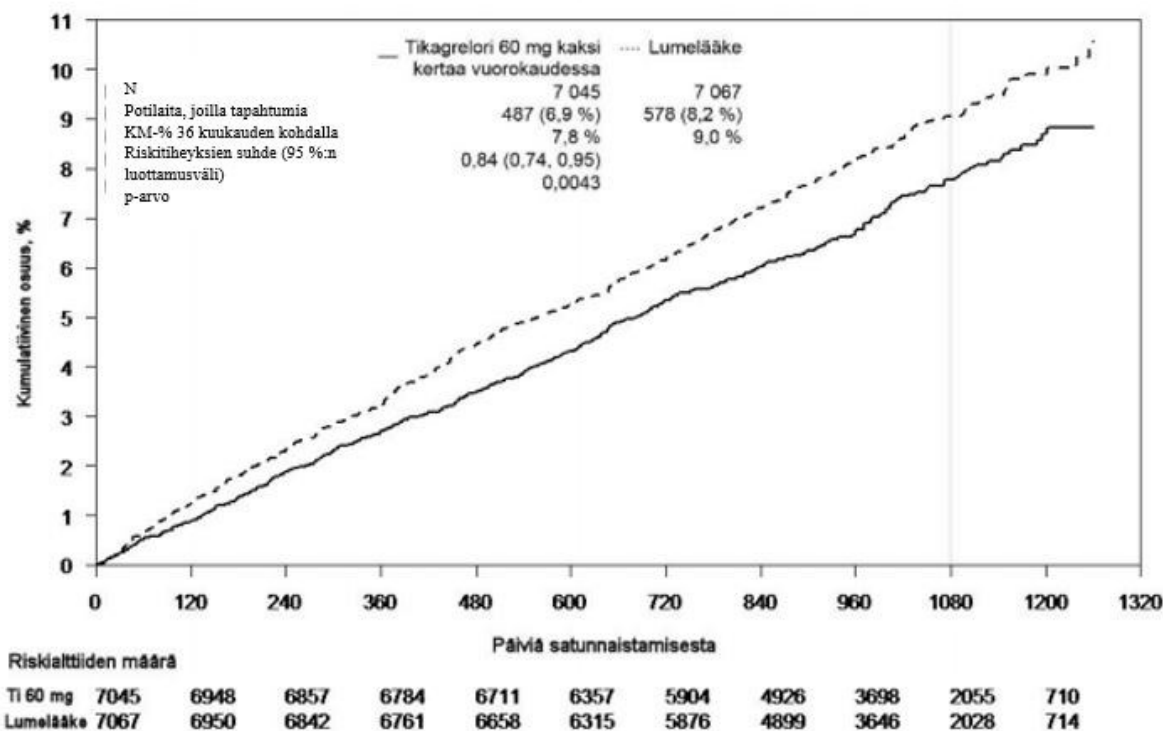
PEGASUS-tutkimus (aiempi sydäninfarkti)

PEGASUS TIMI-54 -tutkimus oli tapahtumapohjainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, kansainvälinen monikeskustutkimus, johon osallistui 21 162 potilasta ja jossa arvioitiin aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyä tikagrelorin kahdella annoksella (joko 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisylihapon (75-150 mg) kanssa verrattuna pelkään asetyylisalisylihappoon potilailla, joilla oli ollut aiemmin sydäninfarkti ja joilla oli muita aterotromboosin riskitekijöitä.

Potilaat soveltuivat tutkimukseen, jos he olivat vähintään 50-vuotiaita, heillä oli ollut aiemmin sydäninfarkti (1-3 vuotta ennen satunnaistamista) ja heillä oli ainakin yksi seuraavista aterotromboosin riskitekijöistä: vähintään 65 vuoden ikä, lääkitystä vaativa diabetes mellitus, toinen aiempi sydäninfarkti, monen suonen sepelvaltimotauti tai krooninen muu kuin loppuvaiheen munuaisen toimintahäiriö.

Potilaat eivät soveltuneet tutkimukseen, jos heille aiottiin antaa P2Y₁₂-reseptorin antagonistia, dipyridamolia, silostatsolia tai antikoagulaatiohoitoa tutkimusjakson aikana, jos heillä oli verenvuotosairaus tai heillä oli aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus tai kallonsisäinen verenvuoto, keskushermoston kasvain tai kallonsisäisten verisuonten poikkeavuus tai jos heillä oli ollut mahasuolikanavan verenvuotoa kuuden viimeksi kuluneen kuukauden aikana tai heille oli tehty suuri leikkaus viimeksi kuluneiden 30 päivän sisällä.

Kuva 2 – Kliinisen ensisijaisen yhdistetyn pääte tapahtuman – CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen – analyysi (PEGASUS)



Taulukko 5 – Ensisijaisen ja toissijaisen tehon pääte tapahtumien analyysi (PEGASUS)

Kohde	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa +ASA N=7 045			Pelkkä ASA N=7 067		p-arvo
	Potilaita, joilla tapahtumia	KM-%	Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	Potilaita, joilla tapahtumia	KM-%	
Ensisijainen päätetapahtuma						
Yhdistetty CV-kuolema/MI/aivohalvaus	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV-kuolema	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
Aivohalvaus	91 (1,3 %)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Toissijainen päätetapahtuma						
CV-kuolema	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa +ASA N=7 045			Pelkkä ASA N=7 067		p-arvo
Kohde	Potilaita, joilla tapahtumia	KM- %	Riskitehtyksiön suhde (95 %:n luottamusväli)	Potilaita, joilla tapahtumia	KM- %	
Kuolema mistä tahansa syystä	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Riskitehtyksiön suhde ja p-arvot laskettiin erikseen tikagrelorille verrattuna pelkkään asetyylisalisyylihappoon Coxin suhteellisten riskien mallilla, jossa ainoana selittävästä muuttujana oli hoitoryhmä.

KM:n prosentuaalinen osuus laskettiin 36 kuukauden kohdalla.

Huomattava: Ensimmäisten tapahtumien määrä osatekijöiden CV-kuolema, MI ja aivohalvaus osalta on kunkin osatekijän todellisten ensimmäisten tapahtumien määrä eikä se vastaa yhdistelmäpäätemuuttujan tapahtumien määrää.

(s) tarkoittaa tilastollista merkitsevyyttä.

CV = sydän- ja verisuoni-; KM = Kaplan-Meier; MI = sydäninfarkti; N = potilaiden määrä.

Sekä 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa että 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annettu tikagreloriannos yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa ehkäisivät aterotromboottisia tapahtumia paremmin kuin pelkkä asetyylisalisyylihappo (yhdistetty päätetapahtuma: CV-kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) ja hoidon teho oli yhdenmukainen koko tutkimuksen ajan; tikagrelorin 60 mg:n annoksen suhteellisen riskin vähenemäksi (RRR) saatiin 16 % ja absoluuttisen riskin vähenemäksi (ARR) 1,27 % ja tikagrelorin 90 mg:n annoksen RRR:ksi saatiin 15 % ja ARR:ksi 1,19 %.

Vaikka 90 mg:n ja 60 mg:n annoksen tehoprofiilit olivat samankaltaiset, on olemassa näyttöä siitä, että pienemmällä annoksella on parempi siedettävyys ja turvallisuusprofiili verenvuodon ja hengenahdistuksen riskin suhteen. Siksi vain 60 mg tikagreloria on suositeltavaa antaa kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa aterotromboottisten tapahtumien (CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen) ehkäisyyn potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski.

Pelkkään asetyylisalisyylihappoon verrattuna kaksi kertaa vuorokaudessa annettu tikagrelori 60 mg vähensi merkitsevästi ensisijaista yhdistettyä päätetapahtumaa CV-kuolemaa, sydäninfarktia ja aivohalvausta. Kaikki osatekijät vaikuttivat osaltaan ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman vähenemiseen (CV-kuolemien suhteellisen riskin vähenemä 17 %, sydäninfarktin 16 % ja aivohalvauksen 25 %).

Suhteellisen riskin vähenemät (RRR) yhdistetylle päätetapahtumalle päivästä 1 päivään 360 asti (RRR 17 %) ja päivästä 361 eteenpäin (RRR 16 %) olivat samanlaiset. Tietoa tikagrelorin tehosta ja turvallisuudesta yli 3 vuoden pitkäaikaishoidossa on vähän.

Näyttöä hyödystä ei ollut (ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja eli CV-kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus eivät vähentyneet, mutta merkittävä verenvuoto lisääntyi), kun kliinisesti vakaille potilaille aloitettiin tikagrelorihoito 60 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa yli 2 vuoden kuluttua sydäninfarktista tai yli yhden vuoden kuluttua edellisen ADP-reseptorin estäjällä toteutetun hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Kliininen turvallisuus

Yli 75-vuotiaat tikagreloria 60 mg saaneet potilaat keskeyttivät hoidon verenvuodon ja hengenahdistuksen vuoksi useammin (42 %) kuin nuoremmat potilaat (vaihteluväli: 23–31 %) ja ero

lumeryhmään nähden yli 75-vuotiailla potilailla oli yli 10 % (29 % lumeryhmä, 42 % tikagrelori 60 mg).

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (HESTIA 3) 193 pediatrista potilasta (iältään 2 – < 18-vuotiaita), joilla oli sirppisolautauti, satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai tikagreloria annoksella 15–45 mg kaksi kertaa päivässä kehon painon mukaan määrättyen. Tikagreloriryhmässä trombosyyttien estovaikutuksen mediaani oli 35 % ennen annoksen ottamista ja 56 % 2 tuntia annoksen ottamisen jälkeen vakaassa tilassa.

Lumelääkkeeseen verrattuna tikagrelorihoidolla ei todettu hyötyä vaso-okklusiivisten kriisien määrään.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tikagreloria sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä akuutin koronaarioireyhtymän (ACS) ja aiemman sydäninfarktin (MI) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tikagrelorin farmakokinetiikka on lineaarinen, ja altistus tikagrelorille ja sen aktiiviselle metaboliitille (AR-C124910XX) on 1 260 mg:aan asti suunnilleen suhteessa annokseen.

Imeytyminen

Tikagrelorin imeytyminen on nopeaa t_{max} -arvon mediaanin ollessa noin 1,5 tuntia. Pääasiallisen veressä kiertävän (myöskin aktiivisen) metaboliitin AR-C124910XX:n muodostuminen tikagrelorista on nopeaa t_{max} -arvon mediaanin ollessa noin 2,5 tuntia. Kun tikagreloria annetaan 90 mg suun kautta kerta-annoksena paaston jälkeen terveille tutkittaville, C_{max} on 529 ng/ml ja AUC 3 451 ng*h/ml. Metaboliitti/kanta-aine-suhteet ovat 0,28 (C_{max}) ja 0,42 (AUC). Tikagrelorin ja AR-C124910XX:n farmakokinetiikka potilailla, joilla on ollut aiemmin sydäninfarkti, oli yleisesti samanlainen kuin ACS-populaatiolla. PEGASUS-tutkimuksen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tikagrelorin mediaani- C_{max} oli 391 ng/ml ja AUC oli 3 801 ng*h/ml vakaassa tilassa tikagrelorin 60 mg:n annoksella. Tikagrelorin 90 mg:n annoksella C_{max} oli 627 ng/ml ja AUC 6 255 ng*h/ml vakaassa tilassa.

Tikagrelorin keskimääräisen absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 36 %. Rasvapitoisen aterian nauttiminen suurensi tikagrelorin AUC-arvoa 21 % ja pienensi aktiivisen metaboliitin C_{max} -arvoa 22 %, mutta sillä ei ollut vaikutusta tikagrelorin C_{max} -arvoon eikä aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon. Näiden pienten muutosten kliininen merkitys on vähäinen, ja siksi tikagreloria voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti ovat P-gp:n substraatteja.

Kun tikagrelori annetaan veteen sekoitettuna murskattuina tabletteina suun kautta tai nenämahaletkulla mahalaukuun, sen hyötyosuus on verrannollinen kokonaisuun tabletteihin tikagrelorin ja aktiivisen metaboliitin AUC- ja C_{max} -arvojen suhteen. Veteen sekoitetuista murskatuista tikagreloritableteista mitattu alkuvaiheen altistus (0,5 tuntia ja 1 tunti annoksen ottamisen jälkeen) oli suurempi kuin kokonaisilla tableteilla ja pitoisuusprofiili sen jälkeen (2–48 tuntia) oli yleensä täysin samanlainen.

Jakautuminen

Tikagrelorin vakaan tilan jakautumistilavuus on 87,5 litraa. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 99,0 %).

Biotransformaatio

CYP3A4 on tärkein tikagrelorin metaboliasta ja aktiivisen metaboliitin muodostumisesta vastaava entsyymi, ja niiden yhteisvaikutukset muiden CYP3A-substraattien kanssa vaihtelee aktivaatiosta estoon.

Tikagrelorin päämetaboliitti on aktiivinen AR-C124910XX, joka sitoutuu verihytaleiden P2Y₁₂ ADP-reseptoriin *in vitro*. Systeeminen altistus aktiiviselle metaboliitille on noin 30–40 % tikagrelorilla saadusta altistuksesta.

Eliminaatio

Tikagrelorin pääasiallinen eliminaatioreitti on maksametabolia. Kun annetaan radioaktiivisesti merkittyä tikagreloria, radioaktiivisuudesta erittyy keskimäärin noin 84 % (57,8 % ulosteeseen, 26,5 % virtsaan). Sekä tikagrelorista että sen aktiivisesta metaboliitista erittyi virtsaan alle 1 % annoksesta. Aktiivisen metaboliitin pääasiallinen eliminaatioreitti on mitä todennäköisimmin sappieritys. Tikagrelorin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 7 tuntia ja aktiivisen metaboliitin 8,5 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäillä ACS-potilailla (≥ 75 -vuotiaat) havaittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä nuorempiin potilaisiin verrattuna suuremmat tikagrelorin (C_{max} ja AUC: noin 25 %) ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkittävänä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapsista, joilla on sirppisolutauti, on vain vähän tietoja saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

HESTIA 3-tutkimuksessa 2 – < 18-vuotiaille potilaille annettiin tikagreloria kaksi kertaa päivässä pediatrisille potilaille tarkoitettuina 15 mg:n liukenevina tabletteina kerta-annoksilla 15 mg ≥ 12 – ≤ 24 kg painaville potilaille, 30 mg > 24 – ≤ 48 kg painaville potilaille ja 45 mg > 48 kg painaville potilaille. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella keskimääräinen AUC oli 1 095–1 458 ng*h/ml ja keskimääräinen C_{max} oli 143–206 ng/ml vakaassa tilassa.

Sukupuoli

Naisilla havaittiin miehiin verrattuna suuremmat tikagrelorin ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) altistus tikagrelorille oli noin 20 % pienempi ja altistus sen aktiiviselle metaboliitille noin 17 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali.

Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat hemodialyysihoidoa, muuna kuin dialyysipäivänä annetun tikagrelorin (90 mg) AUC oli 38 % ja C_{max} 51 % suurempi kuin tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Vastaavaa altistuksen suurenemista havaittiin, kun tikagrelori annettiin juuri ennen dialyysia (AUC suureni 49 % ja C_{max} 61 %), mikä osoittaa, että tikagrelori ei ole dialysoitavissa. Altistus aktiiviselle metaboliitille suureni vähemmän (AUC 13–14 % ja C_{max} 17–36 %). Tikagrelorin trombosyyttien aggregaatiota estävä vaikutus (IPA) ei ollut dialyysistä riippuvainen potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, ja se oli vastaavanlainen kuin tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Terveiden tutkittavien verrokkiryhmään verrattuna tikagrelorin C_{max} oli 12 % ja AUC 23 % suurempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Tikagrelorin trombosyyttien aggregaation estovaikutus oli kuitenkin samanlainen kummassakin ryhmässä. Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Tikagreloria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä sen käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ole farmakokineettistä tietoa. Potilailla, joiden vähintään yksi maksa-arvo oli kohtalaisesti tai huomattavasti kohonnut maksan toimintakokeissa lähtötilanteessa, tikagrelorin pitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin samansuuruisia tai hieman suurempia verrattuna potilaisiin, joiden maksa-arvot eivät olleet kohonneet lähtötilanteessa. Annoksen muuttamista ei suositella kohtalaisesta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Etninen tausta

Aasialaista syntyperää olevilla potilailla on 39 % suurempi keskimääräinen hyötyosuus verrattuna valkoihoisiin potilaisiin. Itsensä mustaihoisiksi määritelleillä potilailla tikagrelorin hyötyosuus oli 18 % pienempi kuin valkoihoisilla potilailla, kliinisissä farmakologiatutkimuksissa tikagreloriantistus (C_{\max} ja AUC) oli japanilaisilla tutkittavilla noin 40 % (20 % painoon suhteuttamisen jälkeen) suurempi kuin valkoihoisilla. Itsensä espanjalaisiksi tai latinalaisamerikkalaisiksi määritelleillä potilailla altistus oli samanlainen kuin valkoihoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tikagrelorin ja sen päämetaboliitin prekliiniset tiedot eivät osoita liiallista haittavaikutusriskiä ihmisillä käytettynä. Tiedot perustuvat turvallisuutta, farmakologiaa, kerta- ja toistuvaisannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin.

Maha-suolikanavan ärsytystä havaittiin useilla eläinlajeilla kliinisesti merkittävillä altistustasoilla (ks. kohta 4.8).

Naarasrotilla suuret tikagreloriannokset lisäsivät kohdun kasvainten (adenokarsinoomien) ja maksa-adenoomien esiintymistä. On todennäköistä, että kohdun kasvaimia aiheuttava mekanismi johtuu hormoniepätasapainosta, joka voi aiheuttaa kasvaimia rotilla. On todennäköistä, että maksa-adenomia aiheuttava mekanismi johtuu jyräjöille tyypillisestä maksan entsyymi-induktiosta. Siksi karsinogeenisuushavainnoilla ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille.

Vähäisiä kehityspoikkeamia havaittiin rotilla, kun käytettiin emolle toksista annosta (turvamarginaali 5,1). Kaneilla havaittiin vähäistä maksan ja luuston kehityksen viivästyistä sellaisilla sikiöillä, joiden emoille annettiin suuria annoksia, vaikka annokset eivät osoittautuneet emolle toksisiksi (turvamarginaali 4,5).

Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta mukaan lukien lievästi vähäisempää emon painonnousua sekä vastasyntyneiden poikasten elinkyvyn heikkenemistä, syntymäpainon laskua ja kasvun viivästyistä. Tikagrelori aiheutti epäsäännöllisiä kiimasyklejä (pääasiassa pidentyneitä syklejä) naarasrotilla, mutta se ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien yleiseen hedelmällisyyteen. Farmakokineettiset tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä tikagrelorilla ovat osoittaneet, että kanta-ainetta ja sen metaboliitteja erittyi rottien maitoon (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mannitoli

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Hydroksipropyylise lluloosa

Karmelloosikalsium

Magnesiumstearaatti

Tablettipäällyste

Ticagrelor Stada 60 mg

Hypromelloosi E464

Titaanidioksidi E171

Punainen rautaoksidi E172

Makrogoli E1521

Ticagrelor Stada 90 mg

Hypromelloosi E464

Titaanidioksidi E171

Talkki E553b
Keltainen rautaoksidi E172
Makrogoli E1521

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpinäkyvä läpipainopakkaus: 3 vuotta

Perforoitu, läpinäkyvä yksittäispakattu läpipainopakkaus: 3 vuotta

PP-sulkimella, johon on integroitu silikageelikorkki, varustettu HDPE-purkki: 2 vuotta

Lapsiturvallisella PP-sulkimella, johon on integroitu silikageelikorkki, varustettu HDPE-purkki:
2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä PVC-PVdC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa on 14, 56, 60, 100 tai 168 tablettia.

Perforoitu, läpinäkyvä yksittäispakattu PVC-PVdC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa on 14x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 tablettia.

Lapsiturvallisella PP-sulkimella, johon on integroitu silikageelikorkki, varustettu HDPE-purkki sisältää 100 tablettia.

Sairaalapakkaus:

PP-sulkimella, johon on integroitu silikageelikorkki, varustettu HDPE-purkki sisältää 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

60 mg: 36693

90 mg: 36694

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. elokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ticagrelor STADA 60 mg filmdragerade tabletter
Ticagrelor STADA 90 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tikagrelor.
Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg tikagrelor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ticagrelor Stada 60 mg

Runda, bikonvexa, rosa filmdragerade tabletter, diameter cirka 8 mm.

Ticagrelor Stada 90 mg

Runda, bikonvexa, gula filmdragerade tabletter, diameter cirka 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ticagrelor Stada, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med

- akut koronart syndrom (AKS) eller
- tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterotrombotisk händelse (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter som tar Ticagrelor Stada ska även ta en daglig låg underhållsdos av ASA 75–150 mg, såvida detta ej är specifikt kontraindicerat.

Akut koronart syndrom

Behandling med Ticagrelor Stada ska påbörjas med en laddningsdos på 180 mg och därefter fortsätts med 90 mg två gånger dagligen. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas behandling med Ticagrelor Stada 90 mg två gånger dagligen i 12 månader om inte utsättning är kliniskt indicerad (se avsnitt 5.1).

Tidigare hjärtinfarkt

Ticagrelor Stada 60 mg två gånger dagligen är den rekommenderade dosen vid behov av förlängd behandling för patienter som haft hjärtinfarkt för minst ett år sedan och löper hög risk för ny aterotrombotisk händelse (se avsnitt 5.1). Behandling kan startas utan avbrott som fortsättningsbehandling efter den inledande ettåriga behandlingen med Ticagrelor Stada 90 mg eller behandling med en annan adenosindifosfat (ADP)-receptorhämmare för patienter som haft akut koronart syndrom och löper hög risk för att utveckla en ny aterotrombotisk händelse. Behandling kan

även inledas upp till 2 år efter en hjärtinfarkt, eller inom ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för tikagrelor bortom 3 års förlängd behandling.

Om byte behövs, bör den första dosen av Ticagrelor Stada administreras 24 timmar efter den sista dosen av det andra trombocythämmande läkemedlet.

Missad dos

Avbrott i behandlingen bör också undvikas. Om en patient missar en dos Ticagrelor Stada ska patienten endast ta en tablett (nästa dos) vid nästa ordinarie tillfälle.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ticagrelor har ej studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och användning till dessa patienter är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Det finns endast begränsad information tillgänglig för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas inte men Ticagrelor Stada bör användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tikagrelor för barn under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av tikagrelor hos barn med sicklecellsjukdom (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

Ticagrelor Stada kan administreras med eller utan mat.

För patienter som inte kan svälja tablett/tabletterna hela kan tabletterna krossas till ett fint pulver som blandas i ett halvt glas vatten och dricks omedelbart. Glaset ska sköljas med ytterligare ett halvt glas vatten och innehållet drickas. Blandningen kan även administreras via en nasogastrisk sond (CH8 eller större). Det är viktigt att spola igenom den nasogastriska sonden med vatten efter att blandningen har administrerats.

Instruktioner för att öppna burken

Tryck ned locket och vrid det moturs.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.8)
- Aktiv patologisk blödning
- Tidigare genomgången intrakraniell blödning (se avsnitt 4.8)
- Svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)
- Samtidig administrering av tikagrelor och starka CYP3A4-hämmare (till exempel ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir), eftersom samtidig administrering kan leda till en avsevärd ökning av exponeringen för tikagrelor (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Användningen av tikagrelor till patienter med känd förhöjd blödningsrisk ska vägas mot nyttan i termer av prevention av aterosklerotiska händelser (se avsnitt 4.8 och 5.1). Om tikagrelor är kliniskt indicerat ska det användas med försiktighet till följande patientgrupper:

- Patienter med benägenhet för blödning (till exempel på grund av nyligen genomgången trauma, nyligen genomgången kirurgiskt ingrepp, koagulationsrubbningar, aktiv eller nyligen aktiv gastrointestinal blödning) eller som har ökad risk för trauma. Användning av tikagrelor är kontraindicerad till patienter med aktiv patologisk blödning, till dem med en tidigare genomgången intrakraniell blödning och till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).
- Patienter med samtidig administrering av läkemedel som kan ge en förhöjd blödningsrisk (till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), orala antikoagulantia och/eller fibrinolytika) inom 24 timmar från administreringen av tikagrelor.

Trombocytttransfusion upphävde inte den trombocythämmande effekten av tikagrelor hos friska försökspersoner och det är osannolikt att det är av klinisk nytta för patienter med blödning. Eftersom samtidig administrering av tikagrelor och desmopressin ej reducerade blödningstiden, är det ej sannolikt att desmopressin är effektivt för hantering av kliniska blödningshändelser (se avsnitt 4.5).

Antifibrinolytiska läkemedel (aminokapronsyra eller tranexamsyra) och/eller rekombinant faktor VIIa-behandling kan eventuellt öka hemostasen. Tikagrelor kan sättas in på nytt när blödningsorsaken har identifierats och bringats under kontroll.

Kirurgiska ingrepp

Patienterna ska rådas att informera läkare och tandläkare om att de står på tikagrelor innan något ingrepp bokas in och innan något nytt läkemedel tas i användning.

Patienter i PLATO-studien som genomgick kranskärlskirurgi och som behandlades med tikagrelor hade fler blödningar än patienter som behandlades med klopidogrel när läkemedlet sattes ut inom 1 dag före ingreppet men hade en likartad frekvens av större blödningar jämfört med klopidogrel när behandlingen sattes ut 2 eller flera dagar före ingreppet (se avsnitt 4.8). Om en patient ska genomgå elektiv kirurgi och den trombocythämmande effekten ej är önskvärd, ska tikagrelor sättas ut 5 dagar före ingreppet (se avsnitt 5.1).

Patienter med tidigare ischemisk stroke

Patienter med akut koronart syndrom och tidigare ischemisk stroke kan behandlas med tikagrelor i upp till 12 månader (PLATO-studien).

Patienter med tidigare hjärtinfarkt och tidigare ischemisk stroke inkluderades inte i PEGASUS-studien. Då dessa data saknas kan behandling längre än ett år inte rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Användning av tikagrelor är kontraindicerad för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3). Det finns begränsad erfarenhet av tikagrelor hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med risk för bradykardi

Holter EKG-monitorering har visat en ökad frekvens av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser vid behandling med tikagrelor jämfört med klopidogrel. Patienter med förhöjd risk för bradykardi (till exempel patienter utan pacemaker som har sjuk sinusknuta, AV-block II eller III eller bradykardi-relaterad synkope) uteslöts från de huvudstudier som utvärderade säkerhet och effekt för tikagrelor. Med tanke på den begränsade kliniska erfarenheten ska tikagrelor därför användas med försiktighet till dessa patienter, (se avsnitt 5.1).

Dessutom bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända för att inducera bradykardi. Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades

dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända för att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin) (se avsnitt 4.5).

Under Holter-substudien i PLATO fick fler patienter ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder med tikagrelor än med klopidogrel under den akuta fasen av deras akuta koronara syndrom. Ökningen av Holter-detekterade ventrikulära pauser med tikagrelor var högre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än i den totala studiepopulationen under den akuta fasen av akut koronart syndrom, men inte efter en månad med tikagrelor eller jämfört med klopidogrel. Det fanns inga negativa kliniska konsekvenser förenade med denna obalans (inklusive synkope och pacemakerinsättning) i denna patientpopulation (se avsnitt 5.1).

Fall av bradyarytmier och AV-block har efter marknadsgodkännande rapporterats hos patienter som tar tikagrelor (se avsnitt 4.8), i första hand hos patienter med ACS där myokardischemi och samtidigt läkemedel som sänker hjärtfrekvensen eller påverkar ledningsförmågan i hjärtat är potentiella störande faktorer. Patientens kliniska tillstånd och samtidig medicinering bör utvärderas som potentiella orsaker före justering av behandling.

Dyspné

Dyspné rapporterades för patienter som behandlades med tikagrelor. Dyspnén är vanligen av lätt till måttlig intensitet och ger ofta med sig utan att det krävs någon utsättning av behandlingen. Patienter med astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan ha en förhöjd absolut risk för dyspné vid behandling med tikagrelor. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen. Mekanismen har inte klagjorts. Om en patient rapporterar ny, långvarig eller förvärrad dyspné ska detta utredas fullständigt och om behandlingen med tikagrelor inte tolereras ska den avbrytas. För mer information, se avsnitt 4.8.

Central sömnapné

Central sömnapné inklusive Cheyne-Stokes andning har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som tar tikagrelor. Vid misstanke om central sömnapné bör ytterligare klinisk utvärdering övervägas.

Förhöjda kreatinivärden

Kreatinivärden kan stiga under behandling med tikagrelor. Mekanismen har inte klagjorts. Njurfunktionen ska kontrolleras i enlighet med klinisk praxis. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas att njurfunktionen även kontrolleras en månad efter insättningen av behandlingen med tikagrelor, varvid speciell uppmärksamhet ska ges till patienter ≥ 75 år, patienter med måttligt/svårt nedsatt njurfunktion och de som får samtidig behandling med en angiotensinreceptorblockerare (ARB).

Förhöjda urinsyravärden

Hyperurikemi kan förekomma under behandling med tikagrelor (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iakttas när det gäller patienter med hyperurikemi eller giktartrit i anamnesen. Som en försiktighetsåtgärd avrådes användning av tikagrelor till patienter med urinsyrane fropati.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

I mycket sällsynta fall har trombotisk trombocytopen purpura (TTP) rapporterats vid behandling med tikagrelor. TTP karakteriseras av trombocytopeni och mikroangiopatisk hemolytisk anemi associerad med antingen neurologiska fynd, njursvikt eller feber. TTP är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver snabbt insättande av behandling inklusive plasmaferes.

Interferens med trombocytfunktionstest för att diagnostisera heparininducerad trombocytopeni (HIT)

I trombocyttaggregationstest (heparin induced platelet activation test, HIPA-test), som används för att diagnostisera HIT, aktiverar antikroppar mot trombocytfaktor 4/heparinantikroppar i patientserum trombocyterna från friska donatorer i närvaro av heparin.

Falskt negativt resultat i trombocytfunktionstest (inklusive men inte begränsat till HIPA-test) för HIT har rapporterats hos patienter som fått tikagrelor. Detta är relaterat till att tikagrelor, som finns i

patientens serum/plasma, hämmar P2Y₁₂-receptorn på de friska donatortrombocyterna i testet. Information om samtidig behandling med tikagrelor krävs för tolkning av trombocytfunktionstester för HIT.

Hos patienter som har utvecklat HIT bör nytta-riskförhållandet för fortsatt behandling med tikagrelor utvärderas, både med hänsyn till det protrombotiska tillståndet för HIT och den ökade risken för blödning med samtidig antikoagulant- och tikagrelorbehandling.

Övrigt

Baserat på ett samband som observerades i PLATO-studien mellan underhållsdosen av ASA och den relativa effekten av tikagrelor jämfört med klopidogrel, rekommenderas ej samtidig administrering av tikagrelor och en hög underhållsdos av ASA (>300 mg) (se avsnitt 5.1).

För tidig utsättning

För tidig utsättning av trombocythämmande behandling, inklusive tikagrelor, skulle kunna leda till en förhöjd risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke till följd av patientens bakomliggande sjukdom. För tidigt avslutad behandling bör därför undvikas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tikagrelor är primärt ett CYP3A4-substrat och en svag CYP3A4-hämmare. Tikagrelor är även ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat och en svag P-gp-hämmare och kan öka exponeringen för P-gp-substrat.

Effekter av läkemedel och andra produkter på tikagrelor

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

CYP3A4-hämmare

- Starka CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av ketokonazol och tikagrelor ökade C_{max} och AUC för tikagrelor med faktor 2,4 respektive 7,3. C_{max} och AUC för den aktiva metaboliten reducerades med 89 % respektive 56 %. Andra starka CYP3A4-hämmare (klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) förväntas ha liknande effekter, och samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare med tikagrelor är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- Måttliga CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av diltiazem och tikagrelor ökade C_{max} för tikagrelor med 69 % och AUC med faktor 2,7 och sänkte C_{max} för den aktiva metaboliten med 38 % medan AUC var oförändrad. Tikagrelor hade ingen effekt på plasmanivåerna av diltiazem. Övriga måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel amprenavir, aprepitant, erytromycin och flukonazol) förväntas ha en liknande effekt och kan således administreras tillsammans med tikagrelor.
- En fördubbling av exponeringen för tikagrelor observerades efter daglig konsumtion av stora mängder grapefruktjuice (3 x 200 ml). En ökad exponering av denna storleksordning förväntas inte vara kliniskt relevant för de flesta patienter.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rifampicin och tikagrelor sänkte C_{max} och AUC för tikagrelor med 73 % respektive 86 %. C_{max} för den aktiva metaboliten var oförändrad medan AUC sänktes med 46 %. Övriga CYP3A-inducerare (till exempel fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) förväntas minska exponeringen för tikagrelor. Samtidig administrering av tikagrelor och potenta CYP3A-inducerare kan minska exponering och effekt av tikagrelor, därför avråds samtidig användning av tikagrelor.

Ciklosporin (P-gp- och CYP3A-hämmare)

Samtidig administrering av ciklosporin (600 mg) och tikagrelor ökade C_{max} och AUC för tikagrelor med 2,3 gånger respektive 2,8 gånger. AUC för den aktiva metaboliten ökade med 32 % och C_{max} minskade med 15 % i närvaro av ciklosporin.

Det finns inga tillgängliga data om samtidig användning av tikagrelor och andra aktiva substanser som också är potenta P-gp-hämmare och måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel verapamil, kinidin) som

även kan öka exponeringen för tikagrelor. Om kombinationen inte kan undvikas, ska samtidig användning ske med försiktighet.

Övriga läkemedel

Klinisk-farmakologiska interaktionsstudier har visat att samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin och ASA eller desmopressin inte hade någon effekt på farmakokinetiken för tikagrelor eller den aktiva metaboliten eller på den ADP-inducerade trombocyttaggregationen jämfört med enbart tikagrelor. Om de är kliniskt indicerade ska läkemedel som påverkar hemostasen användas med försiktighet i kombination med tikagrelor.

En fördröjd och minskad exponering för orala P2Y₁₂-hämmare, inklusive tikagrelor och dess aktiva metabolit har observerats hos patienter med AKS som behandlades med morfin (35 % reduktion av tikagrelorexponering). Denna interaktion kan ha samband med minskad gastrointestinal motilitet och gäller för andra opioider. Den kliniska relevansen är okänd, men data indikerar potentialen för minskad tikagreloeffekt hos patienter som samtidigt får tikagrelor och morfin. Hos patienter med AKS, som inte kan göra uppehåll med morfin och för vilka snabb P2Y₁₂-hämmning bedöms som avgörande, kan användning av en parenteral P2Y₁₂-hämmare övervägas.

Effekter av tikagrelor på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

- Simvastatin – Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin ökade C_{max} för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och ökade C_{max} för simvastatinsyra med 64 % och AUC med 52 %, med ökning för vissa individer med en faktor 2 till 3. Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatindoser överstigande 40 mg dagligen skulle kunna ge simvastatinbiverkningar och måste vägas mot den potentiella nyttan. Simvastatin hade ingen effekt på plasmanivåerna av tikagrelor. Tikagrelor kan eventuellt ha liknande effekt på lovastatin. Användning av tikagrelor i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej.
- Atorvastatin – Samtidig administrering av atorvastatin och tikagrelor ökade C_{max} för atorvastatinsyra med 23 % och AUC med 36 %. Liknande höjningar av AUC och C_{max} observerades för alla atorvastatinsyrametaboliter. Höjningarna betraktas ej som kliniskt signifikanta.
- En liknande effekt på andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 kan inte uteslutas. Patienter i PLATO-studien som behandlades med tikagrelor tog en rad olika statiner, utan några bekymmer för någon koppling till statinsäkerheten bland de 93 % av PLATO-kohorten som tog dessa läkemedel.

Tikagrelor är en svag CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av tikagrelor och CYP3A4-substrat med smala terapeutiska index (det vill säga cisaprid eller ergotalkaloider) rekommenderas ej, eftersom tikagrelor kan öka exponeringen av dessa läkemedel.

P-gp-substrat (inklusive digoxin, ciklosporin)

Samtidig administrering av tikagrelor ökade C_{max} för digoxin med 75 % och AUC med 28 %. Medeldalnivåerna av digoxin ökade cirka 30 % vid samtidig administrering med tikagrelor, med vissa enskilda maximala ökning upp till faktor 2. I närvaro av digoxin påverkades inte C_{max} och AUC för tikagrelor och dess aktiva metabolit. Därför rekommenderas lämplig klinisk övervakning och/eller laboratorieövervakning när man ger P-gp-beroende läkemedel med smalt terapeutiskt index, såsom digoxin, samtidigt med tikagrelor.

Tikagrelor hade ingen effekt på blodnivåerna av ciklosporin. Effekten av tikagrelor på andra P-gp-substrat har inte studerats.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C9

Samtidig administrering av tikagrelor och tolbutamid ledde ej till några förändringar i plasmanivåerna av något av läkemedlen, vilket tyder på att tikagrelor inte är en CYP2C9-hämmare och att det inte är troligt att det skulle påverka den CYP2C9-medierade metaboliseringen av läkemedel som warfarin och tolbutamid.

Rosuvastatin

Tikagrelor kan påverka den renala utsönderingen av rosuvastatin vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. Även om den exakta mekanismen inte är känd ledde samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin i vissa fall till nedsatt njurfunktion, förhöjd CPK-nivå och rabdomyolys.

Orala antikonceptionsmedel

Samtidig administrering av tikagrelor och levonorgestrel och etinylöstradiol ökade exponeringen för etinylöstradiol med cirka 20 % men påverkade ej farmakokinetiken för levonorgestrel. Ingen kliniskt relevant påverkan på effekten av orala antikonceptionsmedel förväntas när levonorgestrel och etinylöstradiol administreras samtidigt med tikagrelor.

Läkemedel kända för att inducera bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser och bradykardi bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända att inducera bradykardi (se avsnitt 4.4). Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin).

Andra samtidigt administrerade läkemedel

I kliniska studier administrerades tikagrelor ofta tillsammans med ASA, protonpumpshämmare, statiner, betablockerare, angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare och angiotensinreceptorblockerare allt efter behov mot olika samtidiga sjukdomstillstånd under lång tid, och även heparin, lågmolekylärt heparin och intravenösa GpIIb/IIIa-hämmare under korta behandlingstider (se avsnitt 5.1). Ingen evidens för kliniskt signifikanta negativa interaktioner observerades med dessa läkemedel.

Samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin eller desmopressin hade ingen effekt på aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), aktiverad koagulationstid (ACT) eller faktor Xa-analyser. På grund av potentiella farmakodynamiska interaktioner ska emellertid försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel kända för att påverka hemostasen.

Till följd av rapporter om kutana blödningsrubbingar med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (till exempel paroxetin, sertralin och citalopram) rekommenderas försiktighet vid administrering av SSRI tillsammans med tikagrelor eftersom detta kan öka blödningsrisken.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med tikagrelor.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tikagrelor i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tikagrelor rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tikagrelor och dess aktiva metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tikagrelor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Tikagrelor saknade effekt på fertiliteten hos han- och hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tikagrelor har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med tikagrelor har yrsel och förvirring rapporterats. Därför bör patienter som upplever dessa symtom vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för tikagrelor har utvärderats i två stora utfallsstudier i fas 3 (PLATO och PEGASUS) som inkluderade fler än 39 000 patienter (se avsnitt 5.1).

I PLATO avbröt en större andel av patienterna behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar än de behandlade med klopidogrel (7,4 % mot 5,4 %). I PEGASUS avbröt en större andel av patienterna behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar jämfört med patienter behandlade med enbart ASA (16,1 % för tikagrelor 60 mg tillsammans med ASA jämfört med 8,5 % för enbart ASA-behandlade patienter). De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlades med tikagrelor var blödning och dyspné (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Följande biverkningar har identifierats i studier eller har rapporterats vid erfarenhet efter godkännande för försäljning med tikagrelor (tabell 1).

Biverkningarna listas enligt MedDRAs organsystemklass (SOC). Inom varje organsystemklass rangordnas biverkningarna efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 – Biverkningar efter frekvens och organsystemklass (SOC)

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tumörblödningar ^a	
Blodet och lymfsystemet	Blödning vid blodrubbningar ^b			Trombotisk trombocytopen purpura ^c
Immunsystemet			Överkänslighet inklusive angioödem ^c	
Metabolism och nutrition	Hyperurikemi ^d	Gikt/giktartrit		
Psykiska störningar			Förvirring	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, synkope, huvudvärk	Intrakraniell blödning ^m	
Ögon			Ögonblödning ^c	
Öron och balansorgan		Vertigo	Öronblödning	
Hjärtat				Bradyarytmi, AV-block ^c
Blodkärl		Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Blödning i respiratoriska systemet ^f		

Magtarmkanalen		Gastrointestinal blödning ^g , diarré, illamående, dyspepsi, förstoppning	Retroperitoneal blödning	
Hud och subkutan vävnad		Subkutan eller dermal blödning ^h , utslag, klåda		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelblödningar ⁱ	
Njurar och urinvägar		Urinvägsblödning ^j		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Blödningar i reproduktionssystem ^k	
Undersökningar		Förhöjt blodkreatinin ^d		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Blödning efter ingrepp, traumatiska blödningar ^l		

a t.ex. blödning från blåscancer, gastrisk cancer, koloncancer

b t.ex. ökad tendens att få blåmärken, spontana hematom, blödningsdiates

c identifierat i rapporter efter godkännande för försäljning

d frekvenser härledda från laboratorieobservationer (Stegring av urinsyra till >övre normalgränsen från ett initialt värde under eller inom referensintervall. Kreatininhöjningar på >50 % från initialt värde.) och inte ursprunglig biverkningsrapportfrekvens

e t.ex. konjunktival, retinal, intraokulär blödning

f t.ex. epistaxis, hemoptys

g t.ex. gingival blödning, rektal blödning, magsårsblödning

h t.ex. ekkymos, hudblödning, petekier

i t.ex. hemartros, muskelblödning

j t.ex. hematuri, cystitblödning

k t.ex. vaginal blödning, hematospermi, postmenopausal blödning

l t.ex. kontusion, traumatiskt hematom, traumatisk blödning

m d.v.s. spontan, procedurrelaterad eller traumatisk intrakraniell blödning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

Blödningsfynd i PLATO

Det totala utfallet av blödningsfrekvenser i PLATO-studien visas i tabell 2.

Tabell 2 – Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 12 månader (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg två gånger dagligen N=9 235	Klopidogrel N=9 186	p-värde*
PLATO total större	11,6	11,2	0,4336
PLATO större fatale/livshotande	5,8	5,8	0,6988
Icke-CABG-relaterad PLATO större	4,5	3,8	0,0264
Icke-procedurrelaterad PLATO större	3,1	2,3	0,0058
PLATO total större + mindre	16,1	14,6	0,0084
Icke-procedurrelaterad PLATO större + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definierad större	7,9	7,7	0,5669

TIMI-definierad större + mindre	11,4	10,9	0,3272
---------------------------------	------	------	--------

Definitioner av blödningskategorier:

Större fatal/livshotande blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller transfusion av ≥4 erytrocytenheter; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjärttamponad; eller med hypovolemisk chock eller svår hypotoni som kräver blodtryckshöjande medel eller kirurgi.

Större annan: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30–50 g/l eller transfusion av 2–3 erytrocytenheter; eller signifikant funktionsnedsättning.

Mindre blödning: Medicinsk intervention krävs för att stoppa eller behandla blödning.

TIMI större-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller intrakraniell blödning.

TIMI mindre-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30–50 g/l.

**p*-värde beräknat från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgrupp som enda förklarande variabel

Tikagrelor och klopido­grel skilde sig inte i fråga om frekvenser för PLATO större fatal/livshotande blödning, PLATO total större-blödning, TIMI större-blödning eller TIMI mindre-blödning (tabell 2). Det förekom dock fler PLATO kombinerade större + mindre-blödningar med tikagrelor jämfört med klopido­grel. Få patienter i PLATO hade fatala blödningar: 20 (0,2 %) för tikagrelor och 23 (0,3 %) för klopido­grel (se avsnitt 4.4).

Varken ålder, kön, vikt, ras, geografisk region, samtidiga sjukdomstillstånd, samtidig behandling eller sjukdomshistoria, inklusive en tidigare stroke eller transient ischemisk attack, gav någon prediktion av vare sig total blödning eller PLATO-definierad icke-procedurel­aterad större blödning. Således identifierades ej någon speciell riskgrupp för någon undergrupp av blödningar.

CABG-relaterad blödning:

I PLATO fick 42 % av de 1 584 patienter (12 % av kohorten) som genomgick kranskär­lskirurgi en PLATO större fatal/livshotande blödning utan någon skillnad mellan behandlings­grupperna. Fatal CABG-blödning förekom hos 6 patienter i varje behandlingsgrupp (se avsnitt 4.4).

Icke-CABG-relaterad blödning och icke-procedurel­aterad blödning:

Tikagrelor och klopido­grel skilde sig inte i fråga om PLATO-definierad icke-CABG större fatal/livshotande blödning, men PLATO-definierad total större-blödning, TIMI större och TIMI större + mindre-blödning var vanligare med tikagrelor. När alla procedurel­aterade blödningar togs bort förekom det på likartat sätt fler blödningar med tikagrelor än med klopido­grel (tabell 2). Utsättning av behandlingen på grund av icke-procedurel­aterad blödning var vanligare för tikagrelor (2,9 %) än för klopido­grel (1,2 %; *p* < 0,001).

Intrakraniell blödning:

Det förekom fler icke-procedurel­aterade intrakraniella blödningar med tikagrelor (*n*=27 blödningar hos 26 patienter, 0,3 %) än med klopido­grel (*n*=14 blödningar, 0,2 %), av vilka 11 blödningar med tikagrelor och 1 med klopido­grel var fatala. Det förelåg ingen skillnad i det totala antalet fatala blödningar.

Blödningsfynd i PEGASUS

Totalt utfall av blödningshändelser i PEGASUS-studien visas i tabell 3.

Tabell 3 – Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 36 månader (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen + ASA N=6 958		Enbart ASA N=6 996	
Säkerhetseffekt­mått	KM %	Ris­kvot (95 % konfidensintervall)	KM %	<i>p</i> -värde
TIMI-definierade blödningskategorier				

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen + ASA N=6 958		Enbart ASA N=6 996	
Säkerhetseffektmått	KM %	Risikkvot (95 % konfidenstervall)	KM %	p-värde
TIMI Större	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,000
Intrakraniell blödning	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Övriga TIMI större	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI större eller mindre	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI större eller mindre eller som kräver läkarvård	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definierade blödningskategorier				
PLATO större	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/livshotande	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Övriga PLATO större	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO större eller mindre	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Blödningskategoridefinitioner:

TIMI större:

Fatal blödning, ELLER intrakraniell blödning, ELLER kliniskt uppenbara tecken på blödning associerat med ett hemoglobinfall (Hgb) på ≥ 50 g/l, eller när Hgb inte är tillgängligt, ett hematokritfall (Hct) på 15 %.

Fatal:

En blödningshändelse som leder direkt till döden inom 7 dagar.

Övriga TIMI större:

Icke-fatal icke-intrakraniell TIMI större blödning.

TIMI mindre:

Kliniskt påtaglig med 30–50 g/l sänkning av hemoglobin.

TIMI som kräver läkarvård:

Kräver intervention, ELLER leder till sjukhusvård, ELLER måste bedömas.

PLATO större fatal/livshotande:

Fatal blödning, ELLER en intrakraniell blödning, ELLER intraperikardiell med hjärttamponad, ELLER med hypovolemisk chock eller svår hypotoni som kräver blodtryckshöjande/inotropa läkemedel eller operation ELLER kliniskt påtaglig med >50 g/l sänkning av hemoglobin eller transfusion av ≥ 4 enheter av röda blodkroppar.

PLATO större övriga:

Signifikant funktionsnedsättande, ELLER kliniskt påtaglig med 30–50 g/l sänkning av hemoglobin, ELLER transfusion av 2–3 enheter erythrocyter.

PLATO mindre:

Kräver medicinsk intervention för att stoppa eller behandla blödning.

I PEGASUS var TIMI större blödning för tikagrelor 60 mg två gånger dagligen vanligare än för enbart ASA. Ingen ökad blödningsrisk sågs för fatal blödning och endast en mindre ökning observerades för intrakraniella blödningshändelser, jämfört med enbart ASA-behandling. Det var få fatala blödningshändelser i studien, 11 (0,3 %) för tikagrelor 60 mg och 12 (0,3 %) för enbart ASA-behandling.

Den observerade ökade risken för TIMI större blödning med tikagrelor 60 mg berodde främst på en högre frekvens av övriga TIMI större blödningshändelser som berodde på händelser i magtarmkanalen (organsystemklass).

Ökade blödningsmönster liknande TIMI större sågs även för blödningskategorierna TIMI större eller mindre, för PLATO större och för PLATO större eller mindre (se tabell 3). Utsättning av behandlingen på grund av blödning var vanligare med tikagrelor 60 mg jämfört med enbart ASA-behandling (6,2 %

respektive 1,5 %). De flesta av dessa blödningar var av lägre allvarlighetsgrad (klassificerade som TIMI som kräver läkarvård), t.ex. epistaxis, blåmärken och hematom.

Blödningsprofilen för tikagrelor 60 mg var enhetlig för flera predefinierade undergrupper (t.ex. ålder, kön, vikt, etnicitet, geografisk region, samsjuklighet, samtidig behandling och sjukdomshistoria) för blödningshändelserna TIMI större, TIMI större eller mindre och PLATO större.

Intrakraniell blödning

Spontana intrakraniella blödningar rapporterades med likartade frekvenser för tikagrelor 60 mg och enbart ASA-behandling (n=13, 0,2 % i båda behandlingsgrupperna). Traumatiska och procedurrelaterade intrakraniella blödningar visade en mindre ökning vid behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) jämfört med enbart ASA-behandling (n=10, 0,1 %). Det förekom 6 fatala intrakraniella blödningar med tikagrelor 60 mg och 5 fatala intrakraniella blödningar med enbart ASA-behandling. Incidensen för intrakraniell blödning var låg i båda behandlingsgrupperna med tanke på den signifikanta komorbiditeten och den undersökta populationens kardiovaskulära riskfaktorer.

Dyspné

Dyspné, en känsla av andnöd, rapporteras av patienter som behandlas med tikagrelor. Biverkningar av dyspnétyp (dyspné, vilodyspné, ansträngningsdyspné, paroxysmal nattlig dyspné och nattlig dyspné) rapporterades i PLATO sammanlagt av 13,8 % av patienterna som behandlades med tikagrelor och av 7,8 % av patienterna som behandlades med klopidogrel. Prövarna i PLATO-studien bedömde att dyspnén hade ett orsakssamband med behandlingen hos 2,2 % av patienterna som tog tikagrelor och 0,6 % av dem som tog klopidogrel och få dyspnésymtom var allvarliga (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (se avsnitt 4.4). De flesta dyspnésymtomen var av lätt till måttlig intensitet, och de flesta rapporterades som en enstaka episod tidigt efter det att behandlingen hade inletts.

Jämfört med klopidogrel kan patienter med astma/KOL som behandlas med tikagrelor ha en förhöjd risk för icke allvarlig dyspné (3,29 % tikagrelor jämfört med 0,53 % klopidogrel) och allvarlig dyspné (0,38 % tikagrelor jämfört med 0,00 % klopidogrel). I absoluta termer var denna risk högre än i den totala PLATO-populationen. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Cirka 30 % av episoderna gav med sig inom 7 dagar. PLATO inkluderade patienter med hjärtsvikt, KOL eller astma vid baseline; det var mer sannolikt att dessa patienter, samt äldre, rapporterade dyspné. För tikagrelor avbröt 0,9 % av patienterna behandlingen med studiens aktiva substans på grund av dyspné jämfört med 0,1 % av dem som tog klopidogrel. Den högre incidensen av dyspné med tikagrelor är inte förenad med nyutvecklad eller försämrad hjärt- eller lungsjukdom (se avsnitt 4.4). Tikagrelor påverkar inte lungfunktionstester.

I PEGASUS rapporterades dyspné hos 14,2 % av patienterna som tog tikagrelor 60 mg två gånger dagligen och hos 5,5 % av patienterna som tog enbart ASA. Precis som i PLATO var den rapporterade dyspnén oftast av lätt till måttlig intensitet (se avsnitt 4.4). Patienter som rapporterade dyspné tenderade att vara äldre och hade oftare dyspné, KOL eller astma vid inklusion.

Undersökningar

Urinsyrastegringar: I PLATO steg urinsyra i serum över den övre normalgränsen hos 22 % av patienterna som behandlades med tikagrelor jämfört med 13 % av patienterna som fick klopidogrel. Motsvarande siffror i PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % respektive 5,5 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo. Medelvärde för urinsyra i serum ökade cirka 15 % med tikagrelor jämfört med cirka 7,5 % med klopidogrel och sjönk, efter det att behandlingen hade avbrutits, till cirka 7 % med tikagrelor, men utan att någon sänkning observerades för klopidogrel. I PEGASUS sågs en reversibel ökning av medelnivåerna av urinsyra i serum på 6,3 % respektive 5,6 % för tikagrelor 90 mg respektive 60 mg, jämfört med en sänkning på 1,5 % i placebogruppen. I PLATO var frekvensen för giktarttrit 0,2 % för tikagrelor jämfört med 0,1 % för klopidogrel. Motsvarande siffror för gikt/giktarttrit i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % respektive 1,1 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tikagrelor tolereras väl i enstaka doser på upp till 900 mg. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande i en studie med enstaka ökande doser. Andra kliniskt betydelsefulla biverkningar som kan förekomma vid överdosering innefattar dyspné och ventrikulära pauser (se avsnitt 4.8).

I händelse av en överdosering kan ovanstående potentiella biverkningar förekomma och EKG-övervakning ska övervägas.

Det finns för närvarande ingen känd antidot för att upphäva effekterna av tikagrelor, och tikagrelor är inte dialyserbart (se avsnitt 5.2). Behandling av överdosering bör följa vanlig lokal medicinsk praxis. Den förväntade effekten av alltför hög dosering av tikagrelor är en förlängd varaktighet för den blödningsrisk som är förenad med trombocythämning. Det är osannolikt att trombocyttransfusion är av klinisk nytta för patienter med blödning (se avsnitt 4.4). Om blödning uppträder ska andra lämpliga understödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytagerationshämmande medel, exklusive heparin
ATC-kod: B01AC24

Verkningsmekanism

Ticagrelor Stada innehåller tikagrelor, som ingår i den kemiska klassen cyklopentyltriazolopyrimidiner (CPTP) och är en oral, direktverkande, selektiv och reversibel P2Y₁₂-receptorantagonist som förhindrar ADP-medierad P2Y₁₂-beroende trombocytaktivering och aggregation. Tikagrelor förhindrar inte ADP-bindning, men när det är bundet till P2Y₁₂-receptorn förhindrar tikagrelor ADP-inducerad signaltransduktion. Eftersom trombocyter deltar i initiering och/eller utveckling av trombotiska komplikationer vid aterosklerotisk sjukdom har hämning av trombocytfunktionen visats minska risken för kardiovaskulära händelser, såsom dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke.

Tikagrelor ökar också lokala endogena adenosinnivåer genom att hämma den ekvibrativa nukleosidtransportören-1 (ENT-1).

Tikagrelor har visats förstärka följande adenosininducerade effekter hos friska försökspersoner och hos patienter med akut koronart syndrom: vasodilatation (mätt genom ökning av koronarblodflödet hos friska frivilliga och patienter med akut koronart syndrom; huvudvärk), hämning av trombocytfunktion (i humant helblod *in vitro*) och dyspné. Man har dock inte tydligt kunnat klarlägga någon koppling mellan de observerade ökningarna av adenosin och de kliniska effekterna (t.ex.: morbiditet-mortalitet).

Farmakodynamisk effekt

Insättning av farmakologisk effekt

Hos patienter med stabil kranskärslsjukdom (CAD) som står på ASA uppvisar tikagrelor ett snabbt anslag för den farmakologiska effekten, vilket visas av ett medelvärde för hämningen av trombocytaggregationen (IPA) för tikagrelor på cirka 41 % 0,5 timmar efter en laddningsdos på 180 mg, med en maximal IPA-effekt på 89 % 2–4 timmar efter administrering, och effekten bibehålls mellan 2 till 8 timmar. 90 % av patienterna hade en slutlig IPA >70 % 2 timmar efter administrering.

Avtagande av farmakologisk effekt

Om kranskärslskirurgi (CABG) planeras är blödningsrisken för tikagrelor förhöjd jämfört med klopidogrel om läkemedlet sätts ut inom mindre än 96 timmar före ingreppet.

Information om byte av läkemedel

Byte från klopidogrel 75 mg till tikagrelor 90 mg två gånger dagligen leder till en absolut IPA-ökning på 26,4 % och byte från tikagrelor till klopidogrel leder till en absolut IPA-minskning på 24,5 %. Patienterna kan byta från klopidogrel till tikagrelor utan något avbrott i den trombocythämmande effekten (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska evidensen för effekt och säkerhet för tikagrelor härleds från två fas 3-prövningar:

- PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes]-studien, en jämförelse av tikagrelor och klopidogrel, båda givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with Tikagrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients]-studien, en jämförelse av tikagrelor kombinerat med ASA och enbart ASA-behandling.

PLATO-studien (akut koronart syndrom)

PLATO-studien omfattade 18 624 patienter som sökte inom 24 timmar från debut av symtom på instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt, och behandlades initialt medicinskt eller med PCI eller med CABG.

Klinisk effekt

Tillsammans med daglig basal ASA-behandling visade sig tikagrelor 90 mg två gånger dagligen vara överlägset 75 mg klopidogrel dagligen för att förhindra det sammansatta effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke, varvid skillnaden utgjordes av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt. Patienterna erhöll en laddningsdos på 300 mg klopidogrel (eventuellt 600 mg om de genomgått PCI) eller 180 mg tikagrelor.

Resultatet visade sig tidigt (absolut riskreduktion [ARR] 0,6 % och relativ riskreduktion [RRR] 12 % efter 30 dagar), med en konstant behandlingseffekt under hela tolv månadersperioden som gav en ARR på 1,9 % per år med en RRR på 16 %. Detta tyder på att det är lämpligt att behandla patienterna med tikagrelor 90 mg två gånger dagligen i 12 månader (se avsnitt 4.2). Behandling av 54 patienter med akut kranskärslsjukdom med tikagrelor i stället för klopidogrel förhindrar 1 aterotrombotisk händelse; behandling av 91 förhindrar 1 kardiovaskulär död (se figur 1 och tabell 4).

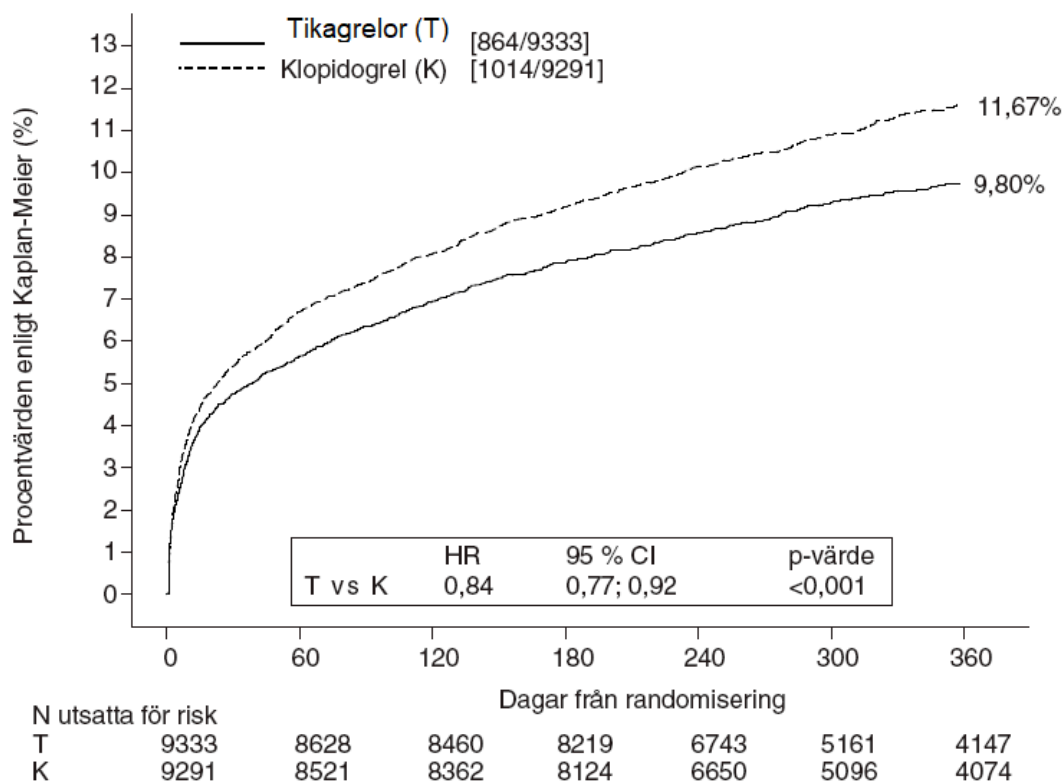
Behandlingseffekten av tikagrelor jämfört med klopidogrel visar sig vara konsekvent i många undergrupper, inbegripet vikt; kön; diabetes mellitus, transient ischemisk attack eller icke-hemorragisk stroke eller revaskularisering i anamnesen, varvid samtidig behandling inbegriper hepariner, GpIIb/IIIa-hämmare och protonpumpshämmare (se avsnitt 4.5); diagnos vid slutlig indexhändelse (ST-höjningsinfarkt, icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina); och den behandlingsmetod som avsågs användas vid randomisering (invasiv eller medicinsk).

En svagt signifikant behandlingsinteraktion med geografisk region observerades, vilket gör att riskkvoten (HR) för det primära effektmåttet är till tikagrelors fördel i resten av världen men till klopidogrels fördel i Nordamerika, vilket motsvarade cirka 10 % av hela den studerade populationen (p -värde för interaktionen = 0,045). En minskad effekt har observerats med tikagrelor vid ökande

ASA-doser och explorativa analyser tyder på ett möjligt samband med ASA-dosen. Vid kronisk behandling med ASA tillsammans med tikagrelor bör den dagliga ASA-dosen ligga på 75–150 mg (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Figur 1 visar en uppskattning av tiden till en första förekomst av någon av de händelser som ingick i det sammansatta effektmåttet.

Figur 1 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PLATO)



Tikagrelor reducerade förekomsten av det sammansatta primära effektmåttet jämfört med klopidogetrel i både instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt- eller ST-höjningsinfarkt-populationen (tabell 4). Tikagrelor 90 mg två gånger dagligen kan således användas tillsammans med låg dos av ASA för patienter med akut koronart syndrom (instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt [NSTEMI] eller ST-höjningsinfarkt [STEMI]); inklusive patienter som behandlas med läkemedel, och patienter som behandlas med perkutan koronar intervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

Tabell 4 – Analys av primära och sekundära effektmått (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg två gångar dagligen (% patienter med händelse) N=9 333	Klopidogetrel 75 mg en gång dagligen (% patienter med händelse) N=9 291	ARR ^a (%/år)	RRR ^a (%) (95 % konfidenstervall)	p-värde
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv avsikt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk avsikt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d

	Tikagrelor 90 mg två gångar dagligen (% patienter med händelse) N=9 333	Klopidogrel 75 mg en gång dagligen (% patienter med händelse) N=9 291	ARR^a (%/år)	RRR^a (%) (95 % konfidsintervall)	p-värde
Kardiovaskulär död	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitet av alla orsaker, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulär död, total hjärtinfarkt, stroke SRI, RI, TIA eller annan ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet av alla orsaker	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitiv stenttrombos	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion = (1-relativ risk) x 100 %. En negativ RRR indikerar en relativ riskökning.

^b exklusive tyst hjärtinfarkt.

^c SRI = svår recidiverande ischemi; RI = recidiverande ischemi; TIA = transient ischemisk attack; ATE = arteriell trombotisk händelse. Total hjärtinfarkt inkluderar tyst hjärtinfarkt, med datum för händelsen satt till det datum då den upptäcktes.

^d nominellt signifikansvärde; alla övriga är formellt statistiskt signifikanta vid fördefinierad hierarkisk testning.

Den genetiska substudien i PLATO

CYP2C19- och ABCB1-genotypning av 10 285 patienter påvisade ett samband mellan genotypgrupper och resultaten i PLATO-studien. Överlägsenheten hos tikagrelor jämfört med klopidogrel när det gäller att minska större kardiovaskulära händelser påverkades inte signifikant av patientens CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. I likhet med PLATO-huvudstudien skilde sig inte total PLATO större-blödning mellan tikagrelor och klopidogrel, oavsett CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. Icke-CABG-relaterad PLATO större-blödning ökade med tikagrelor jämfört med klopidogrel hos patienter med en eller flera CYP2C19-alleler med förlorad funktion, men var likartad med den för klopidogrel hos patienter utan någon allel med förlorad funktion.

Kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet

Ett kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller PLATO-definierad ”totalt större” blödning) tyder på att effektvinsten för tikagrelor jämfört med klopidogrel inte uppvägs av större blödningshändelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, RR 0,92; p=0,0257) under 12 månader efter akut koronart syndrom.

Klinisk säkerhet

Holter-substudie

För att studera förekomsten av ventrikulära pauser och andra arytmier under PLATO-studien genomförde prövarna Holter-monitorering i en undergrupp på nästan 3 000 patienter, av vilka cirka 2 000 registrerades både i den akuta fasen av deras akuta koronara syndrom och efter en månad. Den primära variabeln av intresse var förekomsten av ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder. Fler patienter fick ventrikulära pauser med tikagrelor (6,0 %) än med klopidogrel (3,5 %) i den akuta fasen; och 2,2 % respektive 1,6 % efter 1 månad (se avsnitt 4.4). Ökningen av ventrikulära pauser i den akuta fasen av

akut koronart syndrom var mer uttalad hos tikagrelorbehandlade patienter med en anamnes av kronisk hjärtsvikt (9,2 % jämfört med 5,4 % hos patienter utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; för klopidogrelbehandlade patienter var den 4,0 % hos dem med anamnes av kronisk hjärtsvikt jämfört med 3,6 % hos dem utan anamnes av kronisk hjärtsvikt). Denna obalans förekom inte efter en månad: 2,0 % jämfört med 2,1 % för tikagrelorbehandlade patienter med respektive utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; och 3,8 % jämfört med 1,4 % med klopidogrel. Det fanns dock inga negativa kliniska konsekvenser (vilket inkluderar insättning av pacemaker) förenade med denna obalans i denna patientpopulation.

PEGASUS-studien (tidigare hjärtinfarkt)

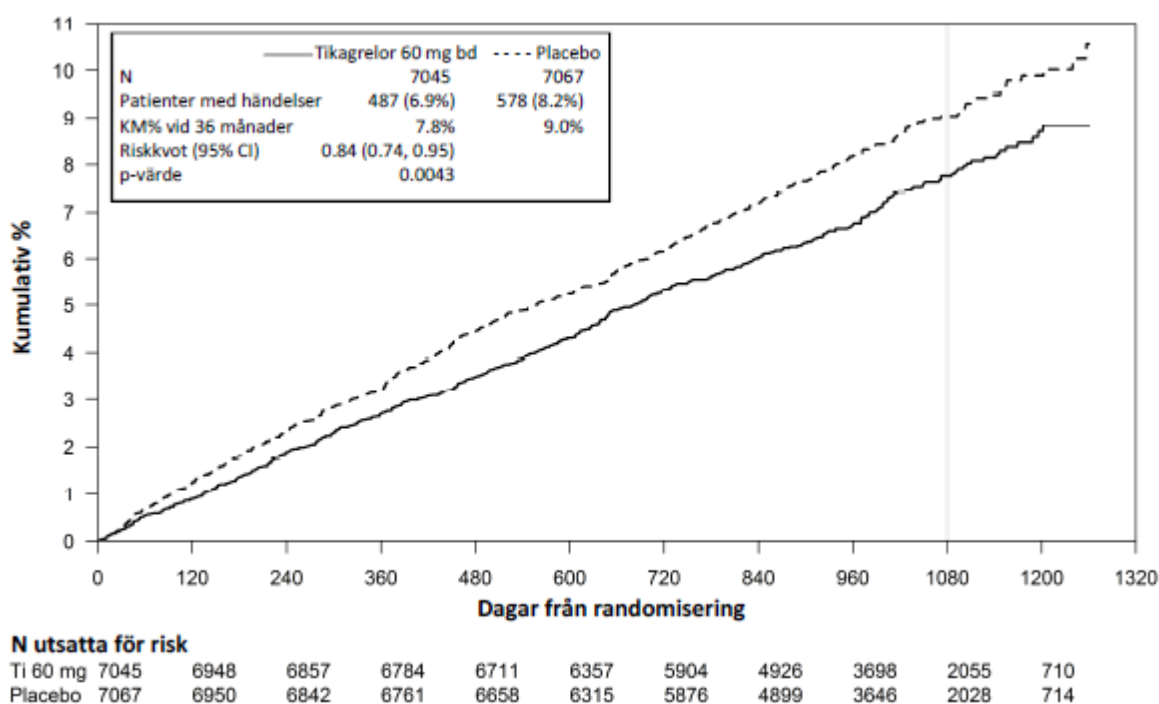
PEGASUS TIMI-54-studien var en händelsedrivna, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell multicenterstudie med parallella grupper som innefattade 21 162 patienter, för att utvärdera prevention av aterotrombotiska händelser med tikagrelor givet i 2 doser (antingen 90 mg två gånger dagligen eller 60 mg två gånger dagligen) kombinerat med låg dos av ASA (75–150 mg), jämfört med behandling med enbart ASA hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och ytterligare riskfaktorer för aterotrombos.

Patienter inkluderades om de var 50 år eller äldre med en tidigare hjärtinfarkt (1 till 3 år före randomisering), samt hade minst en av följande riskfaktorer för aterotrombos: ålder ≥ 65 år, diabetes mellitus som krävde medicinering, en andra tidigare hjärtinfarkt, evidens för flerkärslsjuka eller kroniskt nedsatt njurfunktion som inte var terminal.

Patienter exkluderades om man hade planerat att använda en P2Y₁₂-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol eller behandling med antikoagulantia under studieperioden; om de hade en blödningrubbnings, en tidigare ischemisk stroke eller intrakraniell blödning, en tumör i det centrala nervsystemet eller en intrakraniell vaskulär avvikelse; om de hade haft gastrointestinal blödning inom de föregående 6 månaderna eller en större operation inom de föregående 30 dagarna.

Klinisk effekt

Figur 2 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PEGASUS)



Tabell 5 – Analys av primära och sekundära effektmått (PEGASUS)

Kännetecken	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen + ASA N=7 045			Enbart ASA N=7 067		p-värde
	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Primärt effektmått						
Sammanfattat kardiovaskulär död/hjärtinfarkt/stroke	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Hjärtinfarkt	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Stroke	91 (1,3 %)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundära effektmått						
Kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalitet av alla orsaker	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Riskkvot och p-värden är beräknade separat för tikagrelor jämfört med enbart ASA från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgruppen som den enda förklarande variabeln.

KM-procent beräknad vid 36 månader.

Obs! Antalet första händelser för komponenterna kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och adderas inte till antalet händelser i det sammansatta effektmåttet.

(s) Indikerar statistisk signifikans.

KI = konfidensintervall; HR = riskkvot; KM = Kaplan-Meier; N = antal patienter.

Både regimerna 60 mg två gånger dagligen och 90 mg två gånger dagligen av tikagrelor i kombination med ASA var överlägsna enbart ASA vid preventionen av aterotrombotiska händelser (sammansatt effektmått: kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke), med en enhetlig behandlingseffekt över hela studieperioden, vilket gav en RRR på 16 % och en ARR på 1,27 % för tikagrelor 60 mg och en RRR på 15 % och en ARR på 1,19 % för tikagrelor 90 mg.

Även om effektprofilerna för 90 mg och 60 mg var likartad, finns det evidens för att den lägre dosen har en bättre tolerabilitets- och säkerhetsprofil i relation till risken för blödning och dyspné. Därför rekommenderas endast tikagrelor 60 mg två gånger dagligen administrerat samtidigt med ASA för prevention av aterotrombotiska händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterotrombotisk händelse.

I relation till enbart ASA, reducerade tikagrelor 60 mg två gånger dagligen signifikant det primära sammansatta effektmåttet för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Var och en av komponenterna bidrog till reduktionen av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär 17 % RRR, hjärtinfarkt 16 % RRR och stroke 25 % RRR).

RRR för det sammansatta effektmåttet från 1 till 360 dagar (17 % RRR) och från 361 dagar och därefter (16 % RRR) var likartad. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för tikagrelor bortom 3 års förlängd behandling.

Det fanns ingen evidens av fördelar (ingen reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke, men en ökning av större blödningar) när tikagrelor 60 mg två gånger dagligen infördes på kliniskt stabila patienter >2 år efter hjärtinfarkt eller mer än ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare (se även avsnitt 4.2).

Klinisk säkerhet

Andelen utsättningar av tikagrelor 60 mg på grund av blödningar och dyspné var högre hos patienter >75 år (42 %) än hos yngre patienter (intervall: 23–31 %) med en skillnad på mer än 10 % jämfört med placebo (42 % jämfört med 29 %) hos patienter >75 år.

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp fas III-studie (HESTIA 3), randomiserades 193 pediatrika patienter (i åldrarna 2 år upp till 18 år) med sickelcellsjukdom för att antingen få placebo eller tikagrelor med doser på 15 mg till 45 mg två gånger dagligen beroende på kroppsvikt. Tikagrelor resulterade i ett medianvärde för trombocythämning på 35 % före dosering och 56 % 2 timmar efter dosering vid steady state.

Det fanns ingen behandlingsnytta av tikagrelor jämfört med placebo på andelen vaso-okklusiva kriser.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller tikagrelor för alla grupper av den pediatrika populationen för akut koronart syndrom (AKS) och tidigare hjärtinfarkt (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tikagrelor uppvisar linjär farmakokinetik och exponeringen för tikagrelor och den aktiva metaboliten (AR-C124910XX) är ungefär dosproportionell upp till 1 260 mg.

Absorption

Tikagrelor absorberas snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 1,5 timmar. Bildningen av den huvudsakliga cirkulerande metaboliten AR-C124910XX (också aktiv) från tikagrelor sker snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 2,5 timmar. Efter en oral engångsdos av tikagrelor 90 mg på fastande mage till friska försökspersoner är C_{max} 529 ng/ml och AUC 3 451 ng*h/ml. Kvoterna metabolit/moderssubstans är 0,28 för C_{max} och 0,42 för AUC. Farmakokinetiken för tikagrelor och AR-C124910XX hos patienter med tidigare hjärtinfarkt var generellt sett likartad med den i populationen med akut koronart syndrom. Baserat på en farmakokinetisk analys av populationen i PEGASUS-studien var medianvärdet för C_{max} 391 ng/ml och AUC var 3 801 ng*h/ml vid steady state för tikagrelor 60 mg. För tikagrelor 90 mg var C_{max} 627 ng/ml och AUC var 6 255 ng*h/ml vid steady state.

Medelvärde för den absoluta biotillgängligheten för tikagrelor uppskattades vara 36 %. Intag av en fettrik måltid ledde till en 21-procentig ökning av AUC för tikagrelor och en 22-procentig minskning av C_{max} för den aktiva metaboliten men hade ej någon effekt på C_{max} för tikagrelor eller AUC för den aktiva metaboliten. Dessa små förändringar anses ha minimal klinisk betydelse; därför kan tikagrelor tas med eller utan föda. Såväl tikagrelor som den aktiva metaboliten är P-gp-substrat.

Tikagrelor som krossade tabletter blandade i vatten och givet peroralt eller administrerat genom en nasogastrisk sond i magsäcken har en biotillgänglighet som är jämförbar med hela tabletter med avseende på AUC och C_{max} för tikagrelor och den aktiva metaboliten. Den initiala exponeringen (0,5 och 1 timme efter dosering) från krossade tikagrelortabletter blandade i vatten var högre jämfört med hela tabletter, men därefter (2 till 48 timmar) en generellt identisk koncentrationsprofil.

Distribution

Distributionsvolymen för tikagrelor vid steady state är 87,5 l. Tikagrelor och den aktiva metaboliten binds i stor utsträckning till humant plasmaprotein (>99,0 %).

Metabolism

CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som ansvarar för metaboliseringen av tikagrelor och bildningen av den aktiva metaboliten, och deras interaktioner med andra CYP3A-substrat sträcker sig från aktivering till hämning.

Den huvudsakliga metaboliten av tikagrelor är AR-C124910XX, som också är aktiv vilket visas genom dess *in vitro*-bindning till ADP-receptorn P2Y₁₂ på trombocyter. Den systemiska exponeringen för den aktiva metaboliten är cirka 30–40 % av den för tikagrelor.

Eliminering

Den primära eliminationsvägen för tikagrelor är via metabolisering i levern. När radioaktivt märkt tikagrelor administreras är det genomsnittliga utbytet av radioaktiviteten cirka 84 % (57,8 % i faeces, 26,5 % i urinen). Utbytena av tikagrelor och den aktiva metaboliten i urinen låg båda under 1 % av dosen. Den primära eliminationsvägen för den aktiva metaboliten är med största sannolikhet utsöndring i gallan. Medel- $t_{1/2}$ var cirka 7 timmar för tikagrelor och 8,5 timmar för den aktiva metaboliten.

Särskilda populationer

Äldre

Högre exponeringar för tikagrelor (cirka 25 % för både C_{max} och AUC) och den aktiva metaboliten observerades hos äldre patienter med akut kranskärlssjukdom (≥ 75 år) jämfört med yngre patienter i den populationsfarmakokinetiska analysen. Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt signifikanta (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Det finns begränsad erfarenhet hos barn med sicklecellssjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.1).

I HESTIA 3-studien fick pediatrika patienter i åldrarna 2 år upp till 18 år som väger ≥ 12 till ≤ 24 kg, >24 till ≤ 48 kg och >48 kg tikagrelor som dispergerbara 15 mg tabletter med doser på 15, 30 och 45 mg två gånger dagligen. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys varierade genomsnittligt AUC från 1 095 ng*h/ml till 1 458 ng*h/ml och genomsnittligt C_{max} varierade från 143 ng/ml till 206 ng/ml vid steady state.

Kön

Högre exponeringar för tikagrelor och den aktiva metaboliten observerades hos kvinnor jämfört med män. Skillnaderna betraktas ej som kliniskt signifikanta.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för tikagrelor var cirka 20 % lägre och exponeringen för den aktiva metaboliten var cirka 17 % högre hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion.

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som krävde hemodialys var AUC och C_{max} för tikagrelor 90 mg, administrerat på en dag utan dialys, 38 % respektive 51 % högre jämfört med hos försökspersoner med normal njurfunktion. En liknande ökning av exponering observerades när tikagrelor administrerades omedelbart före dialys (49 % respektive 61 %), vilket visar att tikagrelor inte är dialyserbart. Exponering för den aktiva metaboliten ökade i mindre utsträckning (AUC 13-14 % och C_{max} 17-36 %). Hämningen av trombocyttaggregationen (IPA) för tikagrelor var oberoende av dialys hos patienter med njursjukdom i slutstadiet och var likartad med den för personer med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

C_{\max} och AUC för tikagrelor var 12 % respektive 23 % högre för patienter med lätt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade friska försökspersoner, men IPA-effekten av tikagrelor var emellertid likartad mellan de två grupperna. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Tikagrelor har inte studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och det finns ingen farmakokinetisk information för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter som hade måttlig eller svår förhöjning av en eller flera leverfunktionstester vid inklusion, var plasmakoncentrationerna av tikagrelor i genomsnitt likartade eller något högre jämfört med de utan förhöjda värden vid inklusion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet

Patienter med asiatiskt ursprung har 39 % högre genomsnittlig biotillgänglighet än kaukasiska patienter. Patienter som betraktade sig själva som svarta hade 18 % lägre biotillgänglighet av tikagrelor jämfört med kaukasiska patienter, i klinisk-farmakologiska studier var exponeringen (C_{\max} och AUC) för tikagrelor hos japanska försökspersoner cirka 40 % högre (20 % efter justering för kroppsvikt) än hos kaukasier. Exponeringen hos patienter som betraktade sig själva som latinamerikaner var likartad med den för kaukasier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data för tikagrelor och dess huvudmetabolit visade inte någon oacceptabel risk för biverkningar hos människor, vilket baseras på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid singeldos och upprepade doser och potentiell genotoxicitet.

Gastrointestinal irritation observerades hos flera djurarter vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 4.8).

Hos råttthor uppvisade tikagrelor i hög dos en ökad incidens av uterustumörer (adenocarcinom) och en ökad incidens av leveradenom. Mekanismen för uterustumörerna är sannolikt en hormonell obalans som kan leda till tumörer hos råttor. Mekanismen bakom leveradenomen beror sannolikt på en gnagarspecifik enzyminduktion i levern. Det bedöms därför som osannolikt att karcinogenicitetsfynden är relevanta för människor.

Hos råttor sågs mindre utvecklingsanomalier vid doser som var toxiska för modern (säkerhetsmarginal 5,1). Hos kaniner sågs en lätt fördröjning av levermognad och skelettutveckling hos foster från kaninmödrar som fått hög dos utan att någon toxicitet visats hos modern (säkerhetsmarginal 4,5).

Studier på råttor och kaniner har visat reproduktionseffekter, med en lätt reducerad viktuppgång hos modern och en sänkt livsduglighet och födelsevikt hos de nyfödda, med en fördröjd tillväxt. Tikagrelor gav oregelbundna cykler (i flertalet fall förlängda cykler) hos honråttor, men påverkade inte den totala fertiliteten hos han- och honråttor. Farmakokinetiska studier utförda med radioaktivt märkt tikagrelor har visat att moderföreningen och dess metaboliter utsöndras i mjölk från råttor (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Kalciumvätefosfatdihydrat

Hydroxipropylcellulosa

Karmelloskalcium

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Ticagrelor Stada 60 mg

Hypromellos E464

Titandioxid E171

Röd järnoxid E172

Makrogol E1521

Ticagrelor Stada 90 mg

Hypromellos E464

Titandioxid E171

Talk E553b

Gul järnoxid E172

Makrogol E1521

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Transparent blister: 3 år

Perforerad transparent endosblister: 3 år

HDPE-burk med PP-förslutning med integrerat kiselgellock: 2 år

HDPE-burk med barnskyddande PP-förslutning med integrerat kiselgellock: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-PVdC/Al transparent blister med 14, 56, 60, 100, 168 tabletter.

PVC-PVdC/Al perforerad transparent endosblister med 14x1, 56x1, 60x1, 100x1, 168x1 tabletter.

HDPE-burk med barnskyddande PP-förslutning av plast med integrerat kiselgellock innehållande 100 tabletter.

Sjukhusförpackning:

HDPE-burk med PP-förslutning med integrerat kiselgellock innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mg: 36693

90 mg: 36694

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 augusti 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.10.2022