

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ticagrelor SUN 60 mg filmdragerade tabletter
Ticagrelor SUN 90 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ticagrelor SUN 60 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tikagrelor.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerade tablett innehåller 84 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

Ticagrelor SUN 90 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg tikagrelor.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerade tablett innehåller 126 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ticagrelor SUN 60 mg filmdragerade tabletter

Rosa, bikonvexa, 8,1 mm i diameter, runda, filmdragerade tabletter märkta med '60' ovanför 'T' på ena sidan och släta på den andra.

Ticagrelor SUN 90 mg filmdragerade tabletter

Gula, bikonvexa, 9,1 mm i diameter, runda, filmdragerade tabletter märkta med '90' ovanför 'T' på ena sidan och släta på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ticagrelor SUN, 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 administreringssätt

Dosering

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

Akut koronart syndrom

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

Utsättning av ASA kan övervägas efter 3 månader hos patienter med AKS som har genomgått en perkutan koronar intervention (PCI) och har en ökad risk för blödning. I så fall ska tikagrelor som trombocyttaggregationshämmande monoterapi fortsättas i 9 månader (se avsnitt 4.4).

Tidigare hjärtinfarkt

tikagrelor 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 Tikagrelor SUN 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 tikagrelor 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 tikagrelor ska patienten endast ta en tablett (nästa dos) vid nästa ordinarie tillfälle.

Speciella 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

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

Administreringssätt

För oral användning.

Tikagrelor kan administreras med eller utan mat.

För patienter som inte kan svälja tabletten/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.

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 aterotrombotiska 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 kontraindicerat 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.

I två randomiserade kontrollerade studier (TICO och TWILIGHT), på patienter med AKS som har genomgått ett PCI-ingrepp med en läkemedelsavgivande stent, har utsättning av ASA efter 3 månaders dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling med tikagrelor och ASA (dual antiplatelet therapy, DAPT) och fortsatt trombocyttaggregationshämmande monoterapi med tikagrelor (single antiplatelet therapy, SAPT) i 9 respektive 12 månader visat sig minska risken för blödning utan observerad ökning av risken för allvarliga kardiovaskulära händelser (major adverse cardiovascular events, MACE) jämfört med fortsatt DAPT. Beslutet att sätta ut ASA efter 3 månader och fortsätta med tikagrelor som trombocyttaggregationshämmande monoterapi i 9 månader hos patienter med ökad risk för blödning ska baseras på klinisk bedömning med beaktande av risken för blödning jämfört med risken för trombotiska händelser (se avsnitt 4.2).

Trombocyttransfusion 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 rådaskas 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 klopido-rel när läkemedlet sattes ut inom 1 dag före ingreppet men hade en likartad frekvens av större blödningar jämfört med klopido-rel 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 bradykardi­relaterad 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 samtidiga 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 klargjorts. 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 kreatininvärden

Kreatininvärden kan stiga under behandling med tikagrelor. Mekanis­men har inte klargjorts. 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 iaktas när det gäller patienter med hyperurikemi eller giktartit i anamnesen. Som en försiktighetsåtgärd avrådes användning av tikagrelor till patienter med urinsyraneuropati.

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 trombocytaggregationstest (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 donortrombocyterna 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.

Information om excipienter

Tikagrelor SUN innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Tikagrelor SUN innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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. Tikagrelor är en hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Effekter av läkemedel och andra produkter på tikagrelor

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.

Cyklosporin (P-gp- och CYP3-hämmare)

Samtidig administrering av cyklosporin (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 cyklosporin. 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 tikagrelor-effekt 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 ökningsgrader för vissa individer med en faktor 2 till 3. Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatindoser överstigande 40 mg dagligen skulle kunna ge simvastatin-biverkningar 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

dess 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, cyklosporin)

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 ökningar 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 cyklosporin. 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 metabolismen av läkemedel som warfarin och tolbutamid.

Rosuvastatin (BCRP-substrat)

Tikagrelor har visats öka rosuvastatins $C_{\max}$ ungefär 2,5-faldigt och AUC ungefär 2,4-faldigt, vilket kan leda till ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Nyttan med att förebygga allvarliga kardiovaskulära händelser genom att använda rosuvastatin ska vägas mot riskerna med ökade rosuvastatinkoncentrationer i plasma.

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 skall använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med tikagrelor.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tikagrelor hos gravida kvinnor. Data från 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 det nyfödda barnet/spädbarnet 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 nyttan 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
-----	----------------	---------	----------------	---------------------

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>			Tumörblödningar ^a	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Blödning vid blodrubbingar ^b			Trombotisk trombocytopen purpura ^c
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet inklusive angioödem ^c	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperurikemi ^d	Gikt/giktartrit		
<i>Psykiska störningar</i>			Förvirring	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel, synkope, huvudvärk	Intrakraniell blödning ^m	
<i>Ögon</i>			Ögonblödning ^e	
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo	Öronblödning	
<i>Hjärtat</i>				Bradyarytmi, AV-block
<i>Blodkärl</i>		Hypotoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dyspné	Blödning i respiratoriska systemet ^f		
<i>Magtarmkanalen</i>		Gastrointestinal blödning ^g , diarré, illamående, dyspepsi, förstoppning	Retroperitoneal blödning	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Subkutan eller dermal blödning ^h , utslag, klåda		
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>			Muskelblödningar ⁱ	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinvägsblödning ^j		
<i>Reproduktions- organ och bröstkörtel</i>			Blödningar i reproduktions- system ^k	
<i>Undersökningar</i>		Förhöjt blodkreatinin ^d		
<i>Skador och förgiftningar och</i>		Blödning efter ingrepp,		

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
behandlingskomplikationer		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 totalt större	11,6	11,2	0,4336
PLATO större fatala/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 totalt 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-definerad icke-procedurelateralad 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-procedurelateralad 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 procedurelateralade blödningar togs bort förekom det på likartat sätt fler blödningar med tikagrelor än med klopido­grel (tabell 2). Utsättning av behandlingen på grund av icke-procedurelateralad blödning var vanligare för tikagrelor (2,9 %) än för klopido­grel (1,2 %; $p < 0,001$).

Intrakraniell blödning:

Det förekom fler icke-procedurelateralade 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%	Riskkvot (95 % KI)	KM%	p-värde
TIMI-definierade blödningskategorier				
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	1,0000
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 allvarlig 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 erytrocyter.

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 blödningar, 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 blödningar 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 enskild 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. Medelvärde­et 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 giktart­rit 0,2 % för tikagrelor jämfört med 0,1 % för klopido­grel. Motsvarande siffror för gikt/giktart­rit 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser­ing

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: trombocyt­aggregationshämmande medel, exklusive heparin, ATC-kod: B01AC24

Verkningsmekanism

Ticagrelor SUN innehåller tikagrelor, som ingår i den kemiska klassen cyklopentyl­triazolopyrimidiner (CTP) och är en oral, direktverkande, selektiv och reversibel P2Y₁₂-receptorantagonist som förhindrar ADP- medierad P2Y₁₂-beroende trombocytt­aktivering 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 öknings 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 kranskärlskirurgi (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.

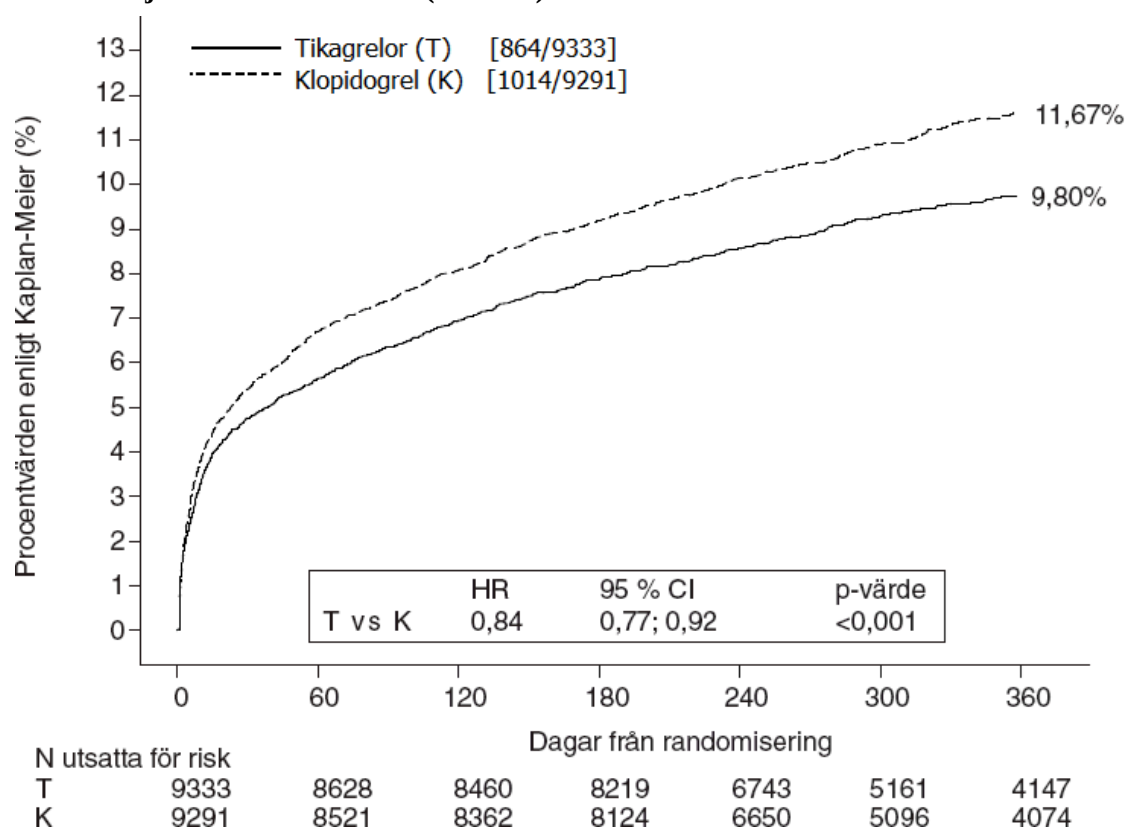
Resultatet visade sig tidigt (absolut riskreduktion [ARR] 0,6 % och relativ riskreduktion [RRR] 12 % efter 30 dagar), med en konstant behandlingseffekt under hela tolv månadersperioden som gav en ARR på 1,9 % per år med en RRR på 16 %. Detta tyder på att det är lämpligt att behandla patienterna med tikagrelor 90 mg två gånger dagligen i 12 månader (se avsnitt 4.2). Behandling av 54 patienter

med akut kranskärlssjukdom 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 klopido­grel 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	Klopidogrel 75 mg en gång dagligen (% patienter med händelse) N=9 291	ARR^a (%/år)	RRR^a (%) (95 % CI)	<i>p</i>-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
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 effektivinsten 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 händelsedriv­en, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell multicenterstudie med parallella grupper som innefattade 21 162 patienter, för att

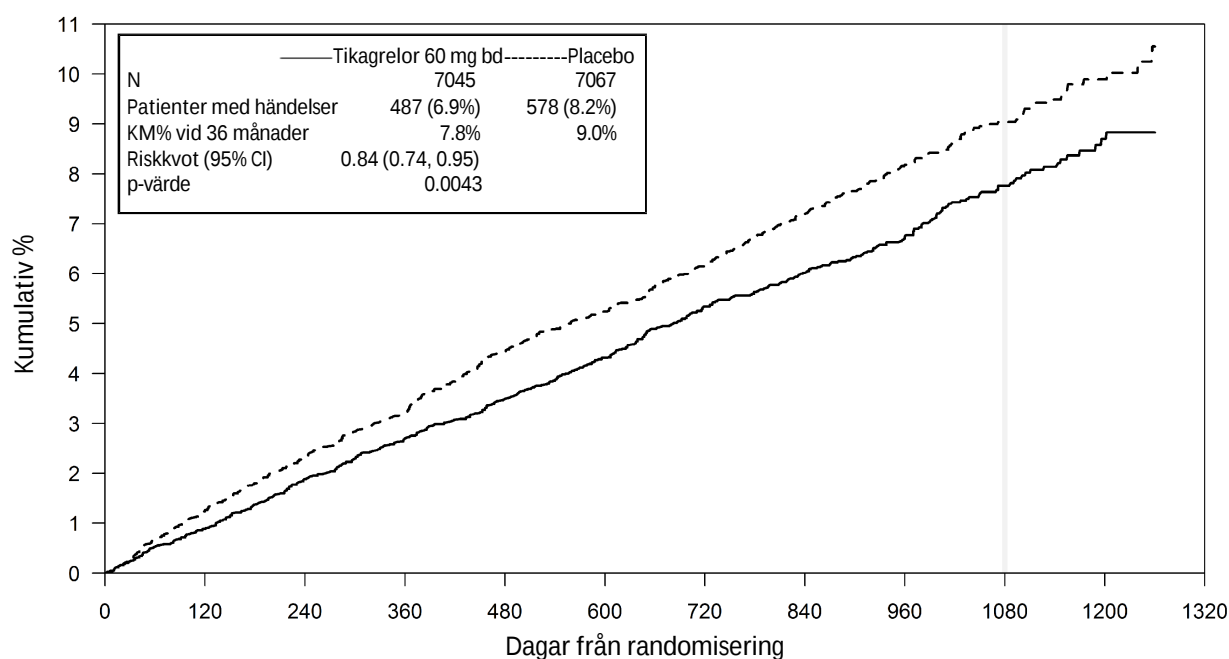
utvärdera prevention av aterotrombotiska händelser med tikagrelor givet i 2 doser (antingen 90 mg två gånger dagligen eller 60 mg två gånger dagligen) kombinerat med låg dos av ASA (75–150 mg), jämfört med behandling med enbart ASA hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och ytterligare riskfaktorer 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 blödningsrubbning, 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)



N utsatta för risk											
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

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

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
Kännetecken	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Primärt effektmått						

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
Kännetecken	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Sammanfatt 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 %	-

Risikvot 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 sickelcellssjukdom 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-ocklusiva kriser.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för 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/modersubstans 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.

Medelvärdet 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.

Speciella populationer

Äldre

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

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet hos barn med sickelcellssjukdom (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 %). Hämmningen 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 lindrigt 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 råttor uppträdde 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

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

60 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol
Järnoxid röd (E172)
Järnoxid svart (E172)

90 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Makrogol
Järnoxid gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

60 mg:

Filmdragerade tabletter förpackade i genomskinliga PVC/PVDC/Al-blisterförpackningar i kartonger med 20, 56, 60, 168 eller 200 filmdragerade tabletter.

90 mg:

Filmdragerade tabletter förpackade i genomskinliga PVC/PVDC/Al-blisterförpackningar i kartonger med 20, 56, 60, 100, 168 eller 200 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mg: 65192

90 mg: 65193

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-12-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-11