1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brilique 90 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibili contiene 90 mg di ticagrelor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compresse orodispersibili rotonde, piatte, con il bordo smussato, da bianche a rosa pallido con impresso '90' sopra una 'TI' su un lato, e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brilique, in co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con

- sindrome coronarica acuta (SCA) o
- storia di infarto miocardico (IM) ed un alto rischio di sviluppare un evento aterotrombotico (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
I pazienti in trattamento con Brilique devono anche assumere quotidianamente una bassa dose di mantenimento di ASA compresa tra 75 e 150 mg, a meno che non sia specificatamente controindicato.

Sindromi coronariche acute
Il trattamento con Brilique deve essere iniziato con una singola dose da carico da 180 mg (due compresse da 90 mg) e proseguito successivamente con 90 mg due volte al giorno. Il trattamento con Brilique 90 mg due volte al giorno è raccomandato per 12 mesi nei pazienti con SCA, a meno che l'interruzione della terapia sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1).

L'interruzione di ASA può essere presa in considerazione dopo 3 mesi nei pazienti con SCA che sono stati sottoposti a procedura di intervento coronarico percutaneo (PCI) e che presentano un aumentato rischio di sanguinamento. In tal caso, ticagrelor come singola terapia antipiastrinica deve essere continuato per 9 mesi (vedere paragrafo 4.4).

Storia di infarto miocardico
Brilique 60 mg due volte al giorno è la dose raccomandata quando è richiesto un trattamento prolungato dei pazienti con una storia di IM di almeno un anno e un alto rischio di un evento aterotrombotico (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento può essere iniziato senza interruzione come terapia di continuazione dopo il trattamento iniziale di un anno con Brilique 90 mg o un'altra terapia con un inibitore del recettore per l'adenosina difosfato (ADP) nei pazienti con SCA con un alto rischio di un evento aterotrombotico.
Il trattamento può essere inoltre iniziato fino a 2 anni dall'IM, o entro un anno dopo l'interruzione del precedente trattamento con un inibitore del recettore per l'ADP. Ci sono dati limitati sull'efficacia e sicurezza di ticagrelor oltre i 3 anni di trattamento prolungato.

Se è necessario un cambio di terapia, la prima dose di Brilique deve essere somministrata 24 ore dopo l'ultima dose dell'altro medicinale antipiastrinico.

Dose dimenticata
Devono anche essere evitate interruzioni nella continuità del trattamento. Il paziente che dimentica una dose di Brilique deve assumere solo una compressa (la dose successiva) all'orario stabilito.

Popolazioni speciali
Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Ticagrelor non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa e pertanto il suo utilizzo in questi pazienti è controindicato (vedere paragrafi 4.3). Limitate informazioni sono disponibili nei pazienti con compromissione epatica moderata. In questi pazienti, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose, ma ticagrelor deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ticagrelor nei bambini al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non vi è un uso rilevante di ticagrelor nei bambini con anemia falciforme (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione
Per uso orale.
Brilique può essere somministrato durante i pasti o lontano dai pasti.
Le compresse orodispersibili possono essere usate come alternativa a Brilique 90mg compresse rivestite con film per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse intere o per coloro che preferiscono le compresse orodispersibili. La compressa orodispersibile deve essere posta sulla lingua, dove sarà rapidamente dispersa nella saliva. La compressa orodispersibile può poi essere deglutita con o senza acqua (vedere paragrafo 5.2). La compressa orodispersibile può anche essere dispersa in acqua e somministrata attraverso un sondino naso-gastrico (CH8 o più grande). Dopo la somministrazione della miscela è importante irrigare il sondino naso-gastrico con acqua. Non è disponibile la compressa orodispersibile da 60 mg.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.8).
- Sanguinamento patologico in atto.
- Storia clinica di emorragia intracranica (vedere paragrafo 4.8).
- Compromissione della funzionalità epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).
- Co-somministrazione di ticagrelor con forti inibitori del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir e atazanavir), poichè la co-somministrazione può portare ad un incremento sostanziale dell'esposizione a ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di sanguinamento
L'utilizzo di ticagrelor in pazienti con noto aumento del rischio emorragico deve essere bilanciato rispetto al beneficio in termini di prevenzione degli eventi aterotrombotici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Se clinicamente indicato, ticagrelor deve essere usato con cautela nei seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con predisposizione al sanguinamento (per es., dovuto a trauma recente, intervento chirurgico recente, disturbi della coagulazione, sanguinamento gastrointestinale in fase attiva o recente) o che sono a maggior rischio di trauma. L'uso di ticagrelor è controindicato in pazienti con sanguinamento patologico attivo, in quelli con anamnesi di emorragia intracranica ed in pazienti con compromissione della funzionalità epatica severa (vedere paragrafo 4.3).
- Pazienti con somministrazione concomitante di medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento (per es. farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), anticoagulanti orali e/o fibrinolitici) entro le 24 ore dalla dose di ticagrelor.

In due studi randomizzati e controllati (TICO e TWILIGHT) in pazienti con SCA che sono stati sottoposti a procedura di PCI con stent a rilascio di farmaco, l'interruzione di ASA dopo 3 mesi di doppia terapia antipiastrinica con ticagrelor e ASA (DAPT) e la prosecuzione della terapia con ticagrelor come singola terapia antipiastrinica (SAPT), rispettivamente per 9 e 12 mesi, ha dimostrato di ridurre il rischio di sanguinamento senza alcun aumento osservato del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) rispetto alla prosecuzione della DAPT. La decisione di interrompere l'ASA dopo 3 mesi e di continuare con ticagrelor come singola terapia antipiastrinica per 9 mesi in pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento deve essere basata sul giudizio clinico considerando il rischio di sanguinamento rispetto al rischio di eventi trombotici (vedere paragrafo 4.2).

La trasfusione piastrinica non ha invertito l'effetto antiaggregante di ticagrelor nei volontari sani ed è improbabile che sia di beneficio clinico nei pazienti con sanguinamento. Poiché la co-somministrazione di ticagrelor e desmopressina non riduce il tempo di sanguinamento standard, è improbabile che la desmopressina possa essere efficace nel trattamento clinico degli eventi emorragici (vedere paragrafo 4.5).

La terapia antifibrinolitica (acido aminocaproico o acido tranexamico) e/o la terapia con il fattore VIIa ricombinante possono aumentare l'emostasi. Ticagrelor può essere ripreso una volta che la causa del sanguinamento sia stata identificata e controllata.

Interventi chirurgici
I pazienti devono essere avvisati di informare i medici ed i dentisti che stanno assumendo ticagrelor prima di programmare qualsiasi intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo medicinale.

Fra i pazienti dello studio PLATO sottoposti ad intervento di impianto di bypass aorto-coronarico (CABG), il braccio con ticagrelor ha mostrato più sanguinamenti rispetto a clopidogrel, quando la terapia era sospesa entro 1 giorno prima dell'intervento chirurgico, ma un tasso simile di sanguinamenti maggiori rispetto a clopidogrel quando la terapia era interrotta 2 o più giorni prima dell'intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sta per essere sottoposto ad intervento chirurgico elettivo e un effetto antiaggregante piastrinico non è desiderato, ticagrelor deve essere interrotto 5 giorni prima dell'intervento (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con precedente ictus ischemico
I pazienti con SCA e precedente ictus ischemico possono essere trattati con ticagrelor fino a 12 mesi (studio PLATO).

Nello studio PEGASUS, i pazienti con storia di IM con precedente ictus ischemico non sono stati inclusi. Pertanto, in assenza di dati, il trattamento per più di un anno non è raccomandato in questi pazienti.

Compromissione epatica
L'uso di ticagrelor è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). C'è un'esperienza limitata dell'uso di ticagrelor nei pazienti con compromissione epatica moderata, pertanto, in questi pazienti deve essere usata cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti a rischio di eventi bradicardici
Il monitoraggio Holter dell'ECG ha mostrato un aumento della frequenza di pause ventricolari per lo più asintomatiche durante il trattamento con ticagrelor rispetto a clopidogrel. I pazienti con aumentato rischio di

eventi bradicardici (per es. pazienti senza un pacemaker portatori di sindrome del nodo del seno, blocco AV di 2° o 3° grado o sincope correlata a bradicardia) sono stati esclusi dai principali studi che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di ticagrelor. Pertanto, data la limitata esperienza clinica, ticagrelor deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Inoltre deve essere usata cautela quando si somministra ticagrelor in concomitanza a medicinali noti per indurre bradicardia. Tuttavia non è stata osservata alcuna evidenza clinicamente rilevante di reazioni avverse nello studio PLATO in seguito a co-somministrazione con uno o più medicinali noti per indurre bradicardia (per es. 96% beta bloccanti, 33% calcio antagonisti diltiazem e verapamil, e 4% digossina) (vedere paragrafo 4.5).

Durante il sottostudio con monitoraggio Holter nel PLATO, un numero maggiore di pazienti ha riportato pause ventricolari ≥3 secondi con ticagrelor rispetto a clopidogrel durante la fase acuta della SCA. L'aumento delle pause ventricolari osservato con monitoraggio Holter, è stato maggiore con ticagrelor in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (ICC), rispetto alla popolazione totale dello studio durante la fase acuta della SCA. Diversamente, tale evento non si è verificato dopo un mese di trattamento con ticagrelor o nel confronto con clopidogrel. Non ci sono state conseguenze cliniche negative associate a questo squilibrio (incluso sincope o applicazione di pacemaker) in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Eventi bradiaritmici e blocchi AV sono stati segnalati nel contesto post-marketing in pazienti che assumevano ticagrelor (vedere paragrafo 4.8), principalmente in pazienti con SCA, dove l'ischemia cardiaca e farmaci concomitanti che riducono la frequenza cardiaca o influenzano la conduzione cardiaca sono potenziali fattori confondenti. Le condizioni cliniche del paziente e la terapia concomitante devono essere valutate come potenziali cause prima di aggiustare il trattamento.

Dispnea
Nei pazienti trattati con ticagrelor sono stati riportati episodi di dispnea. La dispnea è di solito di intensità da lieve a moderata e spesso si risolve senza richiedere l'interruzione del trattamento. I pazienti con asma/broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) possono presentare un aumentato rischio assoluto di insorgenza di dispnea con ticagrelor. Ticagrelor deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di asma e/o BPCO. Il meccanismo non è stato chiarito. Se un paziente sviluppa dispnea di nuova insorgenza, prolungata o aggravata, questa deve essere studiata in maniera approfondita e, se non tollerata, il trattamento con ticagrelor deve essere interrotto.
Per ulteriori dettagli vedere paragrafo 4.8.

Apnea centrale del sonno
L'apnea centrale del sonno, inclusa la respirazione di Cheyne-Stokes, è stata riportata nel contesto post-marketing in pazienti che assumevano ticagrelor. Se si sospetta un'apnea centrale del sonno, è necessario prendere in considerazione un'ulteriore valutazione clinica.

Innalzamento della creatinina
I livelli di creatinina possono aumentare durante il trattamento con ticagrelor. Il meccanismo non è stato chiarito. La funzionalità renale deve essere controllata in accordo alla pratica clinica di routine. Nei pazienti con SCA, si raccomanda inoltre di controllare la funzione renale un mese dopo l'inizio del trattamento con ticagrelor ponendo particolare attenzione ai pazienti ≥ 75 anni, ai pazienti con compromissione renale moderata/severa e a quelli che ricevono un trattamento concomitante con antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB).

Aumento dell'acido urico
Durante il trattamento con ticagrelor può verificarsi iperuricemia (vedere paragrafo 4.8). È consigliata cautela nei pazienti con anamnesi di iperuricemia o artrite gottosa. Come misura precauzionale, l'uso di ticagrelor in pazienti con nefropatia da acido urico non è consigliato.

Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)
Porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è stata riportata molto raramente con l'uso di ticagrelor. È caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata a esiti neurologici,

disfunzione renale o febbre. La TTP è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento immediato inclusa la plasmaferesi.

Interferenza con i test di funzionalità piastrinica per diagnosticare la trombocitopenia indotta da eparina (HIT)
Nel test di attivazione piastrinica indotto dall'eparina (HIPA) utilizzato per diagnosticare la HIT, gli anticorpi anti-fattore piastrinico 4 / eparina nel siero del paziente attivano piastrine di donatori sani in presenza di eparina.
Sono stati riportati risultati falsi negativi in un test di funzionalità piastrinica (da includere, ma può non essere limitato al test HIPA) per HIT in pazienti a cui è stato somministrato ticagrelor. Questo è correlato all'inibizione del recettore P2Y12 sulle piastrine del donatore sano nel test con ticagrelor nel siero / plasma del paziente. Sono necessarie informazioni sul trattamento concomitante con ticagrelor per l'interpretazione dei test di funzionalità piastrinica HIT.
Nei pazienti che hanno sviluppato HIT, deve essere valutato il rischio-beneficio di trattamento continuato con ticagrelor, prendendo in considerazione sia lo stato protrombotico di HIT sia il rischio aumentato di sanguinamento con concomitante trattamento anticoagulante e ticagrelor.

Altro
Sulla base della relazione osservata nello studio PLATO, tra dose di mantenimento dell'ASA ed efficacia relativa di ticagrelor rispetto al clopidogrel, la co-somministrazione di ticagrelor ed elevate dosi di mantenimento di ASA (>300 mg) non è raccomandata (vedere paragrafo 5.1).

Interruzione prematura
L'interruzione prematura di qualunque terapia antipiastrinica, compresa quella con Brilique, potrebbe causare un maggiore rischio di morte per cause cardiovascolari (CV), di IM o ictus dovuti alla malattia di base del paziente. Pertanto l'interruzione prematura del trattamento deve essere evitata.

Sodio
Brilique contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza-sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ticagrelor è principalmente un substrato del CYP3A4 ed un lieve inibitore del CYP3A4. Ticagrelor è anche un substrato della glicoproteina P (P-gp) ed un debole inibitore della P-gp e può aumentare l'esposizione ai substrati della P-gp. Ticagrelor è un inibitore della proteina di resistenza al cancro della mammella (*breast cancer resistance protein*, BCRP)

Effetti di medicinali e altri prodotti su ticagrelor

Inibitori del CYP3A4

- Forti inibitori del CYP3A4 – La co-somministrazione di ketoconazolo e ticagrelor ha aumentato C_{max} e AUC di ticagrelor rispettivamente di 2,4 e 7,3 volte. C_{max} e AUC del metabolita attivo sono risultati ridotti rispettivamente dell'89% e del 56%. Altri forti inibitori del CYP3A4 (claritromicina, nefazodone, ritonavir e atazanavir) possono produrre effetti simili e pertanto l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 con ticagrelor è controindicato (vedere paragrafi 4.3).

- Moderati inibitori del CYP3A4 – La co-somministrazione di diltiazem e ticagrelor ha aumentato la C_{max} del ticagrelor del 69% e l'AUC di 2,7 volte e ha diminuito la C_{max} del metabolita attivo del 38%, mentre l'AUC è rimasta invariata. Non ci sono effetti di ticagrelor sui livelli plasmatici del diltiazem. Altri inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, eritromicina e fluconazolo) possono produrre un effetto simile e possono essere somministrati insieme a ticagrelor.

- Un aumento di 2 volte dell'esposizione a ticagrelor è stato osservato dopo il consumo giornaliero di grandi quantità di succo di pompelmo (3 x 200 ml). Si ritiene che tale dimensione dell'aumento dell'esposizione non sia clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti.

Induttori del CYP3A
La co-somministrazione di rifampicina e ticagrelor ha diminuito C_{max} e AUC del ticagrelor rispettivamente del 73% e dell'86%. La C_{max} del metabolita attivo è rimasta invariata e l'AUC si è ridotta del 46%, rispettivamente. Altri induttori del CYP3A (per es. fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) possono ridurre l'esposizione a ticagrelor. La co-somministrazione di ticagrelor con potenti induttori del CYP3A può diminuire l'esposizione e l'efficacia di ticagrelor pertanto, il loro uso concomitante con ticagrelor non è consigliato.

Ciclosporina (inibitore della P-gp e del CYP3A)
La co-somminin istrazione di ciclosporina (600 mg) e ticagrelor ha aumentato la C_{max} e l'AUC di ticagrelor di 2,3 volte e 2,8 volte, rispettivamente. L'AUC del metabolita attivo è aumentata del 32% e la C_{max} è diminuita del 15% in presenza di ciclosporina.

Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di ticagrelor con altri principi attivi che sono anche potenti inibitori della P-gp e inibitori moderati del CYP3A4 (per es. verapamil, chinidina) che inoltre possono causare un aumento dell'esposizione a ticagrelor. Se tale associazione non può essere evitata, il loro uso concomitante deve essere effettuato con cautela.

Altri
Studi clinici di interazione farmacologica hanno mostrato che la co-somministrazione di ticagrelor con eparina, enoxaparina ed ASA o desmopressina non ha provocato effetti sul profilo farmacocinetico di ticagrelor o del metabolita attivo o sull'aggregazione piastrinica indotta da ADP rispetto a ticagrelor da solo. Se clinicamente indicati, medicinali che alterano l'emostasi devono essere utilizzati con cautela in associazione con ticagrelor.

In pazienti con SCA trattati con morfina, è stata osservata un'esposizione ritardata e ridotta agli inibitori orali del recettore $P2Y_{12}$, incluso ticagrelor e il suo metabolita attivo (riduzione del 35% dell'esposizione a ticagrelor). Questa interazione può essere correlata alla ridotta motilità gastrointestinale e si applica ad altri oppioidi. La rilevanza clinica non è nota, ma i dati indicano il potenziale di efficacia ridotta di ticagrelor nei pazienti in cui sono co-somministrati ticagrelor e morfina. Nei pazienti con SCA, in cui il trattamento con morfina non può essere sospeso e una rapida inibizione del $P2Y_{12}$ è ritenuta cruciale, può essere considerato un trattamento con un inibitore parenterale del recettore $P2Y_{12}$.

Effetti di ticagrelor su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dal CYP3A4
- *Simvastatina* – La co-somministrazione di ticagrelor e simvastatina ha aumentato la C_{max} della simvastatina dell'81% e l'AUC del 56%, e ha prodotto un incremento della C_{max} della simvastatina-acido del 64% e dell'AUC del 52%, con alcuni incrementi individuali superiori di 2-3 volte. La co-somministrazione di ticagrelor e dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare reazioni avverse dovute alla simvastatina, e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non ci sono stati effetti della simvastatina sui livelli plasmatici del ticagrelor. Ticagrelor può indurre effetti similari sulla lovastatina. L'uso concomitante di ticagrelor con dosi di simvastatina o lovastatina superiori a 40 mg non è raccomandato.
- *Atorvastatina* - La co-somministrazione di atorvastatina e ticagrelor ha aumentato la C_{max} dell'atorvastatina-acido del 23% e l'AUC del 36%. Simili incrementi di AUC e C_{max} sono stati osservati per tutti i metaboliti dell'atorvastatina-acido. Tali incrementi non sono considerati clinicamente significativi.

- Un effetto simile su altre statine metabolizzate dal CYP3A4 non può essere escluso. I pazienti dello studio PLATO che hanno ricevuto ticagrelor assumevano svariati tipi di statine, in assenza di alcun problema associato alla sicurezza della statina nel 93% della coorte di pazienti dello studio PLATO che assumeva questi medicinali.

Ticagrelor è un inibitore lieve del CYP3A4. La co-somministrazione di ticagrelor e substrati del CYP3A4 con bassi indici terapeutici (cioè cisapride o alcaloidi dell'ergot) non è raccomandata, poichè ticagrelor può aumentare l'esposizione a questi medicinali.

Substrati della P-gp (inclusa digossina, ciclosporina)
La co-somministrazione di ticagrelor ha aumentato la C_{max} della digossina del 75% e l'AUC del 28%. La media dei livelli di digossina "a valle" è stata aumentata di circa il 30% con la co-somministrazione di ticagrelor, con aumenti individuali massimi di 2 volte. In presenza di digossina, C_{max} e AUC di ticagrelor e del suo metabolita attivo non sono state modificate.
Pertanto, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico e/o dei parametri di laboratorio quando si somministrano medicinali con un indice terapeutico basso dipendenti dalla P-gp, come la digossina, in concomitanza con ticagrelor.

Non c'è stato alcun effetto di ticagrelor sui livelli ematici di ciclosporina. L' effetto di ticagrelor su altri substrati della P-gp non è stato studiato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9
La somministrazione concomitante di ticagrelor con tolbutamide non ha determinato alcuna variazione dei livelli plasmatici di entrambi i medicinali, indicando che il ticagrelor non è un inibitore del CYP2C9 ed è improbabile che possa alterare il metabolismo mediato dal CYP2C9 di medicinali come warfarin e tolbutamide.

Rosuvastatina (substrato della BCRP)
È stato evidenziato che ticagrelor aumenta le concentrazioni di rosuvastatina, il che può comportare un aumentato rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi. Con l'uso di rosuvastatina, si devono considerare i benefici della prevenzione degli eventi avversi cardiovascolari maggiori, rispetto ai rischi dovuti all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina.

Contraccettivi orali
La co-somministrazione di ticagrelor e levonorgestrel ed etinilestradiolo ha aumentato l'esposizione all'etinilestradiolo di circa il 20%, ma non ha alterato il profilo farmacocinetico del levonorgestrel. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull'efficacia del contraccettivo orale in seguito ad assunzione contemporanea di levonorgestrel ed etinilestradiolo e ticagrelor.

Medicinali noti per indurre bradicardia
In seguito all'osservazione di pause ventricolari per lo più asintomatiche e bradicardia, si deve usare cautela quando si somministra ticagrelor in concomitanza ad altri medicinali che inducono bradicardia (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia nello studio PLATO, non sono state osservate evidenze di reazioni avverse clinicamente significative in seguito alla somministrazione concomitante con uno o più medicinali noti per indurre bradicardia (per es. 96% beta bloccanti, 33% calcio antagonisti diltiazem e verapamil, e 4% digossina).

Altre terapie concomitanti
Negli studi clinici, ticagrelor è stato comunemente somministrato con ASA, inibitori della pompa protonica, statine, beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti dei recettori dell'angiotensina, così come richiesto da condizioni cliniche concomitanti, a lungo termine ed anche con eparina, eparina a basso peso molecolare ed inibitori GpIIb/IIIa per via endovenosa a breve termine (vedere paragrafo 5.1). Nessuna evidenza di interazioni avverse clinicamente rilevanti è stata osservata con questi medicinali.

La co-somministrazione di ticagrelor ed eparina, enoxaparina o desmopressina non ha effetti sul tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di coagulazione attivato (ACT) o dosaggi del fattore Xa. Tuttavia, a causa delle potenziali interazioni farmacodinamiche, occorre esercitare cautela nel caso di somministrazione concomitante di ticagrelor con medicinali noti per alterare l'emostasi.

A seguito di segnalazioni di anormalità nei sanguinamenti cutanei con SSRI (per es. paroxetina, sertralina e citalopram) deve essere consigliata cautela quando si somministrano SSRI con ticagrelor dato che questo può causare un aumento del rischio di sanguinamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
Le donne potenzialmente fertili devono adottare appropriate misure contraccettive per evitare possibili gravidanze durante la terapia con ticagrelor.

Gravidanza
I dati relativi all'uso di ticagrelor in donne in gravidanza non esistono o sono limitati.
Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ticagrelor non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento
Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ticagrelor/suoi metaboliti attivi nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ticagrelor tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Ticagrelor non produce alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ticagrelor non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il trattamento con ticagrelor sono stati riportati capogiri e confusione. Pertanto, i pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare attenzione mentre guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Il profilo di sicurezza di ticagrelor è stato valutato in due grandi studi clinici di fase 3 (PLATO e PEGASUS) che hanno incluso più di 39.000 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio PLATO, i pazienti in trattamento con ticagrelor hanno mostrato una più alta incidenza di interruzione di terapia a causa di eventi avversi rispetto a clopidogrel (7,4% vs 5,4%). Nello studio PEGASUS, i pazienti in trattamento con ticagrelor hanno mostrato una più alta incidenza di interruzione di terapia a causa di eventi avversi rispetto alla terapia con solo ASA (16,1% con ticagrelor 60 mg con ASA vs 8,5% per la terapia con solo ASA). Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con ticagrelor erano sanguinamento e dispnea (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse
Le seguenti reazioni avverse sono state identificate a seguito degli studi effettuati con ticagrelor o sono state riportate nell'esperienza post-marketing (Tabella 1).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. All'interno di ciascuna SOC le reazioni avverse sono raggruppate per categoria di frequenza . Le classi di frequenza sono definite in base alle seguenti convenzioni: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1 – Reazioni avverse secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC)

SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)			Sanguinamenti da tumore [a]	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Sanguinamenti da malattia del sangue[b]			Porpora trombotica trombocitopenica [c]
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità incluso angioedema [c]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperuricemia[d]	Gotta/Artrite Gottosa		
Disturbi psichiatrici			Confusione	
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, Sincope, Cefalea	Emorragia intracranica [m]	
Patologie dell'occhio			Emorragia dell'occhio[e]	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Emorragia dell'orecchio	
Patologie cardiache				Bradiaritmia, blocco AV[-c]
Patologie vascolari		Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Sanguinamenti alle vie respiratorie[f]		
Patologie gastrointestinali		Emorragia gastrointestinale[g], Diarrea, Nausea, Dispepsia, Stipsi	Emorragia retroperitoneale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Sanguinamento sottocutaneo o cutaneo[h], Eruzione cutanea, Prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Sanguinamenti muscolari[i]	
Patologie renali e urinarie		Sanguinamento delle vie urinarie[j]		

SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Sanguinamenti all'apparato riproduttivo[k]	
Esami diagnostici		Creatinina ematica aumentata[d]		
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Emorragia post procedurale, Sanguinamenti traumatici[l]		

[a]per es., sanguinamento per cancro alla vescica, cancro dello stomaco e cancro del colon
[b]per es., maggiore tendenza alla contusione, ematoma spontaneo, diatesi emorragica
[c]Identificato nell'esperienza successiva all'immissione in commercio
[d]Frequenza derivata da osservazioni di laboratorio (Acido urico aumentato oltre il limite superiore normale rispetto al basale al di sotto ed entro l'intervallo di riferimento. Creatinina aumentata oltre il 50% rispetto al basale e non dalla segnalazione dell'evento avverso.
[e]per es., sanguinamento della congiuntiva, retinale, intraoculare
[f]per es., epistassi, emottisi
[g]per es., sanguinamento gengivale, emorragia rettale, emorragia di ulcera gastrica
[h]per es., ecchimosi, emorragia cutanea, petecchie
[i]per es., emartrosi, emorragia muscolare
[j]per es., ematuria, cistite emorragica
[k]per es., emorragia vaginale, ematospermia, emorragia post-menopausale
[l]per es., contusione, ematoma traumatico, emorragia traumatica
[m]per es., emorragia intracranica traumatica, correlata alla procedura o spontanea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamento
Eventi di sanguinamento nello studio PLATO
Gli esiti globali degli eventi di sanguinamento dello studio PLATO sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2 – Analisi degli eventi di sanguinamento globali, valutati secondo Kaplan-Meier riportati a 12 mesi (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg due volte al giorno N=9.235	Clopidogrel N=9.186	p-value*
Totali Maggiori secondo i criteri PLATO	11,6	11,2	0,4336
Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, secondo i criteri PLATO	5,8	5,8	0,6988
Maggiori Non correlati a CABG, secondo i criteri PLATO	4,5	3,8	0,0264
Maggiori Non correlati alla Procedura, secondo i criteri PLATO	3,1	2,3	0,0058
Totali Maggiori + Minori, secondo i criteri PLATO	16,1	14,6	0,0084
Maggiori + Minori Non correlati alla Procedura, secondo i criteri PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Maggiori, secondo la scala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Maggiori + Minori, secondo la scala TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definizioni delle categorie dei sanguinamenti:
Sanguinamento Maggiore Fatale/Pericoloso per la vita: Clinicamente manifesto con diminuzione di emoglobina >50 g/L o trasfusione ≥ 4 unità di globuli rossi; o fatale; o intracranica; o intrapericardica con tamponamento cardiaco; o con shock ipovolemico o severa ipotensione che richiede trattamento ipertensivo o intervento chirurgico.
Altro sanguinamento Maggiore: Clinicamente manifesto con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/L o trasfusione di 2-3 unità di globuli rossi; o significativamente disabilitante.
Sanguinamento Minore: Richiede l'intervento medico per l'arresto o il trattamento dell'emorragia.
Sanguinamento Maggiore secondo la scala TIMI: Clinicamente manifesto con diminuzione di emoglobina >50 g/L o emorragia intracranica.
Sanguinamento Minore secondo la scala TIMI: Clinicamente manifesto con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/L.
*p-value calcolato sulla base dal modello dei rischi proporzionali di Cox tenendo il gruppo di trattamento come unica variabile esplicativa

Ticagrelor e clopidogrel non differiscono nelle percentuali di sanguinamenti Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, secondo i criteri PLATO, sanguinamenti totali Maggiori secondo i criteri PLATO, sanguinamenti Maggiori secondo la scala TIMI o Minori secondo la scala TIMI (Tabella 2). Tuttavia, più sanguinamenti Maggiori + Minori combinati secondo i criteri PLATO si sono verificati con ticagrelor rispetto a clopidogrel. Pochi pazienti nello studio PLATO hanno avuto sanguinamenti fatali: 20 (0,2%) per ticagrelor e 23 (0,3%) per clopidogrel (vedere paragrafo 4.4).

Fattori quali età, sesso, peso, razza, posizione geografica, condizioni fisiche concomitanti, terapia concomitante e storia clinica, compresi precedenti ictus o attacco ischemico transitorio, non sono risultati predittivi né di sanguinamenti Totali, né di sanguinamenti Maggiori non correlati alla procedura, definiti secondo i criteri PLATO. Conseguentemente nessun gruppo particolare è stato identificato a rischio per una specifica categoria di sanguinamento.

Sanguinamento correlato a CABG:
Nello studio PLATO, il 42% dei 1.584 pazienti (12% della coorte) sottoposti ad intervento di impianto di bypass aorto-coronarico (CABG) ha avuto un sanguinamento Maggiore Fatale/Pericoloso per la Vita, secondo i criteri PLATO, senza differenze tra i gruppi di trattamento. Un sanguinamento Fatale correlato a CABG si è verificato in 6 pazienti in ogni gruppo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Sanguinamento non correlato a CABG e sanguinamento non correlato ad alcuna procedura:
Ticagrelor e clopidogrel non differiscono per i sanguinamenti non correlati a CABG Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, definiti secondo i criteri PLATO, mentre i sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO, Maggiori secondo la scala TIMI e Maggiori + Minori secondo la scala TIMI, sono stati più comuni con ticagrelor. Allo stesso modo, quando si eliminano i sanguinamenti correlati alle procedure, si sono osservati più sanguinamenti con ticagrelor rispetto a clopidogrel (Tabella 2).
L'interruzione del trattamento a causa di sanguinamento non-procedurale è risultata più comune per ticagrelor (2,9%) che per clopidogrel (1,2%; p<0,001).

Emorragia intracranica:
Si è verificato un numero maggiore di sanguinamenti intracranici non-procedurali con ticagrelor (n=27 sanguinamenti in 26 pazienti, 0,3%) che con clopidogrel (n=14 sanguinamenti, 0,2%), di cui 11 sanguinamenti con ticagrelor ed 1 con clopidogrel hanno avuto esito fatale. Non ci sono state differenze nei sanguinamenti fatali globali.

Eventi di sanguinamento nello studio PEGASUS
L'esito globale degli eventi di sanguinamento nello studio PEGASUS sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3 – Analisi degli eventi di sanguinamento globali, valutati secondo Kaplan-Meier riportati a 36 mesi (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg due volte al giorno + ASA N=6.958	**Solo ASA N=6.996**	

Endpoint di sicurezza	KM%	Hazard Ratio (95% IC)	KM%	*p*-value
Categorie di sanguinamento secondo i criteri TIMI				
TIMI Maggiori	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Fatali	0,3	1,00 (0,44;2,27)	0,3	1,0000
Emorragie intracraniche (ICH)	0,6	1,33 (0,77 ;2,31)	0,5	0,3130
TIMI Maggiori - Altro	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Maggiori o Minori	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Maggiori o Minori o che richiedono l'attenzione medica	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Categorie di sanguinamento secondo i criteri PLATO				
PLATO Maggiori	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Fatali/ Pericolosi per la vita	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
PLATO Maggiori - Altro	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Maggiori o Minori	15,2	2,71 (2,40;3,08)	6,2	<0,0001

Definizioni delle categorie di sanguinamento:
TIMI Maggiori: Sanguinamento fatale, O qualsiasi sanguinamento intracranico, O segni di emorragia clinicamente manifesta associata ad una diminuzione di emoglobina (Hb) ≥50 g/L, o quando Hb non è disponibile, a una riduzione dell'ematocrito (Hct) del 15%.
Fatali: Un evento di sanguinamento che conduce direttamente alla morte in 7 giorni.
ICH: Emorragia intracranica.
TIMI Maggiori-altro: Sanguinamenti non-fatali non-ICH maggiori secondo la scala TIMI.
TIMI Minori: Clinicamente manifesti con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/L.
TIMI che richiedono l'attenzione medica: Richiedono l'intervento del medico, O conducono all'ospedalizzazione, O richiedono una pronta valutazione.
Sanguinamento Maggiore Fatale/Pericoloso per la vita secondo i criteri PLATO: sanguinamento fatale, O qualsiasi sanguinamento intracranico, O intrapericardico con tamponamento cardiaco, O con shock ipovolemico o grave ipotensione che richiede trattamento ipertensivo/inotropo o intervento chirurgico, O clinicamente manifesto con diminuzione di emoglobina >50 g/L o trasfusione ≥ 4 unità di globuli rossi.
PLATO Maggiori - Altro: Significativamente disabilitante, O clinicamente manifesto con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/L, O trasfusione di 2-3 unità di globuli rossi.
PLATO Minori: Richiede l'intervento medico per l'arresto o il trattamento del sanguinamento.

Nello studio PEGASUS, i sanguinamenti Maggiori secondo il criterio TIMI per ticagrelor 60 mg due volte al giorno erano più alti rispetto al solo ASA. Non sono stati rilevati aumenti nel rischio di sanguinamenti fatali e solo un aumento minore è stato osservato nell'emorragia intracranica rispetto alla terapia con solo ASA. C'è stato un basso numero di sanguinamenti fatali nello studio, 11 (0,3%) nel braccio ticagrelor 60 mg e 12 (0,3%) nel braccio in trattamento con solo ASA. L'aumentato rischio di sanguinamenti maggiori secondo il criterio TIMI con ticagrelor 60 mg era soprattutto dovuto ad una più alta frequenza di Altri Sanguinamenti maggiori secondo il criterio TIMI dovuti ad eventi gastrointestinali secondo la classificazione SOC.

Un sanguinamento aumentato con caratteristiche simili ai sanguinamenti TIMI Maggiori è stato osservato per le categorie di sanguinamento TIMI Maggiori o Minori, PLATO Maggiori e PLATO Maggiori o Minori (vedere Tabella 3). L'interruzione del trattamento dovuta al sanguinamento è risultata molto comune con ticagrelor 60 mg rispetto alla terapia con solo ASA (6,2% e 1,5%, rispettivamente). La maggior parte di questi sanguinamenti è stata di gravità minore (classificata come TIMI che richiedono l'intervento del medico), per es. epistassi, ecchimosi ed ematomi.

Il profilo di sanguinamento di ticagrelor 60 mg è risultato coerente fra i molteplici sottogruppi predefiniti (per es. secondo età, genere, peso, razza, regione geografica, comorbidità, terapia concomitante e storia clinica) per gli eventi di sanguinamento TIMI Maggiori, TIMI Maggiori o Minori e PLATO Maggiori.

Sanguinamento intracranico:
Le emorragie intracraniche (ICH) spontanee sono state riportate con frequenza simile per ticagrelor 60 mg e per la terapia con solo ASA (n=13, 0,2% in entrambi i gruppi di trattamento). ICH traumatiche e procedurali hanno mostrato un minor incremento nei pazienti trattati con ticagrelor 60 mg, (n=15, 0,2%) rispetto a quelli trattati con solo ASA (n=10, 0,1%). Sono stati riportati 6 ICH fatali con ticagrelor 60 mg e 5 ICH fatali con solo ASA. L'incidenza dei sanguinamenti intracranici è stata bassa in entrambi i gruppi di trattamento considerate le significative comorbidità e i fattori di rischio CV della popolazione in studio.

Dispnea
Nei pazienti trattati con ticagrelor è stata riportata dispnea, una sensazione di mancanza di respiro. Nello studio PLATO gli eventi avversi (EAs) di tipo dispnoico (dispnea, dispnea a riposo, dispnea da sforzo, dispnea parossistica notturna e dispnea notturna), quando associati, sono stati riportati dal 13,8% dei pazienti trattati con ticagrelor e dal 7,8% dei pazienti trattati con clopidogrel. Nel 2,2% dei pazienti che hanno assunto ticagrelor e nello 0,6% dei pazienti trattati con clopidogrel, gli sperimentatori hanno considerato la dispnea con relazione di causalità al trattamento nello studio PLATO e pochi casi sono stati di grado severo (0,14% per ticagrelor; 0,02% per clopidogrel), (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di dispnea più frequentemente segnalati sono stati di intensità da lieve a moderata, e la maggior parte sono stati segnalati come episodio singolo subito dopo l'inizio del trattamento.

Rispetto a clopidogrel, i pazienti affetti da asma/BPCO trattati con ticagrelor possono presentare un aumento del rischio di insorgenza di dispnea non grave (3,29% per ticagrelor verso 0,53% per clopidogrel) e di dispnea grave (0,38% per ticagrelor verso 0,00% per clopidogrel). In termini assoluti, questo rischio è risultato maggiore rispetto alla popolazione globale dello studio PLATO. Ticagrelor deve essere somministrato con cautela nei pazienti con una storia di asma e/o BPCO (vedere paragrafo 4.4).

Circa il 30% di tutti gli episodi di dispnea si è risolto entro 7 giorni. Lo studio PLATO comprendeva pazienti che presentavano al basale insufficienza cardiaca congestizia, BPCO o asma; questi pazienti, e gli anziani, hanno riportato più frequentemente episodi di dispnea. Nel gruppo trattato con ticagrelor, lo 0,9% dei pazienti ha interrotto il medicinale in studio a causa della dispnea rispetto allo 0,1% dei pazienti che ricevevano clopidogrel. L'incidenza superiore di dispnea osservata con ticagrelor non è associata all'insorgenza o ad un peggioramento della cardiopatia o della pneumopatia (vedere paragrafo 4.4). Ticagrelor non influenza gli esami relativi alla funzionalità polmonare.

Nello studio PEGASUS la dispnea è stata riportata nel 14,2% dei pazienti trattati con ticagrelor 60 mg due volte al giorno e nel 5,5% dei pazienti trattati con solo ASA. Come nello studio PLATO gli eventi avversi di tipo dispnoico sono stati prevalentemente di intensità da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che hanno riportato dispnea erano tendenzialmente più anziani ed avevano al basale più frequentemente dispnea, BPCO o asma.

Esami diagnostici
Innalzamento dell'acido urico: Nello studio PLATO, l'acido urico sierico è aumentato oltre il limite superiore di normalità nel 22% dei pazienti trattati con ticagrelor rispetto al 13% dei pazienti trattati con clopidogrel. I numeri corrispondenti nel PEGASUS sono stati 9,1%, 8,8% e 5,5% per ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, rispettivamente. La concentrazione media di acido urico sierico è aumentata di circa il 15% con ticagrelor rispetto al 7,5% con clopidogrel e dopo l'interruzione del trattamento è diminuita fino a circa il 7% con ticagrelor, mentre nessuna riduzione è stata osservata con clopidogrel. Nello studio PEGASUS, un aumento reversibile dei livelli medi di acido urico sierico di 6,3% e 5,6% è stato osservato per ticagrelor 90 mg e 60 mg, rispettivamente, rispetto alla diminuzione del 1,5% nel gruppo placebo. Nello studio PLATO la frequenza di artrite gottosa era dello 0,2% per ticagrelor vs lo 0,1% per clopidogrel. I numeri corrispondenti per gotta/artrite gottosa nello studio PEGASUS sono stati 1,6%, 1,5% e 1,1% per ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, rispettivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Ticagrelor è ben tollerato in dosi singole fino a 900 mg. La tossicità gastrointestinale è stata dose-limitante in un singolo studio con aumento progressivo della dose. Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti che possono verificarsi a seguito di sovradosaggio comprendono dispnea e pause ventricolari (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, possono verificarsi le potenziali reazioni avverse suddette e deve essere considerato il monitoraggio dell'ECG.

Non esiste ad oggi un antidoto noto per contrastare gli effetti di ticagrelor e si presume che ticagrelor non è dializzabile (vedere paragrafo 5.2). Il trattamento del sovradosaggio deve seguire gli standard della pratica medica locale. L'effetto atteso di un dosaggio eccessivo di ticagrelor è il prolungamento del rischio di sanguinamento associato ad inibizione piastrinica. La trasfusione piastrinica è improbabile che sia di beneficio clinico nei pazienti con sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). Se si verifica sanguinamento, devono essere istituite altre misure mediche di supporto appropriate.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina
Codice ATC: B01AC24

Meccanismo d'azione
Brilique contiene ticagrelor, appartenente alla classe chimica delle ciclopentiltriazolopirimidine (CPTP), che è un antagonista orale, diretto, selettivo e reversibile del recettore $P2Y_{12}$ e previene l'attivazione e l'aggregazione piastrinica $P2Y_{12}$ dipendente ADP mediata.
Ticagrelor non impedisce il legame dell'ADP, ma quando si lega al recettore $P2Y_{12}$ impedisce la trasduzione del segnale indotta dall'ADP. Poiché le piastrine hanno un ruolo nell'esordio e/o evoluzione delle complicanze trombotiche della malattia aterosclerotica, l'inibizione della funzione delle piastrine ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi CV come morte, IM o ictus.

Ticagrelor inoltre aumenta i livelli endogeni locali di adenosina attraverso l'inibizione del trasportatore nucleosidico equilibrativo -1 (ENT-1).

Ticagrelor ha dimostrato di aumentare i seguenti effetti adenosina-indotti in soggetti sani e in pazienti con SCA: vasodilatazione (misurata come aumento del flusso sanguigno coronarico in volontari sani e in pazienti con SCA; mal di testa), inibizione della funzione delle piastrine (nel sangue umano intero *in vitro)* e dispnea. Tuttavia, non è stato chiarito il legame tra l'aumento osservato dell'adenosina e gli esiti clinici (ad es. morbilità-mortalità).

Effetti farmacodinamici
Insorgenza dell'azione (Onset)
Nei pazienti con coronaropatia stabile (CAD) trattati con ASA, ticagrelor induce una rapida insorgenza dell'effetto farmacologico, come dimostrato da un'inibizione dell'aggregazione piastrinica (IPA) media per

ticagrelor, 0,5 ore dopo una dose da carico di 180 mg, di circa il 41% con un effetto massimo sull'IPA dell'89% entro 2-4 ore successive dalla dose, e mantenuto tra 2 e 8 ore. Il 90% dei pazienti presentava un'IPA finale >70% entro 2 ore dopo la dose.

Reversibilità dell'azione (Offset)
Se viene pianificata una procedura CABG, il rischio di sanguinamento con ticagrelor è aumentato rispetto a clopidogrel quando interrotto meno di 96 ore prima dell'intervento.

Dati relativi al cambio di terapia
Il passaggio da clopidogrel 75 mg a ticagrelor 90 mg due volte al giorno risulta in un aumento assoluto dell'IPA del 26,4%, mentre il passaggio da ticagrelor a clopidogrel risulta in una diminuzione assoluta dell'IPA pari al 24,5%. I pazienti possono passare dalla terapia con clopidogrel a quella con ticagrelor senza interruzione dell'effetto antipiastrinico (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia e sicurezza clinica
L'evidenza clinica dell'efficacia e sicurezza di ticagrelor deriva da due studi di fase 3:

- Lo studio PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], di confronto tra ticagrelor e clopidogrel, entrambi somministrati in associazione ad ASA ed altra terapia standard.
- Lo studio PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], di confronto tra ticagrelor in associazione ad ASA e la terapia con solo ASA.

Studio PLATO (Sindrome Coronarica Acuta)

Lo studio PLATO ha incluso 18.624 pazienti che si presentavano entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi di angina instabile (UA), infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (NSTEMI) o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI), ed erano stati inizialmente trattati farmacologicamente o con intervento coronarico percutaneo (PCI) o con CABG.

Efficacia clinica
A parità di dose giornaliera di ASA, ticagrelor 90 mg due volte al giorno è risultato superiore a clopidogrel 75 mg/die nella prevenzione dell'endpoint composito di morte per cause CV, IM o ictus, con la differenza guidata dalla riduzione di morti CV e IM. I pazienti ricevevano una dose da carico di clopidogrel da 300 mg (era possibile una dose da 600 mg in caso di PCI) oppure di ticagrelor da 180 mg.

Il risultato è stato raggiunto precocemente (riduzione del rischio assoluto [ARR] 0,6% e riduzione del rischio relativo [RRR] del 12% a 30 giorni), con un effetto del trattamento che si è mantenuto costante nei 12 mesi, ottenendo un'ARR dell'1,9% all'anno ed una RRR del 16%. Questi dati suggeriscono che è opportuno trattare i pazienti con ticagrelor 90 mg due volte al giorno per 12 mesi (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento di 54 pazienti affetti da SCA con ticagrelor invece che con clopidogrel eviterebbe l'insorgenza di 1 evento aterotrombotico; il trattamento di 91 pazienti eviterebbe 1 morte CV (vedere Figura 1 e Tabella 4).

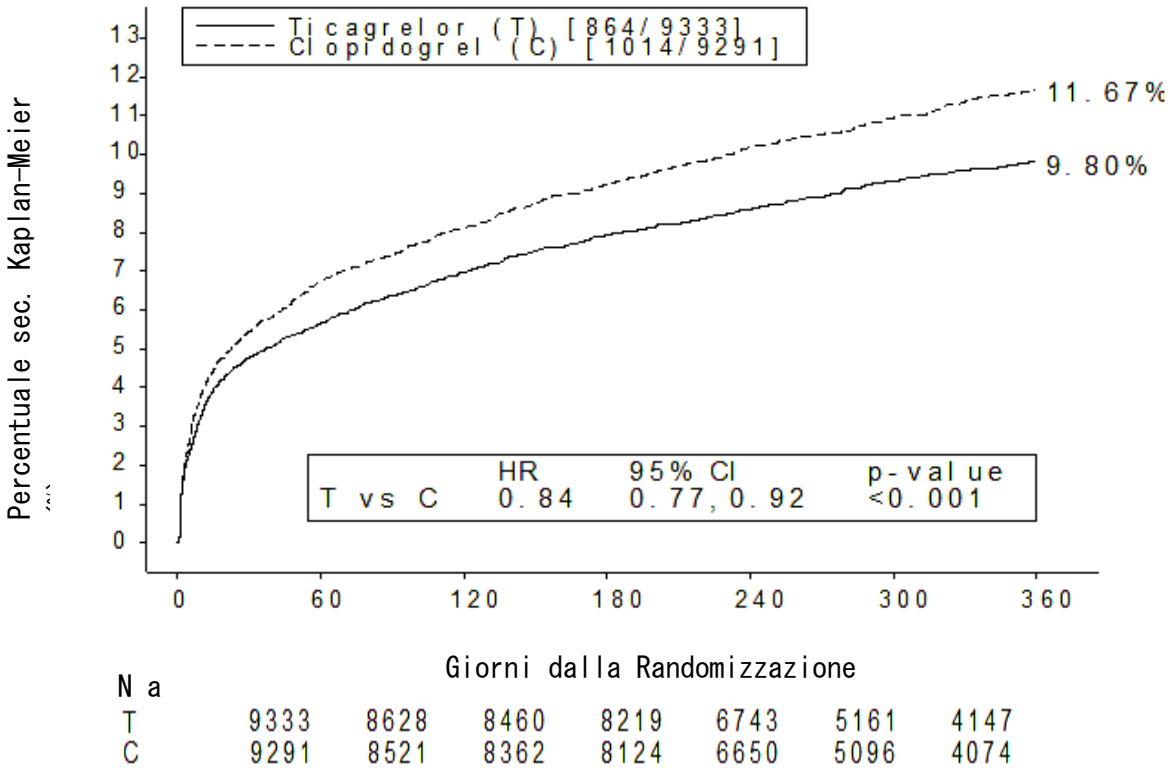
L'effetto del trattamento con ticagrelor rispetto a clopidogrel risulta coerente in tutti i sottogruppi di pazienti suddivisi per caratteristiche comprendenti peso, sesso, storia clinica di diabete mellito, attacco ischemico transitorio o ictus non emorragico, rivascolarizzazione, terapie concomitanti comprendenti eparine, inibitori GpIIb/IIIa ed inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5), diagnosi finale dell'evento (STEMI, NSTEMI o UA) e percorso di trattamento assegnato alla randomizzazione (invasivo o medico).

È stata osservata un'interazione debolmente significativa fra il trattamento e la regione geografica, per cui l'Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario favorisce ticagrelor nel resto del mondo, mentre favorisce clopidogrel in Nord America, che rappresenta approssimativamente il 10% della popolazione globale studiata (*p-value* di interazione=0,045). Analisi esplorative suggeriscono una possibile associazione con la dose di ASA, dal momento che è stata osservata un'efficacia ridotta con ticagrelor associata a dosi crescenti

di ASA. La dose cronica giornaliera di ASA, somministrato insieme a ticagrelor, deve essere compresa tra 75 e 150 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La Figura 1 mostra la stima del rischio di prima insorgenza di qualsiasi evento valutato nell'endpoint composito di efficacia.

Figura 1 – Analisi dell'endpoint composito clinico primario di morte CV, IM e ictus (PLATO)



Ticagrelor ha ridotto l'insorgenza dell'endpoint composito primario rispetto al clopidogrel in entrambe le popolazioni UA/NSTEMI e STEMI (Tabella 4). Perciò, Brilique 90 mg due volte al giorno in associazione ad un basso dosaggio di ASA può essere usato in pazienti con SCA (angina instabile, infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST [NSTEMI] o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST [STEMI]); compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o ad impianto di by-pass aorto-coronarico (CABG).

Tabella 4–Analisi degli endpoint di efficacia primari e secondari (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg due volte al giorno (% di pazienti con evento) N=9.333	Clopidogrel 75 mg una volta al giorno (% di pazienti con evento) N=9.291	ARR[a] (%/anno)	RRR[a] (%) (95% IC)	p-value
Morte CV, IM (escluso IM silente) o ictus	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Intenzione di trattamento invasivo	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Intenzione di trattamento medico	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444[d]
Morte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (escluso IM silente)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Ictus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Mortalità per tutte le cause, IM (escluso IM silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Morte CV, IM totale, ictus, SRI, RI, TIA o altri ATE[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalità per tutte le cause	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003[d]
Trombosi da stent definita	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123[d]

[a] ARR = riduzione del rischio assoluto; RRR = riduzione del rischio relativo = (1-Hazard ratio) x 100%. Una RRR negativa indica un aumento del rischio relativo.
[b] Escluso IM silente.
[c] SRI = ischemia ricorrente grave; RI = ischemia ricorrente; TIA = attacco ischemico transitorio; ATE = evento aterotrombotico. L'IM totale comprende l'IM silente, con data dell'evento fissata alla data della diagnosi.
[d] Valore di significatività nominale; tutti gli altri valori sono formalmente statisticamente significativi in base a test gerarchico predefinito.

Sottostudio di genetica dello studio PLATO
La genotipizzazione di CYP2C19 e ABCB1 di 10.285 pazienti dello studio PLATO ha permesso di associare i risultati clinici dello studio con la distribuzione genotipica. La superiorità di ticagrelor nei confronti del clopidogrel nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori non ha subìto l'influenza del genotipo CYP2C19 o ABCB1 del paziente. Come riportano i dati complessivi dello studio PLATO, l'incidenza dei sanguinamenti Maggiori Totali secondo i criteri PLATO non differisce tra ticagrelor e clopidogrel, a prescindere dal genotipo CYP2C19 o ABCB1. L'incidenza dei sanguinamenti Maggiori Non correlati a CABG secondo PLATO era aumentata con ticagrelor rispetto a clopidogrel nei pazienti con uno o più alleli del CYP2C19 a funzione ridotta, ma simile a clopidogrel nei pazienti senza alleli a funzione ridotta.

Associazione composita di efficacia e sicurezza
L'associazione composita di efficacia e sicurezza (morte CV, IM, ictus, o sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO) indica che il beneficio in termini di efficacia di ticagrelor rispetto a clopidogrel non è annullato dagli eventi di sanguinamento Maggiore (ARR 1,4%; RRR 8%; HR 0,92; p=0,0257) nei 12 mesi successivi alla SCA.

Sicurezza clinica

Sottostudio Holter:
Al fine di studiare l'insorgenza di pause ventricolari ed altri episodi di aritmia durante lo studio PLATO, gli sperimentatori hanno eseguito un monitoraggio Holter in un sottogruppo di quasi 3.000 pazienti, dei quali circa 2.000 disponevano di registrazioni relative sia alla fase acuta della Sindrome Coronarica Acuta, sia dopo un mese. La variabile primaria di interesse era rappresentata dall'insorgenza di pause ventricolari ≥3 secondi. Nella fase acuta più pazienti trattati con ticagrelor (6,0%) hanno avuto pause ventricolari rispetto a quelli trattati con clopidogrel (3,5%); dopo 1 mese il 2,2% e 1,6%, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4). L'aumento delle pause ventricolari nella fase acuta della SCA è stato più pronunciato nei pazienti trattati con ticagrelor con storia clinica di ICC (9,2% verso 5,4% nei pazienti senza storia clinica di ICC; per i pazienti trattati con clopidogrel, 4,0% nei pazienti con anamnesi di ICC verso 3,6% in quelli senza storia clinica di ICC). Questa differenza non è stata osservata dopo un mese: 2,0% verso 2,1% per i pazienti trattati con ticagrelor con e senza storia clinica di ICC, rispettivamente; e 3,8% verso 1,4% con clopidogrel. In questa popolazione di pazienti non sono state rilevate conseguenze cliniche avverse associate a questa differenza (comprese le applicazioni di pacemaker).

Studio PEGASUS (Storia di Infarto Miocardico)

Lo studio PEGASUS TIMI-54 è uno studio di 21.162 pazienti, randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato, guidato dagli eventi, a gruppi paralleli, internazionale e multicentrico disegnato per valutare la prevenzione di eventi aterotrombotici con ticagrelor somministrato in 2 dosi (sia 90 mg due volte al giorno che 60 mg due volte al giorno) associato ad una bassa dose di ASA (75-150 mg), rispetto alla terapia con solo ASA in pazienti con storia clinica di IM e un fattore di rischio addizionale per l'aterotrombosi.

I pazienti erano eleggibili a partecipare allo studio se avevano un'età pari o superiore a 50 anni, con una storia clinica di IM (da 1 a 3 anni prima della randomizzazione), e avevano almeno uno dei seguenti fattori di rischio aterotrombotici: età ≥65 anni, diabete mellito in terapia, un ulteriore precedente IM, evidenza di malattia multivasale CAD o disfunzione renale cronica non terminale.

I pazienti non eleggibili al trattamento erano quelli per cui era previsto l'uso di un antagonista del recettore $P2Y_{12}$, di dipiridamolo, di cilostazolo o di una terapia anticoagulante durante il periodo di studio; i pazienti che avevano un disturbo della coagulazione o storia clinica di ictus ischemico o sanguinamento intracranico, un tumore al sistema nervoso centrale o un'anormalità intracranica vascolare; i pazienti che avevano avuto un sanguinamento gastrointestinale nei 6 mesi precedenti o un intervento maggiore nei 30 giorni precedenti.

Efficacia Clinica

Figura 2 – Analisi dell'endpoint composito clinico primario di morte CV, IM e ictus (PEGASUS)

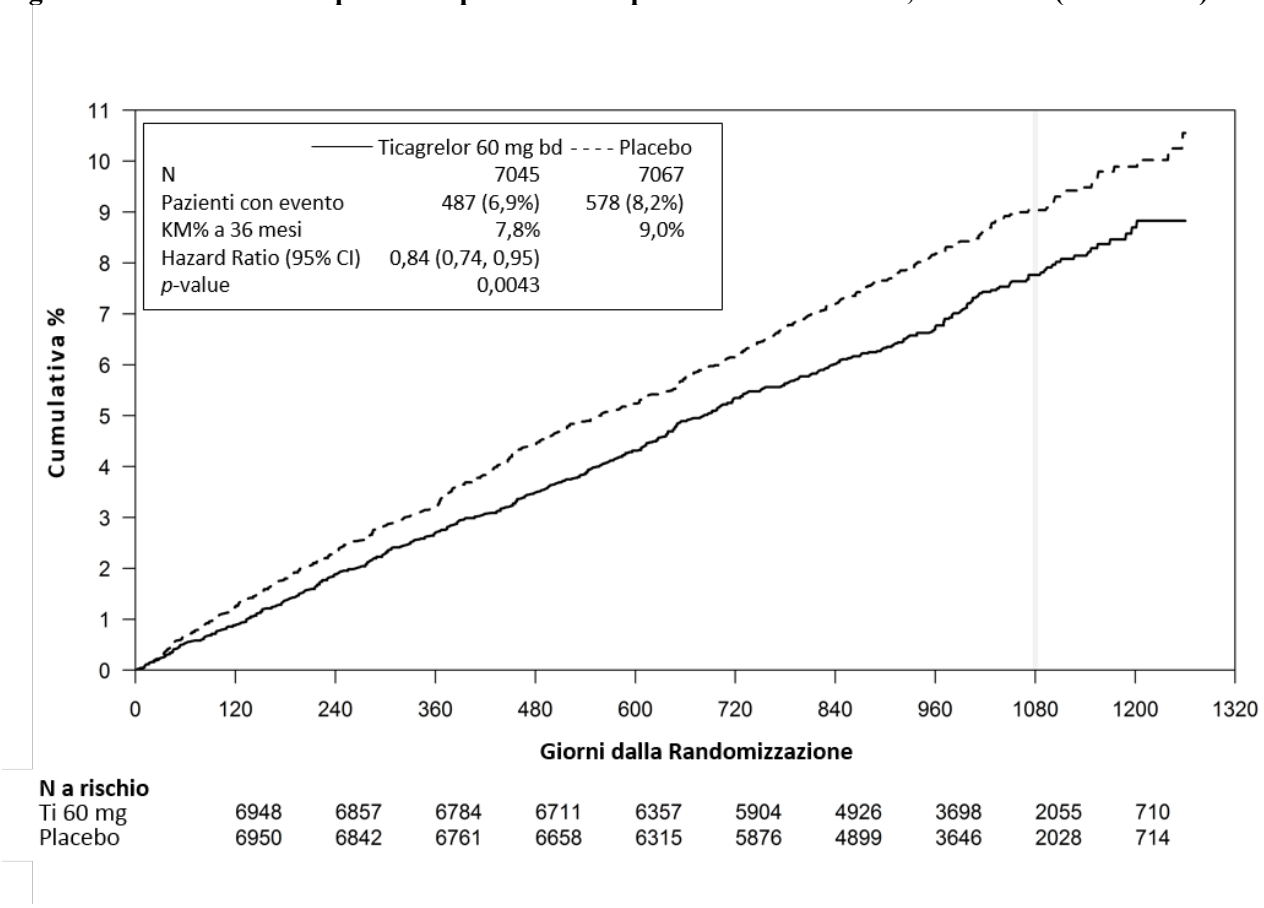


Tabella 5 – Analisi degli endpoint di efficacia primari e secondari (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg due volte al giorno +ASA N = 7.045			**Solo ASA N = 7.067**		***p*-value**
Caratteristiche	**Pazienti con eventi**	**KM %**	**HR (95% IC)**	**Pazienti con eventi**	**KM %**	
Endpoint primari						
Composito di morte CV/IM /Ictus	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Morte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Ictus	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337

	Ticagrelor 60 mg due volte al giorno +ASA N = 7.045			Solo ASA N = 7.067		*p*-value
Caratteristiche	**Pazienti con eventi**	**KM %**	**HR (95% IC)**	**Pazienti con eventi**	**KM %**	
Endpoint secondari						
Morte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Tutte le cause di mortalità	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Gli hazard ratio e i p-values sono calcolati separatamente per ticagrelor vs la terapia con solo ASA sulla base del modello dei rischi proporzionali di Cox (*Cox proportional hazard model*) con il gruppo di trattamento come unica variabile esplicativa.
KM percentuale calcolata a 36 mesi.
Nota: il numero di primi eventi per le componenti morte CV, IM e ictus sono il numero attuale di primi eventi per ogni componente e non si aggiungono al numero di eventi nell'endpoint composito.
(s) indica significatività statistica.
IC = Intervallo di confidenza; CV = Cardiovascolare; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; IM = Infarto miocardico;
N = Numero di pazienti.

Sia il trattamento con ticagrelor 60 mg due volte al giorno che con ticagrelor 90 mg due volte al giorno in associazione ad ASA è risultato superiore a solo ASA nella prevenzione degli eventi aterotrombotici (endpoint composito: morte CV, IM e ictus), con un effetto consistente per l'intero periodo di studio, raggiungendo una RRR del 16% e una ARR dell'1,27% per ticagrelor 60 mg e una RRR del 15% e una ARR del 1,19% per ticagrelor 90 mg.

Nonostante i profili di efficacia di 90 mg e 60 mg siano risultati simili, vi è evidenza che la dose più bassa abbia un migliore profilo di tollerabilità e sicurezza in relazione al rischio di sanguinamento e dispnea. Pertanto Brilique 60 mg due volte al giorno co-somministrato con ASA è raccomandato per la prevenzione degli eventi aterotrombotici (morte CV, IM e ictus) in pazienti con una storia di IM e un alto rischio di sviluppare un evento aterotrombotico.

Rispetto a solo ASA, ticagrelor 60 mg due volte al giorno riduce significativamente l'endpoint composito primario di morte CV, IM e ictus. Ognuno dei componenti ha contribuito alla riduzione dell'endpoint composito primario (RRR del 17% per la morte CV, RRR del 16% per IM e RRR del 25% per ictus).

La RRR per l'endpoint composito da 1 a 360 giorni (RRR del 17%) e da 361 giorni in poi (RRR del 16%) è risultata simile. Esistono dati limitati sull'efficacia e sicurezza di ticagrelor oltre i 3 anni di trattamento prolungato.

Non è stato riscontrato alcun beneficio (nessuna riduzione nell'endpoint composito primario di morte CV, IM e ictus, ma un aumento di sanguinamenti maggiori) quando ticagrelor 60 mg due volte al giorno, è stato somministrato in pazienti clinicamente stabili per un periodo >2 anni dall'IM o per più di un anno dall'interruzione del precedente trattamento con un inibitore del recettore per l'ADP (vedere anche paragrafo 4.2).

Sicurezza clinica
Il tasso di interruzione della terapia con ticagrelor 60 mg a causa di sanguinamento e dispnea è stato più alto nei pazienti >75 anni (42%) rispetto ai pazienti più giovani (range: 23-31%), con una differenza versus il placebo più alta del 10% (42% vs. 29%) nei pazienti > 75 anni.

Popolazione pediatrica
In uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco e a gruppi paralleli (HESTIA 3), 193 pazienti pediatrici (da 2 a meno di 18 anni) con anemia falciforme sono stati randomizzati a ricevere o placebo o ticagrelor a dosi da 15 mg a 45 mg due volte al giorno a seconda del peso corporeo. Ticagrelor ha prodotto

un'inibizione piastrinica mediana del 35% prima della dose e del 56% a 2 ore dopo la dose allo stato stazionario.

Rispetto al placebo, non vi è stato alcun beneficio del trattamento con ticagrelor sul tasso di crisi vaso-occlusive.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Brilique in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con sindrome coronarica acuta (SCA) e storia di infarto miocardico (IM) (vedere paragrafi 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ticagrelor mostra una farmacocinetica lineare e l'esposizione al ticagrelor e al metabolita attivo (AR-C124910XX) sono approssimativamente proporzionali alla dose fino a 1.260 mg.

Assorbimento
L'assorbimento di ticagrelor è rapido, con un t_{max} mediano di circa 1,5 ore. La formazione del principale metabolita circolante, AR-C124910XX (anch'esso attivo), derivato dal ticagrelor, è rapida, con un t_{max} mediano di circa 2,5 ore. A seguito della somministrazione orale di ticagrelor 90 mg, in dose singola in pazienti sani in condizioni di digiuno, la C_{max} è pari a 529 ng/ml e l'AUC è 3.451 ng*h/ml. Il rapporto metabolita precursore è di 0,28 per la C_{max} e 0,42 per l'AUC. La farmacocinetica di ticagrelor e di AR-C124910XX nei pazienti con storia clinica di IM è stata generalmente simile a quella della popolazione con SCA. Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione nello studio PEGASUS la C_{max} mediana di ticagrelor è stata di 391 ng/ml e l'AUC è stata di 3.801 ng*h/ml allo stato stazionario per ticagrelor 60 mg. Per ticagrelor 90 mg la C_{max} è stata di 627 ng/ml e l'AUC è stata di 6.255 ng*h/ml allo stato stazionario.

La biodisponibilità assoluta media di ticagrelor è stata stimata essere del 36%. L'ingestione di un pasto ad alto contenuto di grassi ha causato un incremento del 21% dell'AUC del ticagrelor ed una riduzione del 22% della C_{max} del metabolita attivo, ma non ha prodotto effetti sulla C_{max} di ticagrelor né sull'AUC del metabolita attivo. Queste lievi variazioni sono considerate di minima rilevanza clinica; pertanto, ticagrelor può essere somministrato sia durante che lontano dai pasti. Ticagrelor e il suo metabolita attivo sono substrati della P-gp.

Le compresse orodispersibili di ticagrelor, disperse nella saliva e deglutite senza acqua o sospese in acqua e somministrate attraverso un sondino naso-gastrico nello stomaco, sono risultate bioequivalenti alle compresse intere rivestite con film (AUC e C_{max} entro 80-125% per ticagrelor e il metabolita attivo). Quando la compressa orodispersibile era dispersa nella saliva e deglutita con acqua, la AUC di ticagrelor era simile mentre la C_{max} era di circa il 15% inferiore della compressa rivestita con film. La piccola differenza osservata nella C_{max} è improbabile che sia di rilevanza clinica.

Distribuzione
Il volume di distribuzione di ticagrelor allo stato stazionario è di 87,5 l. Ticagrelor ed il suo metabolita attivo sono largamente legati alle proteine plasmatiche (>99,0%).

Biotrasformazione
Il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di ticagrelor e della formazione del metabolita attivo e le loro interazioni con altri substrati del CYP3A variano dall'attivazione all'inibizione.

Il metabolita principale di ticagrelor è l'AR-C124910XX, dotato anch'esso di attività farmacologica, come dimostrato *in vitro* dal legame con il recettore piastrinico $P2Y_{12}$ dell'ADP. L'esposizione sistemica al metabolita attivo è pari a circa il 30-40% di quella osservata con ticagrelor.

Eliminazione
La via primaria di eliminazione di ticagrelor è rappresentata dal metabolismo epatico. Quando si somministra ticagrelor radiomarcato, il recupero medio di radioattività è di circa l'84% (57,8% nelle feci, 26,5% nelle

urine). Le quote recuperate sia di ticagrelor, sia del metabolita attivo, presenti nelle urine, erano inferiori all'1% della dose.
La via primaria di eliminazione del metabolita attivo è verosimilmente la secrezione biliare. Il $t_{1/2}$ medio era circa 7 ore per ticagrelor e 8,5 ore per il metabolita attivo.

Popolazioni speciali

Anziani
Esposizioni più elevate a ticagrelor (circa 25% sia per C_{max} sia per AUC) ed al metabolita attivo sono state osservate nei pazienti anziani (≥75 anni) con SCA rispetto ai pazienti più giovani, tramite un'analisi farmacocinetica di popolazione. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
Sono disponibili dati limitati nei bambini con anemia falciforme (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Nello studio HESTIA 3, ai pazienti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni e di peso compreso tra ≥12 e ≤24 kg, tra >24 e ≤48kg e >48 kg, è stato somministrato ticagrelor sotto forma di compresse pediatriche dispersibili da 15 mg a dosi rispettivamente di 15, 30 e 45 mg due volte al giorno. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC media variava da 1095 ng*h/mL a 1458 ng*h/mL e la C_{max} media variava da 143 ng/mL a 206 ng/mL allo stato stazionario.

Sesso
Esposizioni più elevate di ticagrelor e del metabolita attivo sono state osservate nelle donne rispetto agli uomini. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

Compromissione renale
L'esposizione a ticagrelor era inferiore di circa il 20% e l'esposizione al metabolita attivo era superiore di circa il 17% nei pazienti con compromissione renale severo (clearance della creatinina < 30 ml/min) rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi, l'AUC e la Cmax di ticagrelor 90 mg somministrati in un giorno senza dialisi erano del 38% e del 51% più alti rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Un simile aumento dell'esposizione è stato osservato quando ticagrelor è stato somministrato immediatamente prima della dialisi (49% e 61% rispettivamente), dimostrando che ticagrelor non è dializzabile. L'esposizione al metabolita attivo è aumentata in misura minore (AUC 13-14% e Cmax 17-36%). L'inibizione dell'aggregazione piastrinica (IPA) del ticagrelor era indipendente dalla dialisi in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e simile nei soggetti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica
C_{max} e AUC di ticagrelor sono risultate del 12% e del 23% maggiori nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità epatica rispetto a un campione paragonabile di soggetti sani, comunque l'effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica (IPA) di ticagrelor è risultato simile fra i due gruppi. Non è stato necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. Ticagrelor non è stato studiato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica severa e non sono disponibili informazioni farmacocinetiche nei pazienti con compromissione epatica moderata. Nei pazienti che riportavano al basale un aumento moderato o severo in uno o più test per la funzionalità epatica, la concentrazione di ticagrelor nel plasma risultava mediamente simile o leggermente superiore rispetto ai pazienti senza aumenti nei test per la funzionalità epatica al basale. Nessun aggiustamento della dose è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Etnia
I pazienti di discendenza asiatica mostrano una biodisponibilità media superiore del 39% rispetto ai pazienti caucasici. I pazienti autoidentificatisi come neri hanno mostrato una biodisponibilità di ticagrelor inferiore

del 18% rispetto ai pazienti caucasici. Negli studi di farmacologia clinica, l'esposizione (C_{max} e AUC) a ticagrelor nei pazienti giapponesi è stata superiore di circa il 40% (20% dopo l'aggiustamento in funzione del peso corporeo) rispetto ai pazienti caucasici. L'esposizione nei pazienti che si sono identificati come Ispanici o Latini è stata simile a quella della popolazione Caucasica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di ticagrelor e del suo principale metabolita non hanno dimostrato un rischio inaccettabile di effetti avversi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola o a dosi ripetute e potenziale genotossico.

L'irritazione gastrointestinale è stata osservata in diverse specie animali per livelli di esposizione clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.8).

Nei ratti femmina, ticagrelor ad alti dosaggi ha mostrato un aumento dell'incidenza di tumori uterini (adenocarcinomi) ed un aumento dell'incidenza di adenomi epatici. Il meccanismo di insorgenza dei tumori uterini è probabilmente correlato ad uno squilibrio ormonale che può portare alla formazione di tumori nei ratti. Il meccanismo alla base della formazione di adenomi epatici è probabilmente dovuto ad una induzione enzimatica epatica specifica dei roditori. Pertanto le osservazioni relative al potenziale cancerogeno sono considerate di improbabile rilevanza per l'uomo.

Nei ratti sono state osservate anomalie minori dello sviluppo ad una dose tossica per la madre (margine di sicurezza 5,1). Nei conigli sono stati osservati un lieve ritardo della maturità epatica e dello sviluppo scheletrico nei feti di madri esposte ad alte dosi, senza segni di tossicità materna (margine di sicurezza 4,5).

Studi nei ratti e nei conigli hanno mostrato tossicità riproduttiva, con lieve riduzione dell'aumento di peso corporeo della madre, ridotta vitalità neonatale e diminuzione del peso alla nascita, con ritardo nella crescita. Ticagrelor ha causato cicli irregolari (prevalentemente cicli più prolungati) nei ratti femmina, ma non ha provocato effetti sulla fertilità generale nei ratti maschio e femmina. Studi di farmacocinetica eseguiti con ticagrelor radiomarcato hanno mostrato che il composto originario ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte dei ratti (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Crospovidone (E1202)
Xilitolo (E967)
Calcio fosfato dibasico anidro (E341)
Sodio stearil fumarato
Idrossipropilcellulosa (E463)
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede condizioni speciali per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister monodose perforato da 8 o 10 compresse; astucci da 10 x 1 compresse (1 blister), astucci da 56 x 1 compresse (7 blisters) e astucci da 60 x 1 compresse (6 blisters).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/655/012-014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 03 dicembre 2010
Data del rinnovo più recente: 17 luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05 Settembre 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.