1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ticagrelor Holsten 90 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Runde (9,1 × 9,1 mm), bikonvexe, gelbe Tabletten mit der Prägung „90“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ticagrelor Holsten, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit
- akutem Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome,* ACS) oder
- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten, die Ticagrelor Holsten einnehmen, sollten ebenfalls täglich eine niedrige ASS-Erhaltungsdosis von 75 – 150 mg einnehmen, sofern dies nicht ausdrücklich kontraindiziert ist.

Akutes Koronarsyndrom

Eine Therapie mit Ticagrelor Holsten sollte mit einer einmaligen Initialdosis von 180 mg (zwei 90-mg-Tabletten) begonnen und dann mit 90 mg 2-mal täglich fortgesetzt werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Ticagrelor Holsten 90 mg 2-mal täglich bei ACS-Patienten für die Dauer von 12 Monaten aufrechtzuerhalten, sofern nicht ein Abbruch der Therapie klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit ACS, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen haben und ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, kann ein Absetzen von ASS nach 3 Monaten in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sollte Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung über 9 Monate fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Myokardinfarkt in der Vorgeschichte

Ticagrelor Holsten 60 mg 2-mal täglich ist die empfohlene Dosierung, wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1) erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Ticagrelor Holsten 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Wenn eine Umstellung erforderlich ist, sollte die erste Ticagrelor Holsten-Dosis 24 Stunden nach der letzten Dosis des anderen thrombozytenhemmenden Arzneimittels gegeben werden.

Ausgelassene Dosis

Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Ein Patient, der eine Dosis Ticagrelor Holsten versäumt hat, sollte nur eine Tablette (die nächste Dosis) zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Über Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Informationen vor. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, Ticagrelor sollte jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt keine relevante Anwendung von Ticagrelor bei Kindern mit Sichelzellkrankheit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

zum Einnehmen

Ticagrelor Holsten kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette(n) im Ganzen hinunterzuschlucken, können die Tabletten zu einem feinen Pulver zerstoßen werden. Dieses wird dann in ein halbvolles Glas mit Wasser gegeben und umgehend getrunken. Das Glas sollte mit einem weiteren halben Glas Wasser nachgespült und der Inhalt getrunken werden. Die Mischung kann auch über eine transnasale Magensonde gegeben werden (CH8 oder größer). Es ist wichtig, die transnasale Magensonde nach der Gabe der Mischung mit Wasser (halbes Glas: mindestens 50 ml und bis zu 125 ml) durchzuspülen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8).
- Aktive pathologische Blutung.
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).
- Gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir), da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

Bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist, muss der Nutzen von Ticagrelor im Hinblick auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse gegenüber den Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Sofern klinisch indiziert, sollte Ticagrelor bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:
- Patienten mit Blutungsneigung (z. B. aufgrund eines kürzlich zurückliegenden Traumas, einer kürzlich durchgeführten Operation, Blutgerinnungsstörungen, einer aktiven oder vor Kurzem aufgetretenen gastrointestinalen Blutung) oder mit erhöhtem Traumarisiko. Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver pathologischer Blutung, bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Ticagrelor gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), orale Antikoagulanzien und/oder Fibrinolytika).

In zwei randomisierten kontrollierten Studien (TICO und TWILIGHT) bei Patienten mit ACS, die sich einem PCI-Eingriff mit einem Wirkstoff-freisetzenden Stent unterzogen hatten, konnte gezeigt werden, dass das Absetzen von ASS nach 3 Monaten dualer Thrombozytenaggregationshemmung (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) mit Ticagrelor und ASS und die Fortsetzung der Behandlung mit Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung (*single antiplatelet therapy*, SAPT) für 9 bzw. 12 Monate das Blutungsrisiko verringert, ohne dass ein Anstieg des Risikos schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*, MACE) im Vergleich zu einer fortgesetzten DAPT beobachtet wurde. Die Entscheidung, ASS nach 3 Monaten abzusetzen und Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung für 9 Monate bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko fortzusetzen, sollte auf einer klinischen Beurteilung unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos gegenüber dem Risiko thrombotischer Ereignisse basieren (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytentransfusionen konnten bei gesunden Probanden den thrombozytenfunktionshemmenden Effekt von Ticagrelor nicht aufheben und es ist unwahrscheinlich,

dass diese von klinischem Nutzen bei Patienten mit Blutungen sind. Da die Blutungszeit durch die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Desmopressin nicht reduziert wurde, ist es unwahrscheinlich, dass klinische Blutungsereignisse mit Desmopressin wirksam behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Eine antifibrinolytische Therapie (Aminocapronsäure oder Tranexamsäure) und/oder die Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa können die Hämostase erhöhen. Die Anwendung von Ticagrelor kann wiederaufgenommen werden, wenn die Ursache der Blutung festgestellt und unter Kontrolle gebracht wurde.

Operation

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Arzt oder Zahnarzt vor jeder geplanten Operation und bevor ein neues Arzneimittel eingenommen wird, über die Einnahme von Ticagrelor zu informieren.

Bei PLATO-Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen haben, zeigten sich unter Ticagrelor mehr Blutungen als unter Clopidogrel, wenn die Behandlung innerhalb 1 Tages vor der Operation abgesetzt wurde. Die Anzahl schwerer Blutungen war jedoch ähnlich im Vergleich mit Clopidogrel bei Beendigung der Therapie 2 oder mehr Tage vor der Operation (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und kein thrombozytenfunktionshemmender Effekt erwünscht ist, sollte Ticagrelor 5 Tage vor der Operation abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall

ACS-Patienten mit einem vorangegangenen ischämischen Schlaganfall können bis zu 12 Monate lang mit Ticagrelor behandelt werden (PLATO-Studie).

In PEGASUS waren Patienten mit MI in der Vorgeschichte mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall nicht eingeschlossen. Aufgrund fehlender Daten wird daher bei diesen Patienten eine Behandlung über ein Jahr hinaus nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die Erfahrungen mit Ticagrelor bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt, deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einem Risiko für bradykarde Ereignisse

Die Überwachung mittels Holter-EKG hat während der Behandlung mit Ticagrelor, verglichen mit Clopidogrel, eine erhöhte Häufigkeit von meist asymptomatischen ventrikulären Pausen gezeigt. Patienten mit einem erhöhten Risiko für bradykarde Ereignisse (z. B. Patienten ohne Herzschrittmacher, die Sinusknotensyndrom, AV-Block II. oder III. Grades oder bradykardiebedingte Synkopen aufweisen) wurden von den Hauptstudien ausgeschlossen, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bewertet wurden. Daher sollte Ticagrelor aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zusätzlich sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen. Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Holter-Substudie im Rahmen von PLATO hatten unter Ticagrelor mehr Patienten während der akuten Phase ihres ACS ventrikuläre Pausen ≥ 3 Sekunden als unter Clopidogrel. Der durch das Holter-EKG ermittelte Anstieg von ventrikulären Pausen unter Ticagrelor war bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz *(chronic heart failure,* CHF) während der akuten Phase des Koronarsyndroms höher als in der Gesamtpopulation der Studie. Nach einem Monat Behandlung mit Ticagrelor zeigte sich kein Unterschied mehr zur Gesamtpopulation oder im Vergleich zu Clopidogrel. Bei dieser Patientenpopulation waren mit diesem Ungleichgewicht (einschließlich Synkope oder Implantation eines Herzschrittmachers) keine nachteiligen klinischen Folgen verbunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bradyarrhythmische Ereignisse und AV-Blöcke sind nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), vor allem bei Patienten mit ACS, bei denen eine kardiale Ischämie und begleitende Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken oder die kardiale Erregungsleitung beeinflussen, potenzielle Störfaktoren darstellen. Der klinische Zustand des Patienten und die Begleitmedikation sollten vor einer Anpassung der Behandlung als mögliche Ursachen bewertet werden.

Dyspnoe

Dyspnoe wurde bei Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, berichtet. Die Dyspnoe ist üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität und geht oft zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich ist. Patienten mit Asthma/chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung *(chronic obstructive pulmonary disease,* COPD) haben unter Ticagrelor möglicherweise ein erhöhtes absolutes Risiko, eine Dyspnoe zu erleiden. Ticagrelor sollte bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde noch nicht geklärt. Sollte ein Patient über eine neu aufgetretene Dyspnoe oder eine Verlängerung bzw. Verschlechterung einer bestehenden Dyspnoe berichten, so sollte dies vollständig abgeklärt werden. Wenn die Behandlung mit Ticagrelor nicht toleriert wird, sollte sie beendet werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.8.

Zentrale Schlafapnoe

Zentrale Schlafapnoe einschließlich Cheyne-Stokes-Atmung ist nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden. Bei Verdacht auf eine zentrale Schlafapnoe sollte eine weitere klinische Bewertung erwogen werden.

Kreatinin-Erhöhungen

Die Kreatinin-Werte können während der Behandlung mit Ticagrelor ansteigen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Die Nierenfunktion sollte gemäß der medizinischen Routine überprüft werden. Bei ACS-Patienten wird einen Monat nach Beginn der Ticagrelor-Behandlung außerdem eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, mit besonderer Aufmerksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit mäßigen/schweren Nierenfunktionsstörungen und denjenigen, die gleichzeitig mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden.

Harnsäure-Erhöhungen

Hyperurikämie kann während der Behandlung mit Ticagrelor auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Hyperurikämie oder arthritischer Gicht in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Als Vorsichtsmaßnahme wird von der Anwendung von Ticagrelor bei Patienten mit Harnsäure-Nephropathie abgeraten.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) wurde sehr selten unter Anwendung von Ticagrelor berichtet. Anzeichen hierfür sind Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie, die entweder mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber einhergehen. Eine TTP kann potenziell letal verlaufen und erfordert daher eine sofortige Behandlung einschließlich Plasmapherese.

Beeinflussung von Plättchen-Funktionstests zur Diagnose Heparin-induzierter Thrombozytopenien (HIT)

Beim Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungstest (HIPA), der zur Diagnose von HIT verwendet wird, aktivieren Anti-Plättchenfaktor 4/Heparin-Antikörper im Patientenserum Thrombozyten von gesunden Spendern in Gegenwart von Heparin.
Bei Patienten, die Ticagrelor eingenommen hatten, wurden falsch negative Ergebnisse für HIT mittels eines Plättchen-Funktionstests (einschließlich, aber möglicherweise nicht beschränkt auf den HIPA- Test) berichtet. Dies hängt mit der Hemmung des P2Y12-Rezeptors auf den gesunden Spenderplättchen im Test durch Ticagrelor im Serum/Plasma des Patienten zusammen. Für die Interpretation der HIT-Plättchen-Funktionstests sind Informationen über die gleichzeitige Behandlung mit Ticagrelor erforderlich. Bei Patienten, die eine HIT entwickelt haben, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Weiterbehandlung mit Ticagrelor abgewogen werden, wobei sowohl der prothrombotische Zustand von HIT als auch das erhöhte Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Antikoagulanz- und Ticagrelor- Behandlung berücksichtigt werden sollte.

Andere

Basierend auf der in PLATO beobachteten Beziehung zwischen der ASS-Erhaltungsdosis und der relativen Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel, wird eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und hohen ASS-Erhaltungsdosen (> 300 mg) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Vorzeitiger Abbruch

Der vorzeitige Abbruch einer thrombozytenhemmenden Therapie, einschließlich Ticagrelor Holsten, könnte zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären (CV) Tod, MI oder Schlaganfall aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten führen. Daher sollte eine vorzeitige Beendigung der Therapie vermieden werden.

Natrium

Ticagrelor Holsten enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ticagrelor ist vor allem ein CYP3A4-Substrat und ein leichter Inhibitor von CYP3A4. Ticagrelor ist ebenfalls ein P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor. Es erhöht möglicherweise die Konzentration von P-gp-Substraten.

Wirkungen von Arzneimitteln und anderen Produkten auf Ticagrelor

CYP3A4-Inhibitoren

- Starke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Ticagrelor erhöhte die C_{max} und die AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,4- bzw. 7,3-Fache. Die C_{max} und die AUC des aktiven Metaboliten wurden um 89 % bzw. 56 % reduziert. Es ist davon auszugehen, dass andere starke CYP3A4-Inhibitoren (Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ähnliche Wirkungen haben. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Ticagrelor kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Ticagrelor erhöhte die C_{max} von Ticagrelor um 69 % und die AUC um das 2,7-Fache und verringerte die C_{max} des aktiven Metaboliten um 38 % und die AUC war unverändert. Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Diltiazem. Da davon auszugehen ist, dass andere mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin und Fluconazol) ähnliche Wirkungen haben, können diese ebenfalls zusammen mit Ticagrelor angewendet werden
- Eine 2-fache Erhöhung der Ticagrelor-Konzentration wurde nach täglichem Verzehr großer Mengen Grapefruitsaft (3 × 200 ml) beobachtet. Bei einer in diesem Ausmaß erhöhten Konzentration ist bei den meisten Patienten keine klinische Relevanz zu erwarten.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Ticagrelor verringerte die C_{max} und die AUC von Ticagrelor um 73 % bzw. 86 %. Die C_{max} des aktiven Metaboliten war unverändert und die AUC war jeweils um 46 % verringert. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und potenten CYP3A-Induktoren führt möglicherweise zur Abnahme der Konzentration und Wirksamkeit von Ticagrelor. Daher wird von ihrer gleichzeitigen Anwendung mit Ticagrelor abgeraten.

Ciclosporin (P-gp- und CYP3A4-Inhibitor)

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (600 mg) und Ticagrelor erhöhte die C_{max} und AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,3- bzw. 2,8-Fache. Die AUC des aktiven Metaboliten wurde in Gegenwart von Ciclosporin um 32 % erhöht und die C_{max} um 15 % verringert.

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und anderen Wirkstoffen vor, die ebenfalls potente P-gp-Inhibitoren und mäßige CYP3A4-Inhibitoren sind (z. B. Verapamil, Chinidin), die möglicherweise die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls erhöhen. Wenn diese Kombination nicht vermieden werden kann, sollte deren gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Andere

Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Heparin, Enoxaparin und ASS oder Desmopressin im Vergleich zu Ticagrelor allein keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ticagrelor, den aktiven Metaboliten oder auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation hatte. Sofern klinisch indiziert, sollten Arzneimittel, die die Hämostase verändern, in Kombination mit Ticagrelor mit Vorsicht angewendet werden.

Eine verzögerte und verringerte Konzentration oraler P2Y12-Inhibitoren, einschließlich Ticagrelor und seinem aktiven Metabolit, wurde bei ACS-Patienten, die mit Morphin behandelt wurden, beobachtet (35 % Reduktion der Ticagrelor-Konzentration). Diese Wechselwirkung steht möglicherweise im Zusammenhang mit einer verminderten Magen-Darm-Motilität und betrifft auch andere Opioide. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, jedoch deuten Daten auf eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit von Ticagrelor bei Patienten hin, die gleichzeitig Ticagrelor und Morphin erhalten. Bei ACS-Patienten, bei denen Morphin nicht abgesetzt werden kann und eine schnelle P2Y12-Inhibition als wichtig erachtet wird, sollte die Anwendung parenteraler P2Y12-Inhibitoren in Betracht gezogen werden.

Wirkungen von Ticagrelor auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden

- *Simvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der C_{max} von Simvastatin um 81 % und der AUC um 56 %. Die C_{max} der Simvastatinsäure wurde um 64 % erhöht und die AUC um 52 %, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-Fache kam. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Ticagrelor hat möglicherweise ähnliche Wirkungen auf Lovastatin. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Dosen von Simvastatin oder Lovastatin, die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen.
- *Atorvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Ticagrelor kam es zu einer Erhöhung der C_{max} von Atorvastatinsäure um 23 % und der AUC um 36 %. Eine vergleichbare Erhöhung der AUC und der C_{max} wurde für alle Metaboliten der Atorvastatinsäure beobachtet. Diese Erhöhungen werden als nicht klinisch relevant angesehen.
- Ein ähnlicher Effekt auf andere Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. 93 % der Patienten der PLATO-Studie, die Ticagrelor erhielten, nahmen verschiedene Statine ein. Es kamen in dieser Kohorte keine Bedenken über die Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme mit Statinen auf.

Ticagrelor ist ein leichter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid oder Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen, da Ticagrelor die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann.

P-gp-Substrate (einschließlich Digoxin, Ciclosporin)

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor erhöhte die C_{max} von Digoxin um 75 % und die AUC um 28 %. Der mittlere Talspiegel von Digoxin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor um 30 % erhöht, wobei es in Einzelfällen zu einer maximalen Erhöhung auf das 2-Fache kam. In Gegenwart von Digoxin wurden die C_{max} und die AUC von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten nicht beeinflusst. Daher wird eine angemessene klinische und/oder laborchemische Überwachung empfohlen, wenn P-gp-abhängige Arzneimittel mit geringem therapeutischem Index, wie Digoxin, gleichzeitig mit Ticagrelor angewendet werden.

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Blutspiegel von Ciclosporin. Der Effekt von Ticagrelor auf andere P-gp-Substrate wurde nicht untersucht.

Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Tolbutamid führte bei keinem der Arzneimittel zu einer Veränderung der Plasmaspiegel, was darauf hindeutet, dass Ticagrelor kein CYP2C9-Inhibitor ist. Somit ist eine Veränderung des CYP2C9 vermittelten Metabolismus von Arzneimitteln wie Warfarin und Tolbutamid unwahrscheinlich.

Rosuvastatin

Ticagrelor kann die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, wodurch sich das

Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin in einigen Fällen zu einer Abnahme der Nierenfunktion, erhöhten CPK-Werten und Rhabdomyolyse.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol erhöhte die Konzentration von Ethinylestradiol um ungefähr 20 %, veränderte jedoch nicht die Pharmakokinetik von Levonorgestrel. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol mit Ticagrelor einen klinisch relevanten Effekt auf die Wirksamkeit dieser oralen Kontrazeptiva hat.

Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen

Aufgrund der Beobachtung meist asymptomatischer ventrikulärer Pausen und Bradykardie sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante Nebenwirkungen beobachtet.

Andere Begleittherapien

In klinischen Studien wurde Ticagrelor je nach Bedarf aufgrund von Begleiterkrankungen häufig langfristig zusammen mit ASS, Protonenpumpenhemmern, Statinen, Betablockern, Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern und kurzfristig auch mit Heparin, niedermolekularem Heparin und intravenösen GP-IIb/IIIa-Inhibitoren angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden keine Anzeichen für klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Heparin, Enoxaparin oder Desmopressin hatte keine Auswirkung auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit *(Activated Coagulation Time,* ACT) oder auf die Bestimmung des Faktors Xa. Wegen potenzieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Hämostase verändern, jedoch mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund von Berichten über abnormale kutane Blutungen mit SSRI (z. B. Paroxetin, Sertralin und Citalopram) wird bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI mit Ticagrelor zur Vorsicht geraten, da dies das Blutungsrisiko erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ticagrelor zu verhindern.

Schwangerschaft

Es gibt keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ticagrelor bei Schwangeren.
In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ticagrelor wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Ticagrelor und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Ticagrelor abgesetzt/nicht durchgeführt werden soll. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ticagrelor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Ticagrelor wurde über Schwindel und Verwirrtheit berichtet. Daher sollten Patienten, die diese Symptome bemerken, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Ticagrelor wurde in zwei großen Phase-3-Outcome-Studien (PLATO und PEGASUS) mit mehr als 39 000 Patienten evaluiert (siehe Abschnitt 5.1).

In PLATO kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Clopidogrel-Patienten (7,4 % *versus* 5,4 %). In PEGASUS kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Patienten, die die ASS-Monotherapie erhielten (16,1 % unter Ticagrelor 60 mg mit ASS *versus* 8,5 % unter ASS-Monotherapie). Die von den mit Ticagrelor behandelten Patienten am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Blutungen und Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von Studien mit Ticagrelor festgestellt worden oder wurden aufgrund von Erfahrungen nach Markteinführung gemeldet (Tabelle 1).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen *(System Organ Class,* SOC) aufgeführt. Für jede SOC werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den folgenden Kategorien definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1 – Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC)

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			Tumorblutungen[a]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Blutungsstörungen, Blutungen[b]			Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura[c]
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, einschließlich Angioödem[c]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie[d]	Gicht/ Gichtarthritis		
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrtheit	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen	Intrakranielle Blutungen[m]	
Augenerkrankungen			Blutungen im Auge[e]	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Blutungen im Ohr	
Herzerkrankungen				Bradyarrhythmie, AV-Block[c]
Gefäßerkrankungen		Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe	Blutungen im respiratorischen System[f]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Gastrointestinale Blutungen[g], Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Verstopfung	Retroperitoneale Blutungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Subkutane oder dermale Blutungen[h], Hautausschlag, Juckreiz		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelblutungen[i]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsblutungen[j]		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Blutungen im Bereich der Geschlechtsorgane[k]	
Untersuchungen		Erhöhte Serumkreatinin-Werte[d]		
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Blutungen nach Eingriffen, traumatische Blutungen[l]		

[a] z. B. Blutungen aufgrund von Blasenkrebs, Magenkrebs, Darmkrebs
[b] z. B. erhöhte Neigung zu Blutergüssen, spontane Hämatome, hämorrhagische Diathese
[c] Nach Markteinführung identifiziert
[d] Häufigkeiten abgeleitet aus Laborbeobachtungen (Harnsäureanstiege > Obergrenze des Normwertes gegenüber einem Ausgangswert unterhalb oder innerhalb des Referenzbereiches. Kreatinin-Anstieg von > 50 % gegenüber dem Ausgangswert.) und nicht Häufigkeit aus gemeldeten Nebenwirkungen anhand von Rohdaten.
[e] z. B. konjunktivale, renitale, intraokulare Blutungen
[f] z. B. Epistaxis, Hämoptysis
[g] z. B. Blutungen des Zahnfleisches, rektale Blutung, Blutung eines Magengeschwürs
[h] z. B. Ekchymose, Hautblutung, Petechien
[i] z. B. Hämarthrose, Muskelblutungen
[j] z. B. Hämaturie, hämorrhagische Zystitis
[k] z. B. vaginale Blutung, Hämatospermie, postmenopausale Blutungen
[l] z. B. Kontusion, traumatisches Hämatom, traumatische Blutungen
[m] d. h. spontane, interventionsbezogene oder traumatische intrakranielle Blutungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Ergebnisse zu Blutungen aus PLATO
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PLATO-Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Es bestanden keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich des Anteils an PLATO schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen, PLATO gesamt schwerwiegenden Blutungen, TIMI schwerwiegenden Blutungen bzw. TIMI leichten Blutungen (Tabelle 2). Es traten jedoch unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel mehr kombinierte PLATO schwerwiegende + leichte Blutungen auf. Wenige Patienten in PLATO erlitten tödliche Blutungen: 20 (0,2 %) unter Ticagrelor und 23 (0,3 %) unter Clopidogrel (siehe Abschnitt 4.4).

Weder Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie noch Krankheitsgeschichte, einschließlich Schlaganfall in der Vorgeschichte oder transitorische ischämische Attacke, ließen auf eine allgemeine oder nicht-eingriffsbedingte PLATO schwerwiegende Blutung schließen. Deshalb wurde keine bestimmte Gruppe identifiziert, bei der ein Risiko für eine der Blutungskategorien bestand.

CABG-bedingte Blutungen:
In PLATO hatten 42 % der 1584 Patienten (12 % der Kohorte), die sich einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) unterzogen, eine PLATO schwerwiegend tödliche/lebensbedrohliche Blutung, wobei es keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen gab. Tödliche CABG-bedingte Blutungen traten in jeder der Therapiegruppen bei je 6 Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-CABG-bedingte und nicht-eingriffsbedingte Blutungen:
Es gab keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich der Nicht-CABG-bedingten PLATO-definierten schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen. Allerdings traten PLATO-definierte gesamt schwerwiegende, TIMI schwerwiegende und TIMI schwerwiegend + leichte Blutungen häufiger unter Ticagrelor auf. Gleichermaßen traten, wenn alle eingriffsbedingten Blutungen herausgerechnet wurden, unter Ticagrelor mehr Blutungen auf als unter Clopidogrel (Tabelle 2). Ein Absetzen der Therapie aufgrund von nicht durch einen Eingriff bedingten Blutungen war unter Ticagrelor häufiger (2,9 %) als unter Clopidogrel (1,2 %; $p < 0,001$).

Tabelle 2 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 12 (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich N = 9235	Clopidogrel 75 mg N = 9186	*p*-Wert*
PLATO gesamt schwerwiegend	11,6	11,2	0,4336
PLATO schwerwiegend tödlich/ lebensbedrohlich	5,8	5,8	0,6988
Nicht-CABG-bedingt PLATO schwerwiegend	4,5	3,8	0,0264
Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend	3,1	2,3	0,0058
PLATO gesamt schwerwiegend + leicht	16,1	14,6	0,0084
Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend + leicht	5,9	4,3	< 0,0001
TIMI-definiert schwerwiegend	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definiert schwerwiegend + leicht	11,4	10,9	0,3272

Definition der Blutungskategorien:
Schwerwiegende tödliche/lebensbedrohliche Blutung: Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder bei ≥ 4 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder tödlich; oder intrakraniell; oder intraperikardial mit kardialer Tamponade; oder mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten.
Schwerwiegende andere: Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30 – 50 g/l oder 2 – 3 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder erheblicher Behinderung.
Leichte Blutung: Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln. **TIMI schwerwiegende Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder intrakranieller Blutung.
TIMI leichte Blutung: Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30 – 50 g/l.
* *p*-Wert ermittelt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen.

Intrakranielle Blutungen:
Es traten unter Ticagrelor mehr intrakranielle, nicht durch einen Eingriff bedingte Blutungen (N = 27 Blutungen bei 26 Patienten, 0,3 %) als unter Clopidogrel (N = 14 Blutungen, 0,2 %) auf, wobei 11 Blutungen unter Ticagrelor und 1 unter Clopidogrel tödlich waren. Es gab keinen Unterschied bei den tödlichen Blutungen insgesamt.

Ergebnisse zu Blutungen aus PEGASUS
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PEGASUS-Studie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

In PEGASUS waren TIMI schwerwiegende Blutungen unter Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich höher als unter ASS allein. Es wurde kein erhöhtes Blutungsrisiko für tödliche Blutungen und nur eine leichte Erhöhung für intrakranielle Blutungen im Vergleich zur ASS-Monotherapie beobachtet. In der Studie traten wenige Fälle von tödlicher Blutung auf, 11 (0,3 %) unter Ticagrelor 60 mg und 12 (0,3 %) unter ASS-Monotherapie. Das beobachtete erhöhte Risiko für TIMI schwerwiegende Blutung unter Ticagrelor 60 mg war in erster Linie auf eine erhöhte Häufigkeit von anderen TIMI schwerwiegenden Blutungen durch Ereignisse im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen.

Erhöhte Blutungsmuster, die TIMI schwerwiegend glichen, wurden in den Blutungskategorien TIMI schwerwiegend oder leicht und PLATO schwerwiegend und PLATO schwerwiegend oder leicht beobachtet (siehe Tabelle 3). Unter Ticagrelor 60 mg wurde die Behandlung aufgrund von Blutungen häufiger abgesetzt als unter ASS-Monotherapie (6,2 % bzw. 1,5 %). Die Mehrzahl dieser Blutungen waren von geringerem Schweregrad (klassifiziert als TIMI medizinischer Handlungsbedarf), z. B. Nasenbluten, Blutergüsse und Hämatome.

Das Blutungsprofil von Ticagrelor 60 mg war über eine Vielzahl von vordefinierten Subgruppen konsistent (z. B. über Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie und Krankengeschichte) in Bezug auf TIMI schwerwiegende Blutung, TIMI schwerwiegende oder leichte Blutung und PLATO schwerwiegende Blutungsereignisse.

Intrakranielle Blutung:
Spontane ICH wurden in ähnlicher Häufigkeit für Ticagrelor 60 mg und ASS-Monotherapie (n = 13, 0,2 % in beiden Behandlungsgruppen) gemeldet. Traumatische und eingriffsbedingte ICH zeigten sich mit einer geringfügigen Erhöhung unter der Behandlung mit Ticagrelor 60 mg (n = 15; 0,2 %) im Vergleich zur ASS-Monotherapie (n = 10; 0,1 %). Es traten 6 tödliche ICH unter Ticagrelor 60 mg und 5 tödliche ICH unter ASS-Monotherapie auf. Bei Betrachtung der gegebenen signifikanten Komorbidität und den CV-Risikofaktoren der Studienpopulation war die Häufigkeit intrakranieller Blutung in beiden Behandlungsgruppen gering.

Dyspnoe

Dyspnoe, ein Gefühl von Atemnot, wird von mit Ticagrelor behandelten Patienten berichtet. In PLATO wurden Dyspnoen als unerwünschte Ereignisse (UAWs) zusammengefasst (Dyspnoe, Dyspnoe im Ruhezustand, Dyspnoe bei Belastung, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und nächtliche Dyspnoe) und von 13,8 % der Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, und von 7,8 % der Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, berichtet. Bei 2,2 % der Patienten, die Ticagrelor einnahmen, und bei 0,6 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen, wurde Dyspnoe von den Prüfärzten in einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung in der PLATO-Studie gebracht, wobei wenige schwerwiegend waren (0,14 % Ticagrelor; 0,02 % Clopidogrel) (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten der berichteten Dyspnoe-Symptome waren von leichter bis mittelschwerer Intensität und wurden meistens als Einzelepisode kurz nach Beginn der Therapie beobachtet.

Im Vergleich zu Clopidogrel können Patienten, die an Asthma/COPD leiden und mit Ticagrelor behandelt werden, ein erhöhtes Risiko haben, eine nicht schwerwiegende Dyspnoe (3,29 % Ticagrelor *versus* 0,53 % Clopidogrel) und eine schwerwiegende Dyspnoe (0,38 % Ticagrelor *versus* 0,00 % Clopidogrel) zu erleiden. Absolut gesehen, war dieses Risiko höher als in der gesamten PLATO-Population. Ticagrelor sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ungefähr 30 % der Episoden gingen innerhalb von 7 Tagen zurück. In PLATO wurden Patienten aufgenommen, die bereits zu Studienbeginn an kongestiver Herzinsuffizienz, COPD oder Asthma litten; diese und ältere Patienten berichteten mit größerer Wahrscheinlichkeit über Dyspnoe. Bei der Behandlung mit Ticagrelor setzten 0,9 % der Patienten die Studienmedikation aufgrund von Dyspnoe ab, im Vergleich zu 0,1 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen. Die höhere Inzidenz von Dyspnoe unter Ticagrelor ist nicht mit einem neuen Auftreten oder der Verschlechterung einer bestehenden Herz- oder Lungenerkrankung verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Ticagrelor hat keinen Einfluss auf Lungenfunktionstests.

In PEGASUS wurde Dyspnoe bei 14,2 % der Patienten gemeldet, die Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich einnahmen, und bei 5,5 % der Patienten, die ASS allein einnahmen. Wie in der PLATO-Studie waren die meisten der gemeldeten Fälle von Dyspnoe von leichter bis mittelschwerer Intensität (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten, die Dyspnoe meldeten, waren in der Regel älter und hatten häufiger bereits Dyspnoe, COPD oder Asthma zu Studienbeginn.

Untersuchungen

Harnsäure-Erhöhungen: In PLATO erhöhte sich die Harnsäure im Serum über den oberen Normwert bei 22 % der Patienten, die Ticagrelor erhielten, im Vergleich zu 13 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten. Die Häufigkeit in PEGASUS betrug entsprechend 9,1 %, 8,8 % und 5,5 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo. Die mittlere

Tabelle 3 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 36 (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N = 6958		ASS-Monotherapie N = 6996	
Sicherheitsendpunkte	**KM %**	**Hazard-Ratio (95 %-KI)**	**KM %**	***p*-Wert**
TIMI-definierte Blutungskategorien				
TIMI schwerwiegend	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
tödlich	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Andere TIMI schwerwiegend	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI schwerwiegend oder leicht	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI schwerwiegend oder leicht oder medizinischer Handlungsbedarf	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
PLATO-definierte Blutungskategorien				
PLATO schwerwiegend	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
tödlich/lebensbedrohlich	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Andere PLATO schwerwiegend	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO schwerwiegend oder leicht	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Definition der Blutungskategorien:
TIMI schwerwiegende Blutung: Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER klinisch offensichtliche Anzeichen einer Blutung in Verbindung mit einer Verringerung des Hämoglobins (Hb) um ≥ 50 g/l oder, wenn Hb nicht feststeht, ein Abfall des Hämatokrit (Hct) um 15 %.
Tödlich: Blutungsereignis, das innerhalb von 7 Tagen direkt zum Tod führte.
ICH: Intrakranielle Blutung.
Andere TIMI schwerwiegend: Nicht tödliche, nicht-ICH TIMI schwerwiegende Blutung
TIMI leichte Blutung: Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30 – 50 g/l.
TIMI medizinischer Handlungsbedarf: Notwendigkeit der Intervention ODER Hospitalisierung ODER Evaluationsbedarf.

PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich: Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER intraperikardial mit kardialer Tamponade ODER mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten, ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder ≥ 4 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
Andere PLATO schwerwiegend: Erhebliche Behinderung ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30 – 50 g/l ODER 2 – 3 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
PLATO leicht: Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.

Harnsäure im Serum erhöhte sich um ca. 15 % unter Ticagrelor im Vergleich zu ca. 7,5 % unter Clopidogrel und sank unter Ticagrelor nach Absetzen der Therapie auf ca. 7 %, wobei unter Clopidogrel kein Absinken beobachtet wurde. In PEGASUS wurde eine reversible Erhöhung in Bezug auf den mittleren Harnsäurespiegel im Serum von 6,3 % und 5,6 % unter Ticagrelor 90 mg bzw. 60 mg beobachtet, im Vergleich zu einer 1,5%igen Reduktion in der Placebo-Gruppe. In PLATO betrug die Häufigkeit von arthritischer Gicht 0,2 % unter Ticagrelor *versus* 0,1 % unter Clopidogrel. Die Häufigkeit in Bezug auf arthritische Gicht in PEGASUS betrug entsprechend 1,6 %, 1,5 % und 1,1 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit.
Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ticagrelor wird in Einzeldosen bis zu 900 mg gut vertragen. In einer Studie mit ansteigenden Einzeldosen erwies sich eine gastrointestinale Toxizität als dosislimitierend. Andere klinisch bedeutsame Nebenwirkungen, die bei einer Überdosierung auftreten können, sind Dyspnoe und ventrikuläre Pausen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung können die oben genannten potenziellen Nebenwirkungen auftreten und eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt derzeit kein bekanntes Antidot, mit dem die Wirkungen von Ticagrelor aufgehoben werden könnten und Ticagrelor ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung einer Überdosierung sollte entsprechend der ortsüblichen medizinischen Praxis erfolgen. Die erwartete Wirkung einer übermäßigen Dosierung von Ticagrelor ist die mit der Thrombozytenaggregationshemmung verbundene verlängerte Dauer des Blutungsrisikos. Es ist unwahrscheinlich, dass Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Blutungen von klinischem Nutzen sind (siehe Abschnitt 4.4). Wenn es zu einer Blutung kommt, sollten andere angemessene unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC24

Wirkmechanismus

Ticagrelor Holsten enthält Ticagrelor, einen Vertreter der chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), welches ein oraler, direkt wirkender, selektiv und reversibel bindender $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonist ist, der die ADP-vermittelte $P2Y_{12}$-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation unterbindet. Ticagrelor verhindert nicht die Bindung von ADP, unterbindet jedoch die ADP-induzierte Signalübertragung, wenn es an den $P2Y_{12}$-Rezeptor gebunden ist. Da Thrombozyten an der Auslösung und/oder Entstehung thrombotischer Komplikationen bei einer Atherosklerose beteiligt sind, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der Thrombozytenfunktion das Risiko für CV-Ereignisse wie Tod, MI oder Schlaganfall reduziert.

Ticagrelor erhöht auch die lokalen endogenen Adenosin-Spiegel durch Hemmung des equilibrativen Nukleosid-Transporters-1 (ENT-1).

Es wurde belegt, dass Ticagrelor die folgenden Adenosin-induzierten Wirkungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit ACS verstärkt: Vasodilatation (gemessen anhand der Zunahme des koronaren Blutflusses bei gesunden Probanden und bei ACS-Patienten; Kopfschmerzen), Hemmung der Thrombozytenfunktion (in humanem Vollblut *in vitro*) und Dyspnoe. Ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Adenosin-Erhöhungen und den klinischen Ergebnissen (z. B. Morbidität-Mortalität) wurde jedoch nicht eindeutig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungseintritt

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) unter ASS zeigt Ticagrelor ein rasches Einsetzen der pharmakologischen Wirkung, was sich 0,5 Stunden nach einer Initialdosis von 180 mg in einer mittleren Hemmung der Thrombozytenaggregation (IPA = *inhibition of platelet aggregation*) für Ticagrelor von ca. 41 % zeigte, mit einem maximalen IPA-Effekt von 89 %, der bis zu 2 – 4 Stunden nach Dosierung erreicht wurde und zwischen 2 – 8 Stunden anhielt. Bei 90 % der Patienten betrug 2 Stunden nach Dosierung das endgültige Ausmaß der IPA > 70 %.

Abklingen der Wirkung

Wenn eine CABG geplant ist, ist das Blutungsrisiko durch Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erhöht, wenn es weniger als 96 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt wird.

Umstellungsdaten

Eine Umstellung von Clopidogrel 75 mg auf Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich führt zu einer absoluten Erhöhung der IPA um 26,4 % und die Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel führt zu einer absoluten Verringerung der IPA um 24,5 %. Die Patienten können von Clopidogrel auf Ticagrelor umgestellt werden, ohne dass es zu einer Unterbrechung der thrombozytenhemmenden Wirkung kommt (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor wurde in zwei Phase-III-Studien klinisch nachgewiesen:

- Die PLATO-[*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS und anderer Standardtherapie gegeben.
- Die PEGASUS-TIMI-54-[*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor, kombiniert mit ASS, gegenüber ASS als Monotherapie.

PLATO-Studie (Akutes Koronarsyndrom)

Die PLATO-Studie untersuchte 18 624 Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten von Symptomen einer instabilen Angina pectoris (IA), eines Myokardinfarktes ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder eines Myokardinfarktes mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) vorstellig wurden und die bereits medizinisch behandelt wurden, oder bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder CABG durchgeführt worden war.

Klinische Wirksamkeit

Vor dem Hintergrund einer täglichen ASS-Einnahme zeigte Ticagrelor 90 mg bei 2-mal täglicher Einnahme eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel 75 mg täglich im Hinblick auf die Prävention des kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI oder Schlaganfall, wobei die Differenz hauptsächlich durch CV-Tod und MI bedingt war. Die Patienten erhielten eine 300-mg-Initialdosis von Clopidogrel (600 mg möglich im Falle von PCI) oder 180 mg Ticagrelor.

Das Ergebnis zeichnete sich früh ab (absolute Risikoreduktion [ARR] 0,6 % und relative Risikoreduktion [RRR] von 12 % nach 30 Tagen) und ergab aufgrund einer konstanten Wirkung der Therapie während des gesamten Zeitraums von 12 Monaten eine ARR von 1,9 % pro Jahr mit einer RRR von 16 %. Dies legt nahe, dass es zweckmäßig ist, die Patienten 12 Monate lang mit Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2). Wenn 54 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Ticagrelor anstelle von Clopidogrel behandelt werden, so verhindert dies 1 atherothrombotisches Ereignis; die Behandlung von 91 Patienten verhindert 1 CV-Tod (siehe Abbildung 1 und Tabelle 4).

Die Wirkung der Behandlung mit Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erscheint durchgängig in vielen Subgruppen, einschließlich Gewicht; Geschlecht; medizinischer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, transitorischer ischämischer Attacke oder nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls oder Revaskularisierung; Begleittherapien einschließlich Heparin, GP-IIb/IIIa-Hemmern und Protonenpumpenhemmern (siehe Abschnitt 4.5); abschließende Diagnose des Indexereignisses (STEMI, NSTEMI oder instabile Angina pectoris) und geplante Behandlungsmethode bei der Randomisierung (invasiv oder medikamentös).

Eine leicht signifikante Interaktion zwischen der Therapie und der Region wurde beobachtet. Die Hazard Ratio (HR) zum primären Endpunkt war in Nordamerika, das ungefähr 10 % der gesamten untersuchten Studienpopulation darstellt, für Clopidogrel günstiger, während weltweit in allen anderen Regionen Ticagrelor günstiger war (*p*-Wert für die Interaktion = 0,045). Explorative Analysen deuten auf einen möglichen Zusammenhang mit der ASS-Dosis hin, da eine reduzierte Wirksamkeit bei Ticagrelor mit erhöhten ASS-Dosen beobachtet wurde. Dauerhafte, Ticagrelor begleitende ASS-Tagesdosen sollten 75 – 150 mg betragen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Abbildung 1 zeigt die Schätzung des Risikos bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse aus dem kombinierten Wirksamkeitsendpunkt.

Siehe Abbildung 1

Ticagrelor reduzierte das Auftreten des primären kombinierten Endpunkts im Vergleich zu Clopidogrel sowohl in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris/NSTEMI als auch in der Gruppe mit STEMI (Tabelle 4). Deshalb kann Ticagrelor Holsten 90 mg 2-mal täglich zusammen mit niedrig dosiertem ASS bei ACS-Patienten angewendet werden (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), einschließlich medikamentös behandelter Patienten und Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

PLATO genetische Substudie

Die CYP2C19- und ABCB1-Genotypisierung von 10 285 Patienten in PLATO ergab Zusammenhänge zwischen Genotypgruppen und PLATO-Ergebnissen. Die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch den CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp der Patienten nicht signifikant beeinflusst. Ähnlich wie in der PLATO-Studie insgesamt gab es im Hinblick auf PLATO gesamt schwerwiegende Blutungen, unabhängig vom CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp, keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel. Nicht-CABG-bedingte PLATO schwerwiegende Blutungen traten bei Patienten mit einem oder mehreren *„Loss of function"*-Allelen für CYP2C19 unter Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel häufiger auf, aber vergleichbar zu Clopidogrel bei

Abbildung 1 – Analyse des primären kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI und Schlaganfall (PLATO)

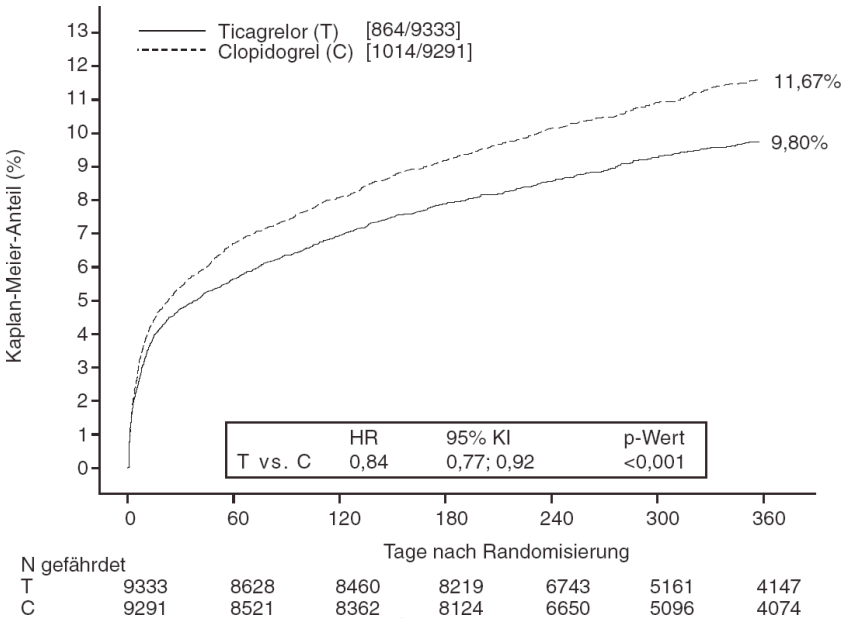


Tabelle 4 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N = 9333	Clopidogrel 75 mg 1-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N = 9291	ARR[a] (%/J)	RRR[a] (%) (95 % KI)	*p*-Wert
CV-Tod, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Geplante invasive Therapie	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Geplante medikamentöse Therapie	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444[d]
CV-Tod	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (außer stummer MI)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Schlaganfall	1,3	1,1	–0,2	–17 (–52; 9)	0,2249
Mortalität jeglicher Ursache, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV-Tod, MI gesamt, Schlaganfall, SRI, RI, TIA oder andere ATE[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalität jeglicher Ursache	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003[d]
Gesicherte Stentthrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123[d]

[a] ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion = (1-Hazard Ratio) × 100 %. Eine negative RRR bedeutet eine Zunahme des relativen Risikos.
[b] Stummer MI ausgenommen.
[c] SRI = schwerwiegende rezidivierende Ischämie; RI = rezidivierende Ischämie; TIA = Transitorische ischämische Attacke; ATE = arterielles thrombotisches Ereignis. MI gesamt schließt auch die stummen MI mit ein, wobei das Datum des Auftretens dem Datum entspricht, an dem der Infarkt entdeckt wurde.
[d] Nominaler Signifikanzwert; alle anderen sind formal statistisch signifikant durch ein vorher festgelegtes hierarchisches Testverfahren.

Patienten mit keinem *„Loss of function"*-Allel.

Kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit
Ein kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder PLATO-definierte „gesamt schwerwiegende" Blutung) zeigt, dass der Wirksamkeitsvorteil von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel während der 12 Monate nach einem ACS nicht durch schwerwiegende Blutungsereignisse aufgehoben wird (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p = 0,0257).

Klinische Sicherheit
Holter-Substudie:
Um das Auftreten ventrikulärer Pausen und anderer arrhythmischer Episoden während PLATO zu untersuchen, führten die Prüfärzte ein Holter-Monitoring in einer Untergruppe von annähernd 3000 Patienten durch. Bei ca. 2000 dieser Patienten wurde ein EKG sowohl während der akuten Phase des ACS als auch nach einem Monat durchgeführt. Die primär interessierende Variable war das Auftreten ventrikulärer Pausen ≥ 3 Sekunden. In der akuten Phase hatten unter Ticagrelor mehr Patienten ventrikuläre Pausen (6,0 %) als unter Clopidogrel (3,5 %); nach 1 Monat traf dies für 2,2 % bzw. 1,6 % zu (siehe Abschnitt 4.4). Der Anstieg von ventrikulären Pausen in der akuten Phase eines ACS war ausgeprägter bei Ticagrelor-Patienten mit CHF in der Vorgeschichte (9,2 % *versus* 5,4 % bei Patienten ohne CHF in der Vorgeschichte; bei Clopidogrel-Patienten 4,0 % bei denen mit *versus* 3,6 % bei denen ohne CHF in der Vorgeschichte). Dieses Ungleichgewicht trat nicht nach einem Monat auf: 2,0 % *versus* 2,1 % für Ticagrelor-Patienten mit bzw. ohne CHF in der Vorgeschichte; und 3,8 % *versus* 1,4 % bei Clopidogrel. Bei dieser Patientengruppe waren mit diesem Ungleichgewicht keine negativen klinischen Folgen verbunden (einschließlich Implantation eines Schrittmachers).

PEGASUS-Studie (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte)

Die PEGASUS-TIMI-54-Studie war eine ereignisgesteuerte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit 21 162 Patienten zur Bewertung der Prävention von atherothrombotischen Ereignissen mit Ticagrelor, gegeben in 2 Dosen (entweder 90 mg 2-mal täglich oder 60 mg 2-mal täglich) zusammen mit niedrig dosiertem ASS (75 – 150 mg) im Vergleich zu ASS als Monotherapie bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren für eine Atherothrombose.

Die Patienten waren zur Teilnahme berechtigt, wenn sie 50 Jahre oder älter waren, einen MI in der Vorgeschichte hatten (1 bis 3 Jahre vor Randomisierung) und zumindest einen der folgenden Risikofaktoren für eine Atherothrombose hatten: Alter ≥ 65, medikationsbedürftigen Diabetes mellitus, zweiten vorangegangenen MI, Vorliegen von Mehrgefäß-KHK oder chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten waren nicht zur Teilnahme berechtigt, wenn bei ihnen eine Anwendung eines P2Y12-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Cilostazol oder eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern während der Studienperiode geplant war; wenn sie eine Blutungsstörung hatten oder wenn sie in der Vorgeschichte einen ischämischen Schlaganfall oder eine intrakranielle Blutung, einen Tumor des zentralen Nervensystems oder eine intrakranielle Gefäßabnormalität hatten; wenn bei ihnen gastrointestinale Blutungen innerhalb der vorhergehenden 6 Monate auftraten oder sie sich innerhalb der vorhergehenden 30 Tage einer größeren Operation unterzogen hatten.

Klinische Wirksamkeit
Siehe Abbildung 2 und Tabelle 5 auf Seite 10

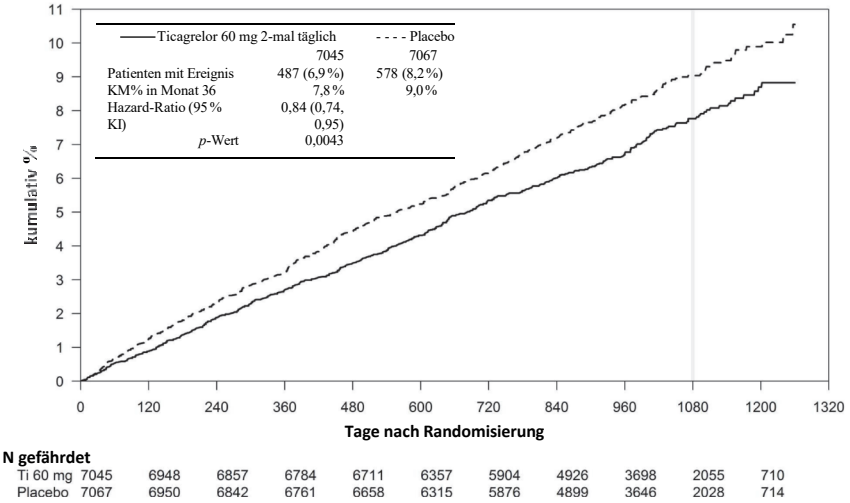
Sowohl Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich als auch 90 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS waren als Behandlungsregime in Bezug auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse (kombinierter Endpunkt: CV-Tod, MI und Schlaganfall) ASS allein überlegen, mit einem konsistenten Behandlungseffekt über die gesamte Studienperiode, der eine relative Risikoreduktion (RRR) von 16 % und eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 1,27 % für Ticagrelor 60 mg und eine RRR von 15 % bzw. eine ARR von 1,19 % für Ticagrelor 90 mg erreichte.

Obwohl die Wirksamkeitsprofile von 90 mg und 60 mg ähnlich waren, gibt es Hinweise darauf, dass die geringere Dosierung eine bessere Verträglichkeit und ein besseres Sicherheitsprofil in Relation zum Blutungs- und Dyspnoe-Risiko mit sich bringt. Daher wird lediglich Ticagrelor Holsten 60 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen (CV-Tod, MI und Schlaganfall) bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses empfohlen.

Gemessen an ASS allein reduzierte Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich signifikant den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall. Jede dieser Komponente trug zur Reduzierung des kombinierten Endpunktes (CV-Tod 17 % RRR, MI 16 % RRR und Schlaganfall 25 % RRR) bei.

Die RRR für den kombinierten Endpunkt von Tag 1 bis Tag 360 (17 % RRR) und ab Tag 361 (16 % RRR) war ähnlich. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Abbildung 2 – Analyse des primären kombinierten Endpunktes CV-Tod, MI und Schlaganfall (PEGASUS)



Es gab keine Hinweise auf einen Nutzen (keine Reduktion in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall, aber eine Erhöhung in Bezug auf schwere Blutungen), wenn Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich bei klinisch stabilen Patienten > 2 Jahre nach dem MI oder mehr als ein Jahr nach Absetzen der vorangegangenen ADP-Rezeptorinhibitor-Behandlung initiiert wurde (siehe auch Abschnitt 4.2).

Klinische Sicherheit

Die Abbruchrate unter Ticagrelor 60 mg aufgrund von Blutungen und Dyspnoe war höher bei Patienten > 75 Jahre (42 %) als bei jüngeren Patienten (Bereich: 23 – 31 %), mit einer Differenz gegenüber Placebo, die höher als 10 % (42 % *versus* 29 %) bei Patienten > 75 Jahre war.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie der Phase III (HESTIA 3) wurden 193 pädiatrische Patienten (im Alter von 2 bis unter 18 Jahren) mit Sichelzellkrankheit entweder auf Placebo oder Ticagrelor in Dosen von 15 mg bis 45 mg zweimal täglich in Abhängigkeit vom Körpergewicht randomisiert. Im *Steady state* führte Ticagrelor zu einer medianen Thrombozytenhemmung von 35 % vor der Dosis und 56 % 2 Stunden nach der Dosis.

Im Vergleich zu Placebo gab es keinen Behandlungsvorteil für Ticagrelor in Bezug auf die Rate der vasookklusiven Krisen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur für das Ticagrelor enthaltenden Referenzarzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Anwendung bei akutem Koronarsyndrom (ACS) oder einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ticagrelor zeigt eine lineare Pharmakokinetik und die Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten (AR-C124910XX) ist bis 1260 mg annähernd proportional zur Dosis.

Absorption

Ticagrelor wird schnell absorbiert mit einer medianen t_{max} von ungefähr 1,5 Stunden. Die Bildung des zirkulierenden Hauptmetaboliten AR-C124910XX (ebenfalls wirksam) aus Ticagrelor erfolgt schnell mit einer medianen t_{max} von ungefähr 2,5 Stunden. Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis Ticagrelor 90 mg von gesunden Probanden im nüchternen Zustand beträgt die C_{max} 529 ng/ml und die AUC 3451 ng*h/ml. Das Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz beträgt 0,28 für die C_{max} und 0,42 für die AUC. Die Pharmakokinetik von Ticagrelor und AR-C124910XX bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte war im Allgemeinen vergleichbar mit der Pharmakokinetik der ACS-Population.

Basierend auf den Daten einer pharmakologischen Populationsanalyse aus der PEGASUS-Studie, betrug die mediane C_{max} von Ticagrelor 391 ng/ml und die AUC 3801 ng*h/ml im *Steady state* unter Ticagrelor 60 mg. Unter Ticagrelor 90 mg betrug die C_{max} 627 ng/ml und die AUC 6255 ng*h/ml im *Steady state*.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Ticagrelor wurde auf 36 % geschätzt. Die

Tabelle 5 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N = 7045			**ASS-Monotherapie N = 7067**		***p*-Wert**
Endpunkte	**Patienten mit Ereignissen**	**KM %**	**HR (95 %-KI)**	**Patienten mit Ereignissen**	**KM %**	
Primärer Endpunkt						
Kombiniert CV-Tod/MI/ Schlaganfall	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV-Tod	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
MI	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Schlaganfall	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundärer Endpunkt						
CV-Tod	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalität jeglicher Ursache	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Hazard-Ratio und p-Werte wurden für Ticagrelor *versus* ASS-Monotherapie separat anhand des Cox-Regressionsmodells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe die einzige erklärende Variable war.
KM-Prozentsatz berechnet in Monat 36.
Hinweis: Die Häufigkeit von Erstereignissen in Bezug auf die Komponenten CV-Tod, MI und Schlaganfall ist die tatsächliche Häufigkeit von Erstereignissen bezogen auf jede Komponente für sich und ist nicht addiert zur Häufigkeit von Ereignissen bezogen auf den kombinierten Endpunkt.
(s) Weist auf statistische Signifikanz hin.
KI = Konfidenzintervall; CV = kardiovaskulär, HR = Hazard-Ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myokardinfarkt; N = Anzahl von Patienten.

Nahrungsaufnahme einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer Zunahme der AUC von Ticagrelor um 21 % und zu einer Verringerung der C_{max} des aktiven Metaboliten um 22 %, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die C_{max} von Ticagrelor oder die AUC des aktiven Metaboliten. Es wird angenommen, dass diese geringfügigen Veränderungen von minimaler klinischer Signifikanz sind. Daher kann Ticagrelor zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit angewendet werden.
Sowohl Ticagrelor als auch der aktive Metabolit sind P-gp-Substrate.

Ticagrelor, das als zerstoßene und in Wasser gegebene Tabletten oral oder über eine transnasale Magensonde gegeben wird, hat für Ticagrelor und den aktiven Metaboliten eine mit den ganzen Tabletten vergleichbare Bioverfügbarkeit in Bezug auf die AUC und C_{max}. Die anfängliche Konzentration (0,5 und 1 Stunde nach der Einnahme) war bei den zerstoßenen und in Wasser gegebenen Tabletten höher verglichen mit den ganzen Tabletten, wobei das Konzentrationsprofil danach (2 bis 48 Stunden) im Allgemeinen identisch war.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Ticagrelor im *Steady state* beträgt 87,5 l. Ticagrelor und sein aktiver Metabolit werden beim Menschen in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (> 99,0 %).

Biotransformation

CYP3A4 ist das Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Ticagrelor und die Bildung des aktiven Metaboliten verantwortlich ist und ihre Wechselwirkungen mit anderen CYP3A-Substraten reichen von der Aktivierung bis zur Inhibierung.

Der Hauptmetabolit von Ticagrelor ist AR-C124910XX, der ebenfalls aktiv ist, was durch *in-vitro*-Bindung an den P2Y12 ADP-Rezeptor nachgewiesen wurde. Die systemische Konzentration des aktiven Metaboliten beträgt ca. 30 – 40 % der für Ticagrelor erreichten.

Elimination

Der primäre Eliminationsweg von Ticagrelor ist die Ausscheidung über hepatische Metabolisierung. Wenn radiomarkiertes Ticagrelor angewendet wird, beträgt die mittlere Wiederfindungsrate ca. 84 % der Radioaktivität (57,8 % in den Fäzes, 26,5 % im Urin). Die Wiederfindungsrate von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten im Urin betrug jeweils weniger als 1 % der Dosis. Der primäre Ausscheidungsweg für den aktiven Metaboliten ist höchstwahrscheinlich die biliäre Sekretion. Die mittlere $t_{1/2}$ betrug ungefähr 7 Stunden für Ticagrelor und 8,5 Stunden für den aktiven Metaboliten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei älteren ACS-Patienten (≥ 75 Jahre) im Vergleich mit jüngeren Patienten eine höhere Konzentration von Ticagrelor (ungefähr 25 % sowohl bei der C_{max} als auch bei der AUC) und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten bei Kindern mit Sichelzellkrankheit vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

In der HESTIA-3-Studie erhielten Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 12 bis ≤ 24 kg, > 24 bis ≤ 48 kg und > 48 kg Ticagrelor als kindgerechte dispergierbare 15-mg-Tabletten in Dosen von 15, 30 bzw. 45 mg zweimal täglich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse reichte die mittlere AUC von 1095 ng*h/ml bis 1458 ng*h/ml und die mittlere C_{max} von 143 ng/ml bis 206 ng/ml im *Steady state*.

Geschlecht

Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine höhere Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Die Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Konzentration von Ticagrelor ungefähr 20 % geringer und die Konzentration seines aktiven Metaboliten ungefähr 17 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium waren die AUC und C_{max} von Ticagrelor 90 mg, an einem dialysefreien Tag verabreicht, im Vergleich um 38 % bzw. 51 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine ähnliche Erhöhung der Exposition wurde beobachtet, wenn Ticagrelor unmittelbar vor der Dialyse verabreicht wurde (49 % bzw. 61 %); dies zeigt, dass Ticagrelor nicht dialysierbar ist. Die Konzentration des aktiven Metaboliten stieg in geringerem Ausmaß (AUC 13 – 14 % und C_{max} 17 – 36 %). Die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmung (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) durch Ticagrelor war unabhängig von der Dialyse bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium und ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die C_{max} und die AUC für Ticagrelor waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 12 % bzw. 23 % höher im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden, jedoch war der IPA-Effekt von Ticagrelor bei beiden Gruppen ähnlich. Bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht, und es liegen keine pharmakokinetischen Informationen zu Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion vor. Bei Patienten, bei denen Leberfunktionstests zu Studienbeginn eine mäßige bis schwerwiegende Erhöhung ergaben, waren die Plasmakonzentrationen von Ticagrelor im Durchschnitt ähnlich oder leicht erhöht im Vergleich zu den Patienten, deren Tests zu Studienbeginn keine Erhöhung aufwiesen. Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ethnische Zugehörigkeit

Patienten asiatischer Abstammung haben eine um 39 % höhere mittlere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu kaukasischen Patienten. Bei Patienten, die sich selbst als Schwarze bezeichneten, war die Bioverfügbarkeit von Ticagrelor im Vergleich zu kaukasischen Patienten um 18 % geringer. In klinischen Pharmakologiestudien war die Konzentration (C_{max} und AUC) von Ticagrelor bei japanischen Probanden ungefähr 40 % höher (20 % nach Anpassung an das Körpergewicht) als bei Kaukasiern. Die Konzentration bei Patienten, die sich selbst als Hispano-Amerikaner oder Lateinamerikaner bezeichneten, war im Vergleich zu Kaukasiern ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Grundlage der konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach Einfach- und Mehrfachgabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten für Ticagrelor und seinen Hauptmetaboliten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien mit Ratten und Kaninchen haben Reproduktionstoxizität gezeigt, bei leicht reduzierter Zunahme des Körpergewichts der Mutter und reduzierter Lebensfähigkeit und verringertem Geburtsgewicht der Neugeborenen sowie verzögertem Wachstum. Ticagrelor führte bei weiblichen Ratten zu Zyklusunregelmäßigkeiten (meistens verlängerte Zyklen), hatte aber keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten insgesamt. Mit radiomarkiertem Ticagrelor durchgeführte pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Muttersubstanz und ihre Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellose (E 464)
Mannitol (Ph. Eur) (E 421)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400 (E 1521)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung vor Licht geschützt lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen und/oder transparente PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Blisterpackungen (mit oder ohne Sonne/Mond-Symbol) in Umkarton mit 14 (14 × 1), 15 (15 × 1), 20 (10 × 2), 28 (14 × 2), 30 (15 × 2), 56 (14 × 4), 60 (15 × 4), 90 (15 × 6), 98 (14 × 7), 100 (10 × 10), 168 (14 × 12), 195 (15 × 13), 196 (14 × 14) und 200 (10 × 20) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 – 35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7013486.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05.02.2025

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt