

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ticagrex[®], 60 mg, film tablete

INN: tikagrelor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

tikagrelor 60 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne, roze filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ticagrex, primenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASA), je indikovano za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata sa:

- akutnim koronarnim sindromom (AKS) ili
- infarktom miokarda u anamnezi (IM) i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja (videti odeljke 4.2 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pacijenti koji uzimaju lek Ticagrex treba takođe svakodnevno da uzimaju acetilsalicilnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 – 150 mg, osim ukoliko to nije kontraindikovano.

Akutni koronarni sindrom

Terapiju lekom Ticagrex treba započeti inicijalnom udarnom, pojedinačnom dozom od 180 mg (dve tablete od 90 mg), a zatim nastaviti dozom od 90 mg dva puta na dan. Preporučuje se da terapija lekom Ticagrex 90 mg dva puta dnevno traje 12 meseci kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, osim ukoliko je prekid primene leka Ticagrex klinički indikovano (videti odeljak 5.1).

Infarkt miokarda u anamnezi

Kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi u periodu od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotskih događaja potrebno je produženo lečenje, preporučena doza je 60 mg leka Ticagrex dva puta dnevno (videti odeljak 5.1). Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa visokim rizikom od

aterotrombotskog događaja, lečenje se može započeti bez prekida lečenja kao nastavak terapije nakon prvobitnog jednogodišnjeg lečenja lekom Ticagrex 90 mg ili drugim inhibitorima receptora adenozin difosfata (ADP). Lečenje se takođe može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda ili unutar jedne godine nakon prekida prethodnog lečenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog lečenja.

Ako je potrebno prebacivanje, prva doza leka Ticagrex mora se primeniti 24 sata nakon poslednje doze drugog antitrombotičnog leka.

Propuštena doza

Privremene prekide terapije takođe treba izbegavati. Pacijent koji propusti neku dozu leka Ticagrex treba da uzme samo jednu tabletu (svoju narednu dozu) u za to predviđeno vreme.

Posebne populacije

Starija populacija

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih osoba (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Tikagrelor nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga je njegova upotreba kod ovih pacijenata kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre dostupni su samo ograničeni podaci. Prilagođavanje doze nije preporučeno, ali tikagrelor treba primenjivati sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost tikagrelora kod dece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Ticagrex se može uzimati sa ili bez hrane.

Za pacijente koji ne mogu da progutaju cele tablete, tablete mogu biti smrvljene do finog praška i razmućene u pola čaše vode. Pacijent treba da popije odmah. Čašu je potrebno isprati sa još pola čaše vode i popiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1 (videti odeljak 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Prethodno intrakranijalno krvarenje (videti odeljak 4.8).
- Teško oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2)
- Istovremena primena tikagrelora sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) je kontraindikovana, s obzirom na to da istovremena primena može da dovede do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od krvarenja

Upotrebu tikagrelora kod pacijenata sa poznatim rizikom od krvarenja treba uskladiti u odnosu na koristi od prevencije aterotrombotskih događaja (videti odeljke 4.8 i 5.1). Ukoliko je klinički indikovano, tikagrelor treba oprezno koristiti kod sledećih grupa pacijenata:

- Pacijenti skloni krvarenju (npr. zbog nedavne traume, nedavne hirurške intervencije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja). Upotreba tikagrelora je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim patološkim krvarenjem, kod pacijenata sa ranijom intrakranijalnom hemoragijom i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).
- Pacijenti kod kojih se istovremeno primenjuju lekovi koji mogu da povećaju rizik od krvarenja (npr. nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od primene tikagrelora.

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko dejstvo tikagrelola kod zdravih dobrovoljaca i malo je verovatno da bi bila od kliničke koristi kod pacijenata sa krvarenjem. S obzirom na to da istovremena primena tikagrelora i dezmpresina nije smanjila vreme krvarenja određeno standardizovanim metodama, nije verovatno da će dezmpresin biti efikasan u zbrinjavanju kliničkih događaja krvarenja (videti odeljak 4.5).

Antifibrinolitička terapija (aminokaproična kiselina ili traneksamična kiselina) i/ili terapija rekombinantnim faktorom VIIa mogu da povećaju hemostazu. Terapija tikagrelorom može ponovo da se primenjuje pošto se uzrok krvarenja identifikuje i stavi pod kontrolu.

Hirurška intervencija

Pacijentima treba savetovati da obaveste svoje lekare i stomatologe ukoliko uzimaju tikagrelor pre nego što se zakaže bilo kakva hirurška intervencija i pre nego što uzmu bilo koji novi lek.

Kod pacijenata u PLATO studiji koji su bili podvrgnuti koronarnom arterijskom bajpasu graftom (CABG, engl. *coronary artery bypass graft*), tikagrelor je dovodio do više krvarenja nego klopidogetrel kada je primena leka prekinuta 1 dan pre hirurškog zahvata, ali je stopa velikih krvarenja bila slična u poređenju sa onom zabeleženom kod klopidogetrela pošto je terapija prekinuta dva ili više dana pre hirurškog zahvata (videti odeljak 4.8). Ukoliko pacijent treba da se podvrgne elektivnom hirurškom zahvatu, a antiagregaciono dejstvo nije poželjno, primenu tikagrelora treba prekinuti 5 dana pre operacije (videti odeljak 5.1).

Pacijenti sa prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Pacijente sa akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar mogu biti lečeni tikagrelorom najduže tokom 12 meseci (studija PLATO).

U studiju PEGASUS nisu bili uključeni pacijenti sa infarktom miokarda u anamnezi i prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Stoga se kod ovih pacijenata, zbog nedostatka podataka, ne preporučuje terapija u trajanju dužem od godinu dana.

Oštećenje funkcije jetre

Primena tikagrelora je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.3). Ograničeno je iskustvo sa primenom tikagrelora kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, stoga se savetuje oprez kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti kod kojih postoji rizik od bradikardijskih događaja

Holter EKG monitoring je pokazao povećanu učestalost uglavnom asimptomatske ventrikularne pauze tokom terapije tikagrelolom u poređenju sa klopidogetrelom. Pacijenti sa povećanim rizikom od bradikardnih događaja (npr. pacijenti bez pejsmejke koji imaju sindrom bolesnog sinusa (eng. *sick sinus syndrome*) drugog i trećeg stepena, AV blok ili sinkopu koji su u vezi sa bradikardijom) isključeni su iz glavnih studija u kojima su procenjivani bezbednost i efikasnost tikagrelora. Stoga, zbog ograničenog kliničkog iskustva, tikagrelor treba koristiti oprezno kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Osim toga, treba biti oprezan pri istovremenoj primeni tikagrelora sa lekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju. Međutim, u PLATO studiji nisu zabeleženi bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim reakcijama nakon istovremene primene sa jednim ili više lekova za koje se zna da izazivaju bradikardiju. (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (videti odeljak 4.5).

Tokom Holter podstudije u okviru PLATO studije, više pacijenata je imalo ventrikularne pauze ≥ 3 sekunde sa tikagrelorom nego sa klopidogetrelom tokom akutne faze AKS. Povećanje ventrikularne pauze utvrđeno Holterom pri primeni tikagrelora bilo je veće kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (CHF, engl. *chronic heart failure*) nego kod opšte ispitivane populacije tokom akutne faze AKS, ali ne i posle mesec

dana primene tikagrelora ili u poređenju sa klopidogrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posledica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući sinkopu ili ugradnju pejsmejкера) kod ove populacije pacijenata (videti odeljak 5.1).

Dispnea

Dispnea je zabeležena kod pacijenata lečenih tikagrelorom. Dispnea je obično blagog do umerenog intenziteta i često se povlači bez potrebe za prekidom terapije. Kod pacijenata sa astmom/hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) može postojati povećani apsolutni rizik od pojave dispnee pri primeni tikagrelora. Tikagrelor treba koristiti oprezno kod pacijenata sa ranijom istorijom astme i/ili HOBP. Ovaj mehanizam još uvek nije objašnjen. Ukoliko pacijent prijavi novonastalu, produženu ili pogoršanu dispneu to treba potpuno ispitati i ukoliko je pacijent ne podnosi, terapiju tikagrelorom treba prekinuti. Za više detalja videti odeljak 4.8.

Povećanje koncentracije kreatinina

Koncentracije kreatinina mogu da se povećaju tokom terapije tikagrelorom. Ovaj mehanizam još uvek nije objašnjen. Funkciju bubrega treba proveriti u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) preporučuje se kontrola funkcije bubrega mesec dana nakon početka terapije tikagrelorom, posvećujući posebnu pažnju pacijentima ≥ 75 godina, pacijentima sa umerenim/teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i onima koji istovremeno dobijaju terapiju nekim antagonistom angiotenzinskih receptora (ARB, engl. *angiotensin receptor blocker*).

Povećanje koncentracije mokraćne kiseline

Hiperurikemija se može javiti kod pacijenata na terapiji tikagrelorom (videti odeljak 4.8). Treba biti oprezan kada se tikagrelor daje pacijentima sa ranijom istorijom hiperurikemije ili uričnog artritisa (gihta). Iz predostrožnosti, upotreba tikagrelora kod pacijenata sa nefropatijom izazvanom mokraćnom kiselinom se ne preporučuje.

Trombotična trombocitopenijska purpura (eng. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)*)

Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) se retko javlja kod primene leka tikagrelor. Karakteriše je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija povezane sa neurološkim nalazima, bubrežnom disfunkcijom ili groznicom. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahteva brzo lečenje, uključujući plazmaferezu.

Ometanje testova funkcije trombocita u dijagnostikovanju heparinom indukovane trombocitopenije (eng. *Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)*)

Ispitivanjem aktiviranja trombocita izazvanim heparinom (eng. *heparin induced platelet activation (HIPA)*) koji se koristi za dijagnozu HIT-a, anti-trombocitnog faktora 4/ antitela heparina u serumu pacijenta aktiviraju trombocite zdravih donora u prisustvu heparina.

Lažno negativni rezultati testa funkcije trombocita (uključuju, ali ne moraju biti ograničeni na HIPA test) na HIT testu su zabeleženi kod pacijenata koji su primenjivali tikagrelor. Ovo je povezano sa inhibicijom P2Y₁₂-receptora na trombocitima zdravih donora u testu tikagrelorom u pacijentovom serumu / plazmi. Za tumačenje HIT testova trombocita su potrebne informacije o istovremenom lečenju tikagrelorom.

Kod pacijenata koji su razvili HIT, korist-rizik od nastavka lečenja tikagrelorom trebalo bi proceniti, uzimajući u obzir i protrombotsko stanje HIT-a i povećani rizik od krvarenja sa istovremenim lečenjem antikoagulantima i tikagrelorom.

Ostalo

Na osnovu odnosa zabeleženog u studiji PLATO između doze održavanja ASA i relativne efikasnosti tikagrelora u poređenju sa klopidogrelom, istovremena primena tikagrelora i visoke doze održavanja ASA (>300 mg) se ne preporučuje (videti odeljak 5.1).

Prevremeni prekid terapije

Prevremeni prekid antitrombocitne terapije, uključujući i lek Ticagrex, može dovesti do povećanog rizika od nastanka kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda zbog postojeće bolesti. Stoga prevremeni prekid terapije treba izbegavati.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tikagrelor je primarno supstrat CYP3A4 i blagi inhibitor CYP3A4. Tikagrelor je takođe supstrat P-glikoproteina (P-gp) i slab inhibitor P-gp i on može da poveća izloženost supstratima P-gp.

Uticaj drugih lekova na tikagrelor

Inhibitori CYP3A4

- *Snažni inhibitori CYP3A4* – Istovremena primena ketokonazola i tikagrelora povećala je C_{max} i PIK tikagrelora za 2,4 puta odnosno 7,3 puta. C_{max} i PIK aktivnog metabolita su bili smanjeni za 89%, odnosno 56%. Može se očekivati da drugi snažni inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) imaju slično dejstvo, pa je njihova istovremena upotreba sa tikagrelorom kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
- *Umereni inhibitori CYP3A4* – Istovremena primena diltiazema sa tikagrelorom povećala je C_{max} tikagrelora za 69% i PIK za 2,7 puta, a smanjila je C_{max} aktivnog metabolita za 38%, dok je PIK bila nepromenjena. Tikagrelor nije imao nikakav uticaj na koncentracije diltiazema u plazmi. Može se očekivati da drugi umereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) imaju slično dejstvo i da se isto tako mogu istovremeno davati sa tikagrelorom.
- Primećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon svakodnevne velike konzumacije soka od grejpfruta (3 x 200 mL). Ne očekuje se da će ova povećana izloženost biti klinički značajna za većinu pacijenata.

Induktori CYP3A

Istovremena primena rifampicina sa tikagrelorom smanjila je C_{max} i PIK tikagrelora za 73% odnosno 86%. Vrednost C_{max} aktivnog metabolita je bila nepromenjena, a vrednost PIK je bila smanjena za 46%. Može se očekivati da ostali induktori CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton) takođe smanje izloženost tikagreloru. Istovremena primena tikagrelora sa snažnim induktorima CYP3A može da smanji izloženost i efikasnost tikagrelora, pa se ne preporučuje njihova istovremena primena.

Ciklosporin (P-gp i CYP3A inhibitor)

Istovremena primena ciklosporina (600 mg) sa tikagrelorom povećala je C_{max} tikagrelora 2,3 puta, a njegov PIK 2,8 puta. Vrednost PIK aktivnog metabolita je bila povećana za 32% i vrednost C_{max} je bila smanjena za 15% u prisustvu ciklosporina.

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primeni tikagrelora s ostalim lekovima koji su takođe snažni inhibitori P-glikoproteina i umereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i hinidin) koji takođe mogu da povećaju izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lekova ne može izbeći, potreban je oprez prilikom njihove istovremene primene.

Drugi lekovi

Kliničke studije farmakoloških interakcija su pokazale da istovremena primena tikagrelora sa heparinom, enoksaparinom i ASA ili dezmopresinom nema nikakav uticaj na farmakokinetiku tikagrelora ili njegovog aktivnog metabolita, kao ni na agregaciju trombocita izazvanu sa ADP u poređenju sa samim tikagrelorom. Ukoliko je klinički indikovano, lekove koji menjaju hemostazu treba oprezno koristiti u kombinaciji sa tikagrelorom.

Odloženo i smanjeno izlaganje oralnim inhibitorima P2Y₁₂, uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, primećen je kod pacijenata sa ACS, lečenim morfinom (35% smanjenje u izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenom gastrointestinalnom pokretljivošću i može se primeniti na druge opioide. Klinička važnost nije poznata, ali podaci ukazuju na potencijalno smanjenje efikasnost tikagrelora kod pacijenata koji su istovremeno primali tikagrelor i morfin. Kod pacijenata sa ACS, kod kojih se morfin ne može isključiti, brza inhibicija P2Y₁₂ se smatra ključnom, treba razmotriti upotrebu parenteralnog P2Y₁₂ inhibitora.

Uticaj tikagrelora na druge lekove

Lekovi koje metaboliše CYP3A4

- **Simvastatin**

Istovremena primena tikagrelora i simvastatina povećala je C_{max} simvastatina za 81%, a PIK za 56% i povećala je C_{max} simvastatinske kiseline za 64%, a PIK za 52%, a u nekim individualnim slučajevima došlo je do povećanja za 2 do 3 puta. Istovremena primena tikagrelora sa dozama simvastatina većim od 40 mg na dan može da izazove neželjena dejstva simvastatina i njih treba odmeriti u odnosu na potencijalne koristi. Simvastatin nije imao nikakav uticaj na nivoe tikagrelora u plazmi. Tikagrelor bi mogao da ima sličan uticaj na lovastatin. Istovremena upotreba tikagrelora sa simvastatinom ili lovastatinom u dozama većim od 40 mg se ne preporučuje.

- **Atorvastatin**

Istovremena primena atorvastatina i tikagrelora povećala je C_{max} atorvastatinske kiseline za 23% i PIK za 36%. Slična povećanja PIK i C_{max} su zabeležena kod svih metabolita atorvastatinske kiseline. Ova povećanja se ne smatraju klinički značajnim.

- Sličan uticaj na druge statine koji se metabolišu putem CYP3A4 se ne može isključiti. Pacijenti iz PLATO studije koji su dobijali tikagrelor uzimali su različite statine, bez zabrinutosti da je to moglo da utiče na bezbednost statina u 93% kohorte PLATO studije koja je uzimala ove lekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Istovremena primena tikagrelora i supstrata CYP3A4 sa uskim terapijskim indeksima (tj. cisaprida ili ergot alkaloida) se ne preporučuje, obzirom na to da tikagrelor može da poveća izloženost ovim lekovima.

Supstrati P-glikoproteina (P-gp) (uključujući digoksin, ciklosporin)

Istovremena primena tikagrelora povećala je C_{max} digoksina za 75%, a PIK za 28%. Srednje vrednosti koncentracija digoksina neposredno pred primenu sledeće doze (engl. *trough levels*) su se povećale za oko 30% pri istovremenoj primeni tikagrelora, sa individualnim maksimalnim povećanjima do 2 puta. U prisustvu digoksina nije bilo uticaja na C_{max} i PIK tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se daju P-gp zavisni lekovi sa malim terapijskim indeksom, kao što su digoksin ili ciklosporin, istovremeno sa tikagrelorom.

Nije bilo uticaja tikagrelora na koncentracije ciklosporina u krvi. Efekat tikagrelora na ostale supstrate P-g nije ispitivan.

Lekovi koji se metabolišu putem CYP2C9

Istovremena primena tikagrelora sa tolbutamidom nije dovela do promene koncentracije bilo kog od ovih lekova u plazmi, što ukazuje da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 i da nije verovatno da može da promeni metabolizam lekova kao što su varfarin i tolbutamid koji je posredovan sa CYP2C9.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primena tikagrelora i levonorgestrela i etinilestradiola povećala je izloženost etinilestradiolu za približno 20%, ali nije dovela do promene farmakokinetike levonorgestrela. Ne očekuje se bilo kakav klinički relevantan uticaj na efikasnost oralnih kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol daju istovremeno sa tikagrelorom.

Lekovi za koje se zna da izazivaju bradikardiju

Zbog primećenih uglavnom asimptomatskih ventrikularnih pauza i bradikardije, treba biti oprezan kada se tikagrelor daje istovremeno sa lekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju (videti odeljak 4.4). Međutim, u PLATO studiji nisu zabeleženi bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim reakcijama nakon istovremene primene jednog ili više lekova za koje se zna da izazivaju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

Druge istovremene terapije

U kliničkim studijama, tikagrelor je istovremeno davan sa ASA, inhibitorima protonske pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i blokatorima receptora angiotenzina po potrebi, u zavisnosti od istovremeno prisutnih stanja, dugotrajno kao i heparin, niskomolekularni heparin i intravenski inhibitori GpIIb/IIIa tokom kraćih perioda (videti odeljak 5.1). Nisu zabeleženi bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim interakcijama sa ovim lekovima.

Istovremena primena tikagrelora sa heparinom, enoksaparinom ili dezmopresinom nije imala nikakav uticaj na aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), aktivirano vreme koagulacije (ACT) ili određivanje

faktora Xa. Međutim, zbog potencijalnih farmakodinamskih interakcija, treba biti oprezan pri istovremenoj primeni tikagrelora i lekova za koje se zna da menjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih abnormalnih kožnih krvarenja pri primeni lekova iz grupe selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, SSRI (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), savetuje se oprez kada se SSRI primenjuju sa tikagrelorom, s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije kako bi izbegle trudnoću tokom terapije tikagrelora.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi tikagrelora kod trudnica ili su oni ograničeni. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena tikagrelora se ne preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se tikagrelor i njegovi aktivni metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3). Rizik po novorođenče/dete se ne može isključiti. Neophodno je doneti odluku da li će se prekinuti dojenje ili prekinuti/odložiti terapija tikagrelorom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Tikagrelor nije imao nikakav uticaj na mušku ili žensku plodnost kod životinja (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tikagrelor nema uticaja ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Tokom lečenja tikagrelorom prijavljena je vrtoglavica i konfuzija. Stoga, pacijenti koji osećaju ove simptome treba da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil tikagrelora procenjivan je u dve studije 3. faze (PLATO i PEGASUS) na više od 39000 pacijenata (videti odeljak 5.1).

U studiji PLATO, incidenca prekida lečenja zbog neželjenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali klopidoogrel (7,4% naprema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidenca prekida lečenja zbog neželjenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego kod onih koji su primali samo acetilsalicilnu kiselinu (16,1% za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom prema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom). Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata, koji su lečeni tikagrelorom bile su krvarenje i dispnea (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su identifikovane nakon sprovedenih studija ili tokom praćenja tikagrelora nakon njegovog stavljanja u promet (Tabela 1).

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti i MedRA klasi sistema organa (SOC, engl. *System organ class*). Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 1. Neželjene reakcije na lek prema učestalosti i klasama sistema organa (SOC)

Klasifikacija sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene	Nepoznate
<i>Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>			Krvarenja tumora ^a	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Krvarenja povezana sa poremećajima krvi ^b			Trombotička trombocitopenijska purpura
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Preosetljivost, uključujući angioedem ^c	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Hiperurikemija ^d	Giht/Urični artritis		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Konfuzija	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja	Intrakranijalno krvarenje	
<i>Poremećaji oka</i>			Krvarenje oka ^e	
<i>Poremećaji uha i lavirinta</i>		Vrtoglavica	Krvarenje iz uha	
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Hipotenzija		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Dispnea	Krvarenja u respiratornom sistemu ^f		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Gastrointestinalno krvarenje ^g , dijareja, mučnina, dispepsija, konstipacija,	Retroperitonealna hemoragija	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Potkožno ili dermalno krvarenje ^g , osip, pruritus		
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			Krvarenja u mišićima ⁱ	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Krvarenja u urinarnom traktu ^j		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Krvarenja u reproduktivnom sistemu ^k	
<i>Ispitivanja</i>		Povišena koncentracija kreatinina u krvi ^d		

<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		Postproceduralno krvarenje, traumatska krvarenja ^l		
--	--	---	--	--

^a npr. krvarenje raka mokraćne bešike, raka želuca ili raka debelog creva

^b npr. povećana sklonost stvaranju modrica, spontanom hematomu, hemoragijskoj dijatezi

^c Identifikovano nakon stavljanja leka u promet

^d Učestalosti dobijene iz laboratorijskih analiza (koncentracija mokraćne kiseline se povećava do >gornje granice normale u odnosu na početnu vrednost koja je ispod ili unutar referentnog raspona. Koncentracija kreatinina se povećava do >50% od početne vrednosti), a ne učestalost prijava neželjenih događaja.

^e npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

^f npr. epistaksa, hemoptiza

^g npr. gingivalno krvarenje, rektalno krvarenje, krvarenje ulkusa na želucu

^h npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

ⁱ npr. hemartroza, krvarenje mišića

^j npr. hematurija, hemoragijski cistitis

^k npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopauzalno krvarenje

^l npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

Opis odabranih neželjenih reakcija

Krvarenje

Zaključci o krvarenju iz studije PLATO

Ukupni ishodi učestalosti krvarenja u PLATO studiji prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Majerova procena nakon 12 meseci (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dva puta dnevno N = 9235	Klopidogrel N = 9186	p-vrednost
PLATO ukupna velika	11,6	11,2	0,4336
PLATO velika fatalna/opasna po život	5,8	5,8	0,6988
Ne-CABG PLATO velika	4,5	3,8	0,0264
Ne-proceduralna PLATO velika	3,1	2,3	0,0058
PLATO ukupna velika + mala	16,1	14,6	0,0084
Ne-proceduralna PLATO velika + mala	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definisana velika	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definisana velika + mala	11,4	10,9	0,3272

Definicija kategorije krvarenja:

Velika fatalna/opasna po život krvarenja: Klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina >50 g/L ili transfuzijom ≥4 jedinice eritrocita; ili fatalna; ili intrakranijalna; ili intraperikardijalna sa srčanom tamponadom; ili sa hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja iziskuje presore ili hiruršku intervenciju.

Velika druga: Klinički očigledna sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/L ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposobljujuća.

Mala krvarenja: Iziskuju medicinsku intervenciju za prekid ili terapiju krvarenja.

TIMI Veliko krvarenje: Klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina >50 g/L ili intrakranijalnom hemoragijom.

TIMI Malo krvarenje: Klinički očigledno sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/L.

*p-vrednost izračunata iz Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom grupom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

Tikagrelor i klopidogetrel se nisu razlikovali po stopi PLATO velikih fatalnih/opasnih po život krvarenja, PLATO ukupnih velikih krvarenja, TIMI velikih krvarenja ili TIMI malih krvarenja (Tabela 2). Međutim, veći broj PLATO kombinovanih velikih + malih krvarenja se javio sa tikagrelorom u poređenju sa klopidogetrelom. Nekoliko pacijenata iz PLATO studije je imala fatalna krvarenja: 20 (0,2%) koji su dobijali tikagrelor i 23 (0,3%) koji su dobijali klopidogetrel (videti odeljak 4.4).

Na osnovu starosti, pola, telesne mase, rase, geografske oblasti, istovremenih stanja, istovremene terapije i medicinske istorije, uključujući i prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, nisu mogla da se predvide ukupna ili neproceduralna velika krvarenja u PLATO studiji. Tako nijedna grupa nije identifikovana kao posebno rizična za bilo koju podgrupu krvarenja.

Krvarenje vezano za CABG:

U PLATO studiji, 42% od 1584 pacijenta (12% kohorte) koji su podvrgnuti operaciji koronarnog arterijskog bajpasa sa graftom (CABG) imalo je PLATO veliko fatalno/opasno po život krvarenje bez bilo kakve razlike između terapijskih grupa. Fatalno CABG krvarenje se javilo kod 6 pacijenata iz svake terapijske grupe (videti odeljak 4.4).

Krvarenje koje nije u vezi sa CABG i krvarenje koje nije u vezi sa procedurom:

Tikagrelor i klopidogetrel se nisu razlikovali po PLATO-definisanim velikim fatalnim/po život opasnim krvarenjima koja nisu bila u vezi sa CABG, ali PLATO-definisana ukupna velika, TIMI velika i TIMI velika + mala krvarenja su bila češća sa tikagrelorom. Slično tome, pošto su eliminisana sva krvarenja koja su bila u vezi sa procedurom, veći broj krvarenja se javio kod grupe koja je dobijala tikagrelor nego kod grupe koja je dobijala klopidogetrel (Tabela 2). Prekid terapije zbog krvarenja koje nije bilo u vezi sa procedurom bio je češći kod grupe koja je dobijala tikagrelor (2,9%) nego kod grupe koja je dobijala klopidogetrel (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakranijalno krvarenje:

Broj intrakranijalnih krvarenja koja nisu bila u vezi sa procedurom bio je veći kod grupe koja je dobijala tikagrelor ($n=27$ krvarenja kod 26 pacijenata, 0,3%) nego kod grupe koja je dobijala klopidogetrel ($n=14$ krvarenja, 0,2%), od čega je 11 krvarenja u grupi koja je dobijala tikagrelor i 1 u grupi koja je dobijala klopidogetrel bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS

Ukupni ishodi učestalosti krvarenja u PEGASUS studiji prikazani su na Tabeli 3.

Tabela 3 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Majerova procena nakon 36 meseci (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilna kiselina N = 6958		Samo acetilsalicilna kiselina N = 6996	
Sigurnosni ishodi	KM%	Hazard ratio (95% CI)	KM%	p-vrednost
Kategorije krvarenja definisane po TIMI				
TIMI velika	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatalna	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
Ostala TIMI velika	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI velika ili mala	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI velika ili mala ili koja	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001

zahtevaju medicinsku pažnju				
Kategorije krvarenja definisane po PLATO				
PLATO velika	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatalna/opasna po život	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Ostala PLATO velika	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO velika ili mala	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Definicije kategorija krvarenja:

TIMI velika: Fatalno krvarenje, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI klinički jasni znaci krvarenja povezanog sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od ≥ 50 g/L, ili, kada Hgb nije dostupan, smanjenjem hematokrita (Hct) od 15%. **Fatalna:** Događaj krvarenja koji je direktno doveo do smrti unutar 7 dana.

ICH: Intrakranijalno krvarenje

Ostala TIMI velika: Ne-fatalna, ne-ICH TIMI velika krvarenja

TIMI mala: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/L.

TIMI koja zahtevaju medicinsku pažnju: Koja zahtevaju intervenciju, ILI koja su dovela do hospitalizacije, ILI koja zahtevaju podsticanje procene.

PLATO Velika Fatalna/opasna po život: Fatalna krvarenja, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI intraperikardijalno krvarenje sa srčanom tamponadom, ILI sa hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahteva lekove za povišenje krvnog pritiska ili operaciju, ILI klinički vidljivo sa smanjenjem hemoglobina od >50 g/L ili transfuzijom ≥ 4 jedinice eritrocita.

Ostala PLATO velika: Značajno onesposobljenje osobe, ILI klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/L, ILI transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita.

PLATO mala: Zahteva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili lečenje krvarenja.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja su bila češća za tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno, nego kod primene samo acetilsalicilne kiseline. Nije primećen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je kod intrakranijalnih krvarenja primećeno samo malo povećanje, u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom. Bilo je nekoliko fatalnih događaja krvarenja tokom studije, 11 (0,3%) kod terapije tikagrelorom od 60 mg i 12 (0,3%) kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom. Primećeni povećani rizik od TIMI velikih krvarenja kod pacijenata koji su bili na terapiji tikagrelorom od 60 mg, bio je primarno posledica veće učestalosti drugih TIMI velikih krvarenja, nastalih kao posledica događaja u gastrointestinalnom sistemu.

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika krvarenja, primećeni su i za kategorije TIMI velika ili mala krvarenja i PLATO velika i PLATO velika ili manja krvarenja (videti tabelu 3). Prekid lečenja zbog krvarenja bio je češći kod terapije tikagrelorom od 60 mg, u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaža (klasifikovana kao TIMI krvarenja koja zahtevaju medicinski nadzor), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja kod terapije tikagrelorom od 60 mg bio je isti u višestrukim prethodno definisanim podgrupama (npr. po starosti, polu, telesnoj masi, rasi, geografskoj regiji, po prisutnim stanjima i primenjivanim lekovima i po anamnezi) za krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili mala i PLATO velika krvarenja.

Intrakranijalno krvarenje: slične stope spontanijih intrakranijalnih krvarenja prijavljene su kod terapije tikagrelorom od 60 mg i kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom ($n = 13$, 0,2% u obe terapijske grupe). Učestalost pojave traumatskih i proceduralnih intrakranijalnih krvarenja bila je nešto veća kod terapije tikagrelorom od 60 mg ($n = 15$, 0,2%), u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom ($n = 10$, 0,1%).

Zabeleženo je 6 fatalnih intrakranijalnih krvarenja kod terapije tikagrelorom od 60 mg i 5 fatalnih intrakranijalnih krvarenja kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom. Učestalost intrakranijalnih krvarenja bila je niska u obe terapijske grupe, uzevši u obzir značajne faktore komorbiditeta i kardiovaskularne faktore rizika ispitivane populacije.

Dispnea:

Dispea, osećaj nedostatka daha, je zabeležena kod pacijenata lečenih tikagrelorom. U PLATO studiji, neželjeni događaji u vidu dispnee (dispnea, dispnea pri mirovanju, dispnea pri fizičkom naporu, paroksizmalna noćna dispnea i noćna dispnea) su, kada su rezultati kombinovani, zabeleženi kod 13,8% pacijenata lečenih tikagrelorom i kod 7,8% pacijenata lečenih klopidogetrelom. Kod 2,2% pacijenata koji su uzimali tikagrelor i kod 0,6% koji si uzimali klopidogetrel istraživači su smatrali da je dispnea uzročno povezana sa tretmanom u PLATO studiji, a kod malog broja pacijenata ona je bila ozbiljna (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogetrel) (videti odeljak 4.4). Većina zabeleženih simptoma dispnee je bila blagog do umerenog intenziteta i u većini slučajeva je zabeležena kao pojedinačna epizoda ubrzo nakon započinjanja terapije.

U poređenju sa pacijentima lečenim klopidogetrelom, pacijenti sa astmom/HOBP lečeni tikagrelorom mogu da imaju povećan rizik od javljanja dispnee koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor prema 0,53% klopidogetrel) i ozbiljne dispnee (0,38% tikagrelor prema 0,00% klopidogetrel). U apsolutnom smislu, ovaj rizik je bio veći nego kod ukupne PLATO populacije. Tikagrelor treba oprezno koristiti kod pacijenata sa prethodnom istorijom astme i/ili HOBP (videti odeljak 4.4).

Oko 30% epizoda je rešeno u roku od 7 dana. PLATO studija je uključivala pacijente sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili astmom na početku studije; kod ovih pacijenata, kao i kod starijih pacijenata postojala je veća verovatnoća za javljanje dispnee. Što se tiče grupe koja je dobijala tikagrelor, kod 0,9% pacijenata je prekinuta primena ovog leka zbog dispnee u odnosu na 0,1% pacijenata koji su dobijali klopidogetrel. Viša incidenca dispnee pri primeni tikagrelora nije bila udružena sa novim ili pogoršanim bolestima srca ili pluća (videti odeljak 4.4). Tikagrelor ne utiče na rezultate testa funkcije pluća.

U studiji PEGASUS, dispnea je prijavljena kod 14,2% pacijenata koji su uzimali tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno i kod 5,5% pacijenata koji su uzimali samo acetilsalicilnu kiselinu. Kao i u studiji PLATO, najviše prijavljenih događaja dispnee bilo je blage do umerene jačine (videti odeljak 4.4). Pacijenti koji su prijavljivali dispneu češće su bili starije dobi i češće su na početku ispitivanja imali dispneu, HOBP ili astmu.

Ispitivanja

Povećanje koncentracije mokraćne kiseline: U PLATO studiji se koncentracija mokraćne kiseline u serumu povećala preko gornje granice normalne vrednosti kod 22% pacijenata koji su dobijali tikagrelor u odnosu na 13% pacijenata koji su dobijali klopidogetrel. Odgovarajuće vrednosti u studiji PEGASUS bile su 9,1%, 8,8% odnosno 5,5% za tikagrelor u dozi od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo. Srednja koncentracija mokraćne kiseline u serumu se povećala za približno 15% posle primene tikagrelora u odnosu na približno 7,5% posle primene klopidogetrela, a posle prekida terapije se smanjila za približno 7% kod grupe koja je dobijala tikagrelor, ali bilo kakvo smanjenje nije zabeleženo kod grupe koja je dobijala klopidogetrel. U studiji PEGASUS, zapaženo je reverzibilno povećanje srednje serumske koncentracije mokraćne kiseline od 6,3% odnosno 5,6% za tikagrelor od 90 mg odnosno 60 mg, u poređenju sa smanjenjem od 1,5% u grupi koja je primala placebo. U studiji PLATO, učestalost uričnog artritisa bila je 0,2% za tikagrelor u odnosu na 0,1% za klopidogetrel. Odgovarajuće vrednosti za giht/urični artritis u studiji PEGASUS bile su 1,6%, 1,5% i 1,1% za tikagrelor od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Tikagrelor se dobro podnosi u pojedinačnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost je bila doznno ograničavajuća u studiji sa pojedinačnim dozama koje su povećavane. Druge klinički relevantne neželjene reakcije koje mogu da se jave pri predoziranju uključuju dispneu i ventrikularne pauze (videti odeljak 4.8).

U slučaju predoziranja, treba voditi računa o ovim potencijalnim neželjenim reakcijama i razmotriti primenu EKG praćenja.

Trenutno nije poznat antidot koji bi poništio dejstva tikagrelora, a ne očekuje se da tikagrelor može da se eliminiše dijalizom (videti odeljak 4.4). Pri lečenju predoziranja se treba pridržavati lokalne standardne medicinske prakse. Očekivano dejstvo prekomerne doze tikagrelora je rizik od produženog krvarenja povezan sa inhibicijom trombocita. Ukoliko dođe do krvarenja treba primeniti druge odgovarajuće suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

ATC šifra: B01AC24

Mehanizam dejstva

Lek Ticagrex sadrži tikagrelor koji pripada hemijskoj grupi ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP) i on je oralni, direktno delujući, selektivni i reverzibilni antagonist receptora P2Y₁₂ koji sprečava adenozin difosfatom (ADP) posredovanu P2Y₁₂ zavisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprečava vezivanje ADP, već kada se veže sa P2Y₁₂ receptorom sprečava ADP indukovano prenošenje signala. Pošto trombociti učestvuju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotskih bolesti, pokazano je da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja kao što je smrt, infarkt miokarda ili moždani udar. Tikagrelor, takođe povećava vrednost lokalnog endogenog adenozina inhibicijom ekvibrativnog nukleozidnog transportera-1 (ENT-1).

Zabeleženo je da tikagrelor povećava sledeća adenozinom indukovana dejstva kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS): vazodilataciju (mereno kao povećanje koronarnog protoka krvi kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa AKS; glavobolja), inhibiciju funkcije trombocita (u humanoj punoj krvi *in vitro*) i dispneu. Međutim, veza između primećenog povećanja adenozina i kliničkih ishoda (npr. morbiditeta-mortaliteta) nije u potpunosti razjašnjena.

Farmakodinamska dejstva

Početak dejstva

Kod pacijenata sa stabilnim oboljenjem koronarnih arterija koji dobijaju ASA, farmakološko dejstvo tikagrelora se brzo javlja što se dokazuje srednjom inhibicijom agregacije trombocita (IPA, engl. *Inhibition of Platelet Aggregation*)) za tikagrelor pola sata posle udarne doze od 180 mg od 41%, gde se maksimalno IPA dejstvo od 89% dostiže 2-4 sata posle primene doze i održava između 2-8 sati. 90% pacijenata je imalo finalnu vrednost IPA >70% 2 sata posle primene doze.

Prestanak dejstva

Ukoliko se planira CABG postupak, rizik od krvarenja je kod tikagrelora povećan u odnosu na klopidogetrel kada se primena leka prekine manje od 96 sati pre procedure.

Podaci o prelasku sa jednog na drugi lek

Prelazak sa klopidogetrela 75 mg na tikagrelor 90 mg dva puta dovodi do apsolutnog povećanja IPA od 26,4%, a prelazak sa tikagrelora na klopidogetrel dovodi do apsolutnog smanjenja IPA od 24,5%. Pacijenti se mogu prebacivati sa klopidogetrela na tikagrelor bez prekidanja antiagregacionog dejstva (videti odeljak 4.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinički dokazi o efikasnosti i bezbednosti tikagrelora dobijeni su iz dva klinička ispitivanja faze 3:

- Studija PLATO [eng. *PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], poređenje tikagrelora i klopidozrela, oba primenjena u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.
- Studija PEGASUS TIMI-54 [eng. *PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*], poređenje kombinacije tikagrelora i acetilsalicilne kiseline sa samostalnom terapijom acetilsalicilnom kiselinom.

Studija PLATO (akutni koronarni sindromi)

PLATO studija je uključivala 18624 pacijenta koji su se javili u roku od 24 sata nakon javljanja simptoma nestabilne angine (UA), infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), koji su inicijalno zbrinuti nehirurškim metodama ili uz pomoć perkutane koronarne intervencije (PCI) ili koronarnog arterijskog bajpas grafta (CABG).

Klinička efikasnost

Nakon prethodne svakodnevne primene ASA, tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta na dan se pokazao superiornijim od klopidozrela koji je primenjivan u dozi od 75 mg na dan u prevenciji ukupnog primarnog cilja kardiovaskularne [KV] smrti, infarkta miokarda [IM] ili moždanog udara, sa razlikama koje su u vezi sa kardiovaskularnom smrću i infarktomiokarda. Pacijenti su dobili udarnu dozu klopidozrela od 300 mg (moguće i 600 mg ukoliko su podvrgnuti PCI) ili 180 mg tikagrelora.

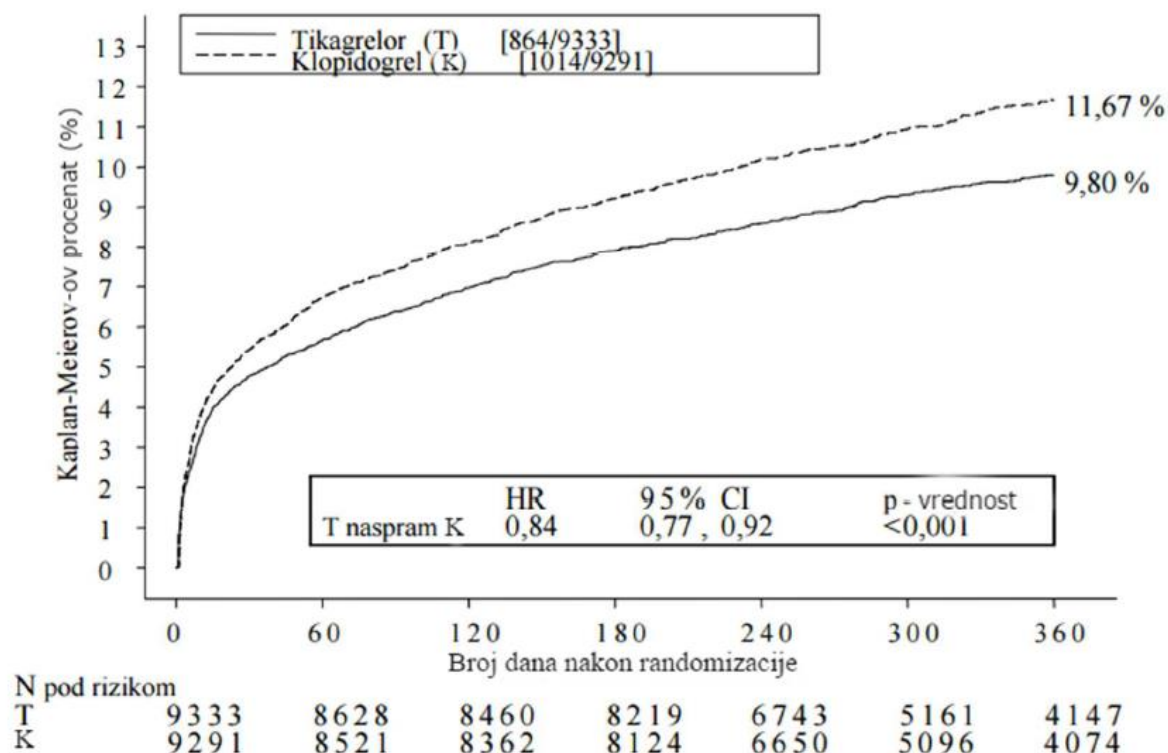
Rezultat se pojavio rano (smanjenje apsolutnog rizika – (eng. *absolute risk reduction*) [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika – (eng. *Relative Risk Reduction*) [RRR] od 12% posle 30 dana), sa konstantnim terapijskim efektom tokom celokupnog perioda od 12 meseci, što je dalo godišnje ARR od 1,9% i RRR od 16%. Ovo ukazuje da je adekvatno lečiti pacijente tikagrelorom 90 mg dva puta dnevno do 12 meseci (videti odeljak 4.2). Lečenje 54 pacijenta sa AKS tikagrelorom umesto klopidozrelom će sprečiti 1 aterotrombotski događaj; lečenje 91 pacijenta će sprečiti 1 kardiovaskularnu smrt (videti Sliku 1 i Tabelu 4).

Terapijski efekat tikagrelora u odnosu na klopidozrel izgleda konzistentan kod mnogih podgrupa, uključujući one podeljene na osnovu telesne mase, pola, medicinske istorije dijabetes melitusa, tranzitornog ishemijskog ataka ili nehemoragijskog moždanog udara ili revaskularizacije, istovremenih terapija koje su uključivale heparine, GpIIb/IIIa inhibitore i inhibitore protonske pumpe (videti odeljak 4.5); završni indeks događaja po dijagnozi (STEMI, NSTEMI, ili UA); i načinu lečenja planiranom pri randomizaciji (invazivna ili nehirurška).

Slabo značajne terapijske interakcije zabeležene su po regionima, gde je HR (engl. *hazard ratio*) za primarni cilj bio povoljniji za tikagrelor u ostatku sveta, ali povoljniji za klopidozrel u Severnoj Americi, što je predstavljalo približno 10% ukupne ispitivane populacije (p-vrednost interakcije =0,045). Eksplorativne analize su ukazale na moguću povezanost sa dozom ASA, tako da je smanjena efikasnost zabeležena kada je tikagrelor primenjivan zajedno sa povećanim dozama ASA. Hronične dnevne doze ASA koje treba davati istovremeno sa lekom tikagrelor treba da budu 75-150 mg (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Slika 1 pokazuje procenu rizika za prvu pojavu bilo kog događaja u kompozitnoj krajnjoj tački efikasnosti

Slika 1 – Analiza primarnog kliničkog složenog parametra praćenja ishoda koji se sastoji od KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PLATO)



Tikagrelor je smanjio pojavljivanje primarnog složenog parametra praćenja ishoda u poređenju sa klopidogetrelom kako kod UA/NSTEMI tako i kod STEMI populacije (Tabela 4). Prema tome, tikagrelor od 90 mg primenjen dva puta dnevno zajedno sa niskom dozom acetilsalicilne kiseline može se primenjivati kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, infarkt miokarda bez ST elevacije [NSTEMI] ili infarkt miokarda sa ST elevacijom [STEMI]); uključujući pacijente koji su lečeni lekovima kao i one koji su lečeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili premošćavanjem koronarne arterije graftom (CABG).

Tabela 4 – Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dva puta dnevno (% pacijenata sa događajem) N=9333	Klopidogetrel 75 mg jednom dnevno (% pacijenata sa događajem N=9291)	ARR^a (%/godina)	RRR^a (%) (95% CI)	p-vrednost
KV smrt, IM (isklj. Asimptomatski – tihi IM ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,00003
Planirana invazivna terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Planirana nehirurška terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013

IM (isklj. Asimptomatski IM)	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Moždani udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Mortalitet iz svih uzroka, IM (isklj. Asimptomatski – tihi IM), ili moždani udar	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV smrt, ukupni IM, moždani udar, SRI, RI, TIA, ili drugi ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalitet iz svih uzroka	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Definitivna tromboza stenta	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^aARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika = $(1 - \text{HR}) \times 100\%$. Negativno RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

^bisključuje asimptomatski (tihi) infarkt miokarda.

^cSRI = ozbiljna rekurentna ishemija; RI = rekurentna ishemija; TIA = tranzitorni ishemijski atak; ATE = arterijski trombotski događaj. Ukupni IM uključuju i asimptomatske (tihe) IM, gde se datum otkrivanja događaja smatra datumom događaja.

^dnominalna vrednost značajnosti; sve druge su formalno statistički značajne prema prethodno definisanim hijerarhijskim testovima.

Genetska PLATO podstudija

CYP2C19 i ABCB1 genotipizacija 10285 pacijenata u PLATO studiji omogućila je da se utvrdi povezanost grupa genotipova sa ishodima PLATO studije. Na superiornost tikagrelora u odnosu na klopido­gre­l u smanjenju velikih kardiovaskularnih događaja nije značajno uticao CYP2C19 ili ABCB1 genotip pacijenata. Slično kao i u ukupnoj PLATO studiji, ukupna velika krvarenja u PLATO studiji nisu se značajno razlikovala za tikagrelor i klopido­gre­l, bez obzira na CYP2C19 ili ABCB1 genotip. Ne-CABG PLATO veliko krvarenje je bilo povećano sa tikagrelorom u poređenju sa klopido­gre­lom kod pacijenata sa gubitkom jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je bilo slično kao i kod klopido­gre­la kod pacijenata bez gubitka funkcionalnih alela.

Kombinovani složeni parametar praćenja efikasnosti i bezbednosti

Kombinovani složeni parametar praćenja efikasnosti i bezbednosti (KV smrt, IM, moždani udar, ili PLATO definisana „ukupna velika“ krvarenja) ukazuje da korist u efikasnosti tikagrelora u poređenju sa klopido­gre­lom nije umanjena događajima sa velikim krvarenjima (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; $p=0,0257$) tokom perioda od 12 meseci posle AKS.

Klinička bezbednost

Holter podstudija

Da bi ispitali javljanje ventrikularne pauze i drugih aritmijskih epizoda tokom PLATO studije, istraživači su sprovedi praćenje uz pomoć Holtera kod jedne podgrupe koja je uključivala skoro 3000 pacijenata, od kojih su kod približno 2000 zabeleženi nalazi kako u akutnoj fazi AKS, tako i posle mesec dana. Primarna varijabla od interesa bila je pojavljivanje ventrikularnih pauza ≥ 3 sekunde. Više pacijenata je imalo ventrikularne pauze sa tikagrelorom (6,0%) nego sa klopido­gre­lom (3,5%) u akutnoj fazi, a 2,2% odnosno 1,6% ih je imalo posle mesec dana (videti odeljak 4.4). Povećanje ventrikularne pauze u akutnoj fazi AKS bilo je izraženije kod pacijenata koji su primali tikagrelor sa prethodnom istorijom CHF (9,2% prema 5,4% kod pacijenata bez prethodne CHF); kod pacijenata koji su primali klopido­gre­l, 4,0% kod onih sa u odnosu na 3,6% onih bez prethodne CHF. Ovakav disbalans se nije javio posle mesec dana: 2,0% u odnosu 2,1% pacijenata koji su primali tikagrelor sa odnosno bez prethodne CHF; i 3,8% u odnosu na 1,4% pacijenata koji su primali

klopidogrel. Nije bilo neželjenih kliničkih posledica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući ugradnju pejsmejкера) u ovoj populaciji pacijenata.

Studija PEGASUS (infarkta miokarda u anamnezi)

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uslovljena, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, međunarodna, multicentrična studija sa paralelnim grupama koja je uključivala 21162 pacijenta, za procenu prevencije aterotrombotskih događaja sa tikagrelorom primenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dva puta dnevno ili 60 mg dva puta dnevno) u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (75 – 150 mg), u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi i dodatnim faktorima rizika za aterotrombozu.

Za učešće u studiji bili su pogodni pacijenti starosti od 50 ili više godina, sa IM u anamnezi (1 do 3 godine pre randomizacije) i koji su imali najmanje jedan od sledećih faktora rizika za aterotrombozu: starost ≥ 65 godina, dijabetes mellitus koji treba lečiti, drugi prethodni IM, dokazanu bolest koronarnih arterija koja zahvata višestruke krvne sudove ili hronično oštećenje funkcije bubrega koje nije u završnom stadijumu.

Pacijenti nisu bili pogodni za učešće ako je postojala planirana primena antagonista P2Y₁₂ receptora, dipiridamola, cilostazola ili antikoagulantne terapije tokom perioda ispitivanja; ako su imali poremećaj krvarenja ili istoriju ishemijskog moždanog udara ili intrakranijalnog krvarenja, tumor centralnog nervnog sistema ili abnormalnost intrakranijalnih krvnih sudova; ako su imali gastrointestinalno krvarenje tokom prethodnih 6 meseci ili veliku hiruršku intervenciju tokom prethodnih 30 dana.

Klinička efikasnost

Slika 2 – Analiza primarnog kliničkog složenog parametra praćenja ishoda koji se sastoji od KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PEGASUS)

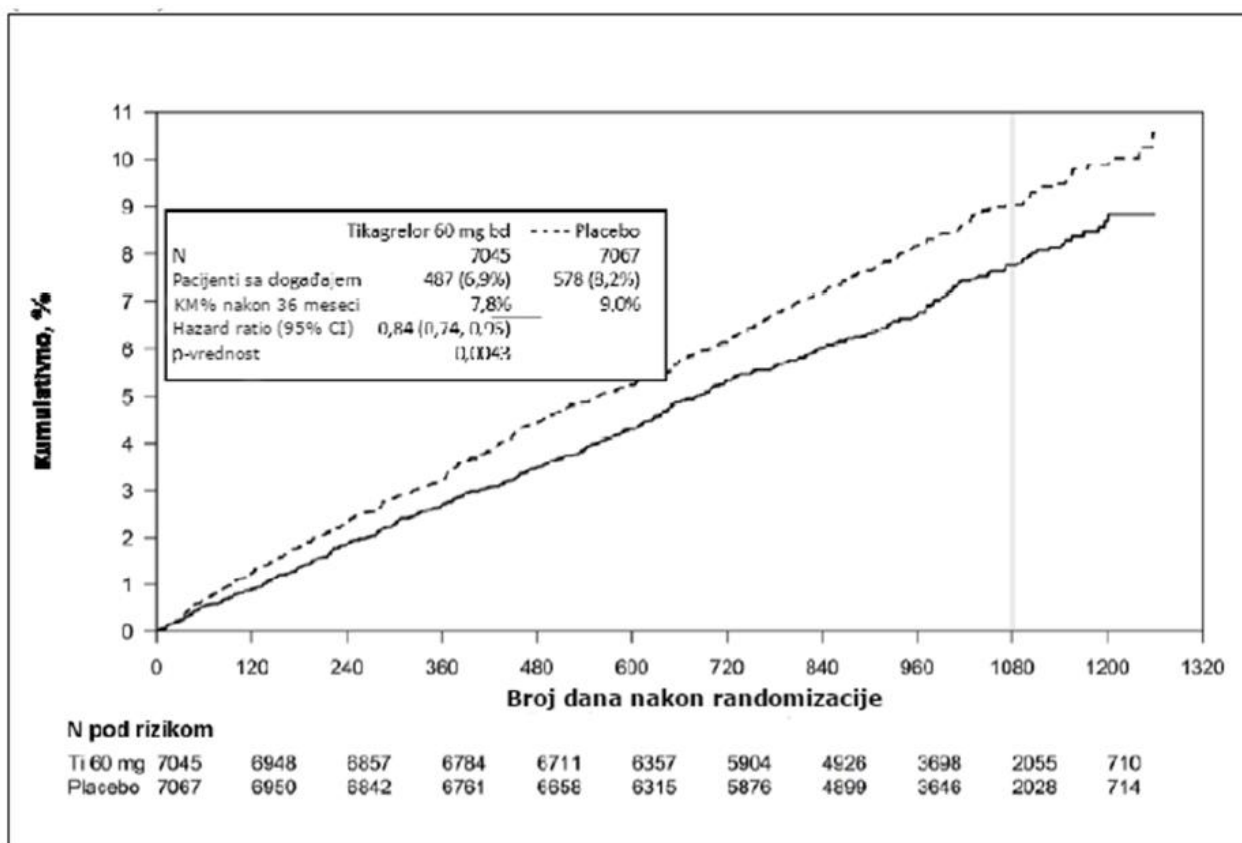


Tabela 5 – Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dva puta dnevno + acetilsalicilna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilna kiselina N = 7067		P - vrednost
Karakteristika	Pacijenti s događajem	KM %	HR (95% CI)	Pacijenti s događajem	KM %	
Primarni parametar praćenja ishoda						
Složeni parametar praćenja ishoda koji se sastoji od KV smrti i /IM/moždanog udara	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV smrt	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
Moždani udar	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundarni ishod						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalitet svih uzroka	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Odnos rizika (*Hazard ratio*) i *p*-vrednosti su izračunate odvojeno za tikagrelor u odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom grupom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

KM procenat izračunat nakon 36 meseci.

Napomena: broj prvih događaja za komponente KV smrt, IM i moždani udar su stvarni broj prvih događaja za svaku komponentu i ne sabiraju se u broj događaja u složenom ishodu.

(s) označava statističku značajnost

CI = interval pouzdanosti; KV = kardiovaskularni; HR = *hazard ratio*; KM = Kaplan-Majer; IM = infarkt miokarda; N = broj pacijenta.

Oba režima tikagrelora, 60 mg dva puta dnevno i 90 mg dva puta dnevno, u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom bili su superiorni u odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom u prevenciji aterotrombotskih događaja složeni ishod: KV smrt, IM i moždani udar), uz konzistentan terapijski efekat tokom celog perioda ispitivanja, dovodeći do 16% RRR i 1,27% ARR za tikagrelor 60 mg te 15% RRR i 1,19% ARR za tikagrelor 90 mg.

Iako su profili efikasnosti za doze od 90 mg i 60 mg bili slični, postoje dokazi da se niža doza bolje podnosi i ima bolji bezbednosni profil s obzirom na rizik od krvarenja i dispnee. Stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja (KV smrt, IM i moždani udar) kod pacijenata sa IM u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskih događaja preporučuje samo primena leka Tikagrelor od 60 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom.

U odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom, tikagrelor od 60 mg dva puta dnevno značajno je smanjio primarni složeni parametar praćenja ishoda koji se sastoji od KV smrti, IM i moždanog udara. Svaka od komponenti doprinela je smanjenju primarnog složenog parametra praćenja ishoda (KV smrt 17% RRR, IM 16% RRR i moždani udar 25% RRR).

RRR za složeni parametar praćenja ishoda od 1. do 360. dana (17% RRR) i od 361. dana nadalje (16% RRR) bio je sličan. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog lečenja.

Nije bilo dokaza o koristi (bez smanjenja primarnog složenog parametra praćenja ishoda koji se sastoji od kardiovaskularne smrti, IM i moždanog udara, ali povećanje velikog krvarenja) kada se tikagrelor u dozi od 60 mg dva puta dnevno primenjivao kod klinički stabilnih pacijenata koji su imali IM pre >2 godine, ili više od godinu dana nakon prekida lečenja prethodnim inhibitorom ADP receptora (takođe videti odeljak 4.2).

Klinička bezbednost

Stopa prekida lečenja tikagrelorom u dozi od 60 mg zbog krvarenja i dispnee bila je viša kod pacijenata starosti od >75 godina (42%) nego kod mlađih pacijenata (raspon: 23 – 31%), uz razliku u odnosu na placebo veću od 10% (42% naprema 29%) kod pacijenata starijih od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze da se podnošenje rezultata ispitivanja leka Tikagrelor u svim podgrupama pedijatrijske populacije u odobrenim indikacijama (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Tikagrelor pokazuje linearnu farmakokinetiku, a izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu (AR-C124910XX) je približno proporcionalna dozi do 1260 mg.

Resorpcija

Resorpcija tikagrelora je brza, sa medijanom t_{max} od približno 1,5 sati. Stvaranje glavnog cirkulišućeg metabolita AR-C124910XX (takođe aktivnog) tikagrelora je brzo sa medijanom t_{max} od približno 2,5 sata. Posle oralne primene tikagrelora u pojedinačnoj dozi od 90 mg na prazan stomak, C_{max} iznosi 529 nanograma/mL, a PIK iznosi 3451 nanograma*h/mL. Odnos metabolita i osnovnog jedinjenja je 0,28 za C_{max} i 0,42 za PIK. Farmakokinetika tikagrelora i AR-C124910XX kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi bile su uglavnom slične onoj u populaciji pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize u studiji PEGASUS, medijana tikagrelora C_{max} iznosila je 391 nanograma/mL, a PIK 3801 nanograma*h/mL u stanju ravnoteže za tikagrelor od 60 mg. Za tikagrelor od 90 mg, vrednost C_{max} je bila 627 nanograma/mL, a PIK-a 6255 nanograma*h/mL u stanju ravnoteže.

Procenjeno je da srednja apsolutna biološka raspoloživost tikagrelora iznosi 36%. Uzimanje obroka sa visokim sadržajem masti dovelo je do 21% povećanja PIK tikagrelora i 22% smanjenja C_{max} aktivnog metabolita, ali to nije imalo nikakav uticaj na C_{max} tikagrelora ili PIK aktivnog metabolita. Smatra se da ove male promene imaju minimalan klinički značaj, pa se stoga tikagrelor može uzimatisa hranom ili bez nje. Tikagrelor kao i njegov aktivan metabolit su supstrati P-gp.

Tikagrelor u obliku smrvljenih tableta razmučenih u vodi, kada se da oralno, ima bioraspoloživost koja odgovara celim tabletama u smislu C_{max} i PIK tikagrelora i aktivnog metabolita. Inicijalna izloženost (0,5 i 1 sat nakon doze) smrvljenih tableta razmučenih u vodi bila je veća u odnosu na cele tablete, sa identičnim profilom koncentracije nakon toga (2 do 48 sati).

Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju ravnoteže je 87,5 L. Tikagrelor i njegov aktivan metabolit se u velikoj meri vezuju za proteine humane plazme (>99,0%).

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i stvaranje aktivnog metabolita, a njihove interakcije sa drugim CYP3A supstratima se kreću od aktivacije do inhibicije. Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je takođe aktivan što je procenjeno na osnovu *in vitro* vezivanja za P2Y12 ADP receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% izloženosti tikagreloru.

Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je metabolizam u jetri. Kada se daje radioobeleženi tikagrelor, srednja vrednost izlučene radioaktivnosti iznosi približno 84% (57,8% u fecesu, 26,5% u urinu). Količine tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita izlučene urinom su bile manje od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najverovatnije bilijarna sekrecija. Srednje $t_{1/2}$ je bilo približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za njegov aktivan metabolit.

Posebne populacije

Starije osobe

Više izloženosti tikagreloru (približno 25%, kako za $C_{\max}$ tako i za PIK) i njegovom aktivnom metabolitu su zabeležene kod starijih pacijenata (≥ 75 godina) sa AKS u poređenju sa mlađim pacijentima, što je utvrđeno na osnovu populacione farmakokinetičke analize. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnim (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Tikagrelor nije procenjivan kod pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2 i 5.1).

Pol

Veća izloženost tikagreloru i njegovom aktivnom metabolitu je zabeležena kod žena u odnosu na muškarce. Ove razlike nisu smatrane klinički značajnim.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost tikagreloru bila je približno 20% manja, a izloženost aktivnom metabolitu približno 17% veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) u poređenju sa ispitanicima sa normalnom bubrežnom funkcijom (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata u zadnjem stadijumu renalne bolesti koji su na hemodijalizi, PIK i $C_{\max}$ 90 mg tikagrelola primenjenog na dan bez dijalize bio je 38% i 51% veći u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom bubrega. Sličan porast izloženosti primećen je i kada je bio tikagrelor primenjen neposredno pre dijalize (49% i 61%, respektivno), pokazujući da je tikagrelor nije dijalizabilan. Izloženost aktivnom metabolitu povećala se u manjoj meri (PIK 13-14% i $C_{\max}$ 17-36%). Inhibicija tikagrelora na agregaciju trombocita (IPA) bila je nezavisna od dijalize kod pacijenata u zadnjem stadijumu bubrežne bolesti i slična kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

$C_{\max}$ i PIK tikagrelora su bili 12% odnosno 23% više kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na usklađene zdrave ispitanike, međutim IPA učinak tikagrelora bio je sličan između dve grupe. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i ne postoje podaci o farmakokinetici kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata koji su na početku studije imali umereno ili teško povećanje za jednu ili više analiza funkcije jetre, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u proseku slične ili veće od onih kod pacijenata bez početnog povećanja. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Etnička pripadnost

Pacijenti azijskog porekla imaju 39% višu srednju biološku raspoloživost u odnosu na pacijente bele rase. Pacijenti koji su se sami izjasnili kao pripadnici crne rase imali su 18% nižu biološku raspoloživost tikagrelora u poređenju sa pacijentima bele rase. U kliničkim farmakološkim studijama izloženost ($C_{\max}$ i PIK) tikagreloru je kod ispitanika japanskog porekla bila približno 40% (20% nakon prilagođavanja po pitanju telesne mase) viša u poređenju sa onom kod ispitanika bele rase. Izloženost kod ispitanika koji se smatraju hispanskog ili latino porekla bila je slična onoj kod ispitanika bele rase.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o tikagreloru i njegovom glavnom metabolitu nisu pokazali neprihvatljiv rizik od neželjenih dejstava za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija bezbednosti, toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnog potencijala.

Gastrointestinalna iritacija je zabeležena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički relevantnim nivoima izloženosti (videti odeljak 4.8).

Kod ženki pacova su visoke doze tikagrelora dovele do povećane incidence tumora materice (adenokarcinoma), kao i do povećane incidence adenoma jetre. Mehanizam nastanka tumora materice je verovatno hormonski disbalans koji može da dovede do tumora kod pacova. Mehanizam nastanka adenoma

jetre je verovatno posledica indukcije enzima u jetri koji su specifični za glodare. To znači da se smatra malo verovatnim da ovi nalazi vezani za karcinogenost mogu da budu relevantni kod ljudi.

Kod pacova su zabeležene manje razvojne anomalije pri primeni maternalnih toksičnih doza (granica bezbednosti 5,1).

Kod kunića je zabeleženo blago kašnjenje u sazrevanju jetre i razvoju skeleta na fetusima ženki koje su dobijale visoke doze bez ispoljavanja toksičnosti za majku (granica bezbednosti 4,5).

Studije na pacovima i kunićima su pokazale reproduktivnu toksičnost sa blago smanjenim povećanjem telesne mase majki i smanjenom neonatalnom vijabilnošću i masom na rođenju i usporenim razvojem. Tikagrelor je dovodio do neredovnih ciklusa (uglavnom produženih ciklusa) kod ženki pacova, ali nije uticao na ukupni fertilitet kod mužjaka i ženki pacova. Farmakokinetičke studije sprovedene sa radioobeleženim tikagrelorom su pokazale da se osnovno jedinjenje i njegovi metaboliti izlučuju u mleko pacova (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Ticagrex 60 mg, film tablete

Jezgro:

Manitol

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat

Hidroksipropilceluloza

Karmeloza-kalcijum

Magnezijum-stearat

Film:

Opadry® Pink 03F24044:

Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe-oksid, crveni (E172)

Makrogol 6000 (E 1521)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati van domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister sa 15 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, koja sadrži 4 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b.
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02147-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

11.09.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2020.