

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Ticagrex<sup>®</sup>, 60 mg, film tablete

INN: tikagrelor

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 60 mg tikagrelora.

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 (engl. *acute coronary syndromes*, ACS) 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 manjoj 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 terapije lekom Ticagrex klinički indikovano (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) koji su izloženi povećanom riziku od krvarenja može se razmotriti prekid primene acetilsalicilne kiseline nakon 3 meseca. U tom slučaju, potrebno je nastaviti antitrombotičnu terapiju upotrebom samo tikagrelora u trajanju od 9 meseci (videti odeljak 4.4).

##### 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 u dozi od 90 mg ili drugim inhibitorima receptora adenzin 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 potrebna promena terapije, prva doza leka Ticagrex mora da se primeni 24 sata nakon poslednje doze drugog antitrombotičnog leka.

#### Propuštena doza

Privremene prekide terapije takođe treba izbegavati. Pacijent koji propusti da uzme 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, zbog toga 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 kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost tikagrelora kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđene.

Tikagrelor nije namenjen za primenu kod dece sa anemijom srpastih ćelija (videti odeljke 5.1 i 5.2)

#### Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Ticagrex se može uzimati sa ili bez hrane.

Za pacijente koji ne mogu da progutaju celu tabletu (tablete), tablete mogu biti smrvljene do finog praška i razmućene u pola čaše vode, koju treba popiti odmah. Čašu je potrebno isprati sa još pola čaše vode i popiti.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (videti odeljak 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Intrakranijalno krvarenje u anamnezi (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 upotreba ovih lekova, 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 upotreba klinički indikovana, tikagrelor treba oprezno primenjivati kod sledećih grupa pacijenata:

- Pacijenti skloni krvarenju (npr. zbog nedavne traume, hirurške intervencije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja) ili kod pacijenata sa povećanim rizikom od traumatskih povreda. 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 uzimanja tikagrelora.

Dve randomizovane, kontrolisane studije (TICO i TWILIGHT) sprovedene kod pacijenata sa ACS-om podvrgnutih PCI-u uz ugradnju stenta koji otpušta lek, pokazale su da prekid primene acetilsalicilne kiseline nakon 3 meseca dvojne antitrombotične terapije tikagrelorom i acetilsalicilatnom kiselinom (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) i nastavak antitrombotične terapije samo tikagrelorom (engl. *single antiplatelet therapy*, SAPT) tokom 9 meseci odnosno 12 meseci smanjuje rizik od krvarenja bez zapaženog povećanja rizika od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) u odnosu na nastavak DAPT-a. Odluku o prekidu primene acetilsalicilne kiseline nakon 3 meseca i nastavku antitrombotične terapije samo tikagrelorom tokom 9 meseci kod pacijenata izloženih povećanom riziku od krvarenja treba doneti na temelju kliničke procene, uzimajući u obzir rizik od krvarenja u odnosu na rizik od trombotskih događaja (videti odeljak 4.2).

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotičko dejstvo tikagrelora kod zdravih ispitanika 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).

Antifibrinolitika terapija (aminokapronska kiselina ili traneksaminska kiselina) i/ili terapija rekombinantnim faktorom VIIa mogu da povećaju hemostazu. Terapija tikagrelorom može ponovo da se nastavi pošto se uzrok krvarenja identifikuje i stavi pod kontrolu.

#### Hirurška intervencija

Pacijente treba savetovati da odmah 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 većeg krvarenja nego klopido-grel kada je primena leka prekinuta 1 dan pre hirurškog zahvata, ali je stopa velikih krvarenja (engl. *major*) bila slična u poređenju sa onom zabeleženom kod klopido-grela 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 hirurške intervencije (videti odeljak 5.1).

#### Pacijenti sa prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Pacijenti 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 infarktomiokarda u anamnezi i prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Zbog toga se kod ovih pacijenata, usled 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, zbog toga se kod ovih pacijenata savetuje oprez (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 tikagrelorom u poređenju sa klopidogetrelom. Pacijenti sa povećanim rizikom od bradikardnih događaja (npr. pacijenti bez pejsmejkera koji imaju sindrom bolesnog sinusa (engl. *sick sinus syndrome*), AV blok drugog ili trećeg stepena, ili sinkopu koja je povezana sa bradikardijom) bili su isključeni iz glavnih studija u kojima su procenjavani bezbednost i efikasnost tikagrelora. Zbog toga, kod ovih pacijenata tikagrelor treba propisivati sa oprezom, zbog ograničenog kliničkog iskustva (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  $\geq 3$  sekunde sa tikagrelorom nego sa klopidogetrelom tokom akutne faze ACS. Povećanje ventrikularnih pauza detektovanih 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 akutnog koronarnog sindroma, ali ne i posle mesec dana primene tikagrelora ili u poređenju sa klopidogetrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posledica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući sinkopu ili ugradnju pejsmejkera) kod ove populacije pacijenata (videti odeljak 5.1).

Bradikardija i AV blok prijavljeni su nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata koji uzimaju tikagrelor (videti odeljak 4.8), prvenstveno kod pacijenata sa ACS-om, pri čemu su ishemija srca i istovremeno primenjivani lekovi koji smanjuju srčanu frekvenciju ili utiču na provodljivost srca potencijalni ometajući faktori. Potrebno je proceniti kliničko stanje pacijenta i istovremeno uzimanje drugih lekova kao moguće uzroke pre prilagođavanja terapije.

#### 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 razjašnjen. Ukoliko pacijent prijavi novonastalu, produženu ili pogoršanu dispneu to treba u potpunosti istražiti i ukoliko je pacijent ne podnosi, terapiju tikagrelorom treba prekinuti. Za dodatne informacije, videti odeljak 4.8.

#### Centralna apneja u snu

Kod pacijenata lečenih tikagrelorom je u periodu nakon stavljanja leka u promet zabeležena centralna apneja u snu, uključujući *Cheyne-Stokes*-ovo disanje. Ukoliko se posumnja na centralnu apneju u snu, treba razmotriti dodatnu kliničku procenu.

#### Povećanje koncentracije kreatinina

Koncentracije kreatinina mogu da se povećaju tokom terapije tikagrelorom. Ovaj mehanizam još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Funkciju bubrega treba proveriti u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) preporučuje se provera funkcije bubrega mesec dana nakon započinjanja terapije tikagrelorom, posvećujući posebnu pažnju pacijentima  $\geq 75$  godina, pacijentima sa umerenim/teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i onima koji istovremeno primaju 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). Preporučuje se oprez kod pacijenata sa hiperurikemijom ili uričnim artritismom (gihtom) u anamnezi. Iz predostrožnosti, upotreba tikagrelora kod pacijenata sa nefropatijom izazvanom mokraćnom kiselinom se ne preporučuje.

#### Trombotična trombocitopenijska purpura (engl. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)*)

Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) zabeležena je veoma retko nakon primene tikagrelora. Karakterišu je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija povezane sa neurološkim nalazima, bubrežnom disfunkcijom ili groznicom-povišenom telesnom temperaturom. TTP je potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje zahteva hitno lečenje, uključujući i plazmaferezu.

#### Interferencija sa testovima funkcije trombocita radi dijagnostikovanja heparinom indukovane trombocitopenije (engl. *Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)*)

Ispitivanjem aktiviranja trombocita izazvanim heparinom (engl. *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. Kod pacijenata koji su uzimali tikagrelor prijavljeni su lažno negativni rezultati testa za određivanje funkcije trombocita (što uključuje, ali ne mora biti ograničeno samo na test HIPA) koji se koristi za dijagnostikovanje HIT-a. Ovo je povezano sa inhibicijom P2Y<sub>12</sub>-receptora na trombocitima zdravih donora u testu usled delovanja tikagrelora u serumu/plazmi pacijenta. Za tumačenje nalaza testova za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnostikovanje HIT-a potrebna je informacija 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 povećan rizik od krvarenja kod primene istovremene terapije antikoagulansima i tikagrelorom.

#### Ostalo

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

#### Preвременi prekid terapije

Preвременi prekid antitrombocitne terapije, uključujući i lek Ticagrex, može dovesti do povećanog rizika od nastanka kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda ili moždanog udara zbog postojeće bolesti. Zbog toga, preвременi 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 može da poveća izloženost supstratima P-gp. Tikagrelor deluje kao inhibitor proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein, BCRP*).

#### Uticaj lekova i drugih proizvoda na tikagrelor

##### *Inhibitori CYP3A4*

- *Snažni inhibitori CYP3A4* – Istovremena primena ketokonazola i tikagrelora je povećala vrednosti C<sub>max</sub> i AUC tikagrelora za 2,4 puta odnosno 7,3 puta. Vrednosti C<sub>max</sub> i AUC 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 istovremena upotreba snažnih inhibitora CYP3A4 sa tikagrelorom kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
- *Umereni inhibitori CYP3A4* – Istovremena primena diltiazema sa tikagrelorom povećala je vrednost C<sub>max</sub> tikagrelora za 69% i AUC za 2,7 puta, a smanjila je vrednost C<sub>max</sub> aktivnog metabolita za 38%,

dok je vrednost AUC 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 primenjivati sa tikagrelorom.

- Primećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpfruta (3 x 200 ml). Ne očekuje se da će ovaj opseg povećane izloženosti biti klinički relevantan za većinu pacijenata.

#### *Induktori CYP3A*

Istovremena primena rifampicina sa tikagrelorom smanjila je vrednosti  $C_{max}$  i AUC tikagrelora za 73% odnosno za 86%. Vrednost  $C_{max}$  aktivnog metabolita je bila nepromenjena, a vrednost AUC 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 vrednosti  $C_{max}$  tikagrelora 2,3 puta, a njegova vrednost AUC 2,8 puta. Vrednost AUC 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. Ukoliko 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 dezmpresinom 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 sa oprezom uzimati u kombinaciji sa tikagrelorom.

Odloženo i smanjeno izlaganje oralnim inhibitorima P2Y<sub>12</sub> receptora, uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, primećeno 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 i na druge opioide. Klinički značaj nije poznat, ali podaci ukazuju na potencijalno smanjenje efikasnost tikagrelora kod pacijenata koji su istovremeno uzimali tikagrelor i morfin. Kod pacijenata sa ACS-om, kod kojih se morfin ne može isključiti i kod kojih se brzi inhibitori P2Y<sub>12</sub> receptora smatraju neophodnim, može se razmotriti upotreba parenteralnih inhibitora P2Y<sub>12</sub> receptora.

#### Uticaj tikagrelora na druge lekove

##### *Lekovi koje metaboliše CYP3A4*

- *Simvastatin* – istovremena primena tikagrelora i simvastatina povećala je vrednost  $C_{max}$  simvastatina za 81%, a vrednosti AUC simvastatina za 56% i povećala je vrednosti  $C_{max}$  simvastatinske kiseline za 64%, a vrednosti AUC simvastatinske kiseline za 52%, a u nekim individualnim slučajevima došlo je do povećanja za 2 do 3 puta. Istovremena upotreba tikagrelora sa dozama simvastatina većim od 40 mg na dan može uzrokovati neželjene reakcije dejstva simvastatina i njih treba odmeriti u odnosu na potencijalne koristi. Simvastatin nije imao nikakav uticaj na koncentraciju 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 vrednosti  $C_{max}$  atorvastatinske kiseline za 23% i vrednosti AUC atorvastatinske kiseline za 36%. Slična povećanja vrednosti AUC 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 primene statina kod 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. cisaprid ili ergot alkaloidi) 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 vrednosti  $C_{max}$  digoksina za 75% i vrednosti AUC za 28%. Medijana vrednosti najmanjih 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 dva puta. U prisustvu digoksina nije bilo uticaja na vrednosti  $C_{max}$  i AUC tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Zbog toga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se propisuju P-gp zavisni lekovi uske terapijske širine, 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 je malo verovatno da može da promeni metabolizam lekova posredstvom CYP2C9 kao što su npr. varfarin ili tolbutamid.

#### Rosuvastatin (BCRP supstrat)

Pokazalo se da tikagrelor povećava koncentraciju rosuvastatina, što može dovesti do povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdmiolizu. Pri odlučivanju o primeni rosuvastatina treba uzeti u obzir korist u prevenciji velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na rizike povezane sa povećanim koncentracijama rosuvastatina u plazmi.

#### 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 istovremeno primenjuju sa tikagrelorom.

#### Lekovi za koje se zna da izazivaju bradikardiju

Zbog primećenih uglavnom asimptomatskih ventrikularnih pauza i bradikardije, treba biti oprezan kada se tikagrelor primenjuje 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 se obično primenjivao sa acetilsalicilnom kiselinom, 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 kraćeg 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 (engl. *activated coagulation time*-ACT) ili određivanje faktora zgrušavanja Xa. Međutim, zbog potencijalnih farmakodinamskih interakcija, treba biti oprezan pri istovremenoj primeni tikagrelora i lekova za koje se zna da menjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih krvarenja na koži 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 sprovedene 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 majčino mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Neophodno je doneti odluku da li će da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija tikagrelorom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

##### Plodnost

Tikagrelor nije imao nikakav uticaj na plodnost mužjaka i ženki u studijama sprovedenim na životinjama (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 stanje konfuzije. Zbog toga, pacijenti kod kojih se jave ovi simptomi treba da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil tikagrelora procenjen je u dva velika ispitivanja ishoda faze 3. (PLATO i PEGASUS) na više od 39 000 pacijenata (videti odeljak 5.1).

U studiji PLATO, incidenca prekida lečenja zbog neželjenih događaja bila je veća kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego kod onih koji su primali klopidogrel (7,4% prema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidenca prekida lečenja zbog neželjenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su uzimali tikagrelor nego kod onih koji su uzimali samo acetilsalicilnu kiselinu (16,1% za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji sa 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 MedRA klasifikaciji sistema organa (SOC, engl. *System organ class*). Unutar svake SOC grupe, neželjene reakcije su navedene prema kategoriji učestalosti i prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

| Klasifikacija sistema organa   | Veoma često  | Često   | Povremeno  | Nepoznata učestalost                                |
|--|--|---|--|---|
| <i>Neoplazme- benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i> |  |   | Krvarenja tumora <sup>a</sup>                      |   |
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>                                     | Krvarenja povezana sa poremećajima krvi <sup>b</sup> |   |  | Trombotična trombocitopenijska purpura <sup>c</sup> |
| <i>Poremećaji imunskog sistema</i>   |  |   | Preosetljivost, uključujući angioedem <sup>c</sup> |   |
| <i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>                                      | Hiperurikemija <sup>d</sup>                          | Giht/Urični artritis  |  |   |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i>   |  |   | Konfuzija  |   |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>  |  | Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja  | Intrakranijalno krvarenje <sup>m</sup>             |   |
| <i>Poremećaji oka</i>  |  |   | Krvarenje iz oka <sup>e</sup>                      |   |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i>  |  | Vertigo   | Krvarenje iz uha                                   |   |
| <i>Kardiološki poremećaji</i>  |  |   |  | Bradikardija, AV blok <sup>e</sup>                  |
| <i>Vaskularni poremećaji</i>   |  | Hipotenzija   |  |   |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>                   | Dispnea  | Krvarenja u respiratornom sistemu <sup>f</sup>  |  |   |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>   |  | Gastrointestinalno krvarenje <sup>g</sup> , dijareja, mučnina, dispepsija, konstipacija | Retroperitonealna hemoragija                       |   |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                                     |  | Supkutano ili dermalno krvarenje <sup>h</sup> , osip, pruritus                          |  |   |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>                  |  |   | Krvarenja u mišićima <sup>i</sup>                  |   |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>                                |  | Krvarenja u urinarnom traktu <sup>j</sup>   |  |   |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>                             |  |   | Krvarenja u reproduktivnom sistemu <sup>k</sup>    |   |

|  |  |   |  |  |
|--|--|---|--|--|
| <i>Ispitivanja</i>                                   |  | Povećana koncentracija kreatinina u krvi <sup>d</sup>         |  |  |
| <i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i> |  | Postproceduralno krvarenje, traumatska krvarenja <sup>l</sup> |  |  |

<sup>a</sup> npr. krvarenje izazvano kancerom mokraćne bešike, želuca ili kancera debelog creva

<sup>b</sup> npr. povećana sklonost stvaranju modrica, spontanom hematomu, hemoragijskoj dijatezi

<sup>c</sup> Identifikovano nakon stavljanja leka u promet

<sup>d</sup> 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 prijave neželjenih događaja

<sup>e</sup> npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

<sup>f</sup> npr. epistaksa, hemoptiza

<sup>g</sup> npr. gingivalno krvarenje, rektalno krvarenje, krvarenje ulkusa na želucu

<sup>h</sup> npr. ekhimoza, krvarenje na koži, petehije

<sup>i</sup> npr. hemartroza, krvarenje mišića

<sup>j</sup> npr. hematurija, hemoragijski cistitis

<sup>k</sup> npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopausalno krvarenje

<sup>l</sup> npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

<sup>m</sup> npr. spontano, procedurom izazvano ili traumatsko intrakranijalno 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-Maier-ova procena nakon 12 meseci (PLATO)**

|                                      | Tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta dnevno<br>N = 9235 | Klopidogrel<br>N = 9186 | <i>p-vrednost</i> |
|--------------------------------------|--|-------------------------|-------------------|
| 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           |
| Definisana po TIMI kao velika        | 7,9  | 7,7                     | 0,5669            |
| Definisana po TIMI kao velika + mala | 11,4   | 10,9                    | 0,3272            |

#### **Definicija kategorije krvarenja:**

**Velika fatalna/krvarenja opasna po život:** Klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili transfuzijom ≥4 jedinice eritrocita; ili životno ugrožavajuća; 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 onespobljajuća.

**Mala krvarenja:** Iziskuju medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili terapiju krvarenja.

**TIMI Veliko krvarenje (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*):** 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 sa terapijskom grupom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

Tikagrelor i klopidogrel se nisu razlikovali u pogledu učestalosti krvarenja za PLATO velika fatalna/krvarenja opasna po život, PLATO ukupna velika krvarenja, TIMI velika krvarenja ili TIMI mala krvarenja (Tabela 2). Međutim, veći broj PLATO kombinovanih velikih + malih krvarenja se javio sa tikagrelorom u poređenju sa klopidogrelom. Nekoliko pacijenata iz PLATO studije je imalo 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 hirurškoj intervenciji koronarnog arterijskog bajpasa sa grafitom (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) imalo je PLATO veliko fatalno/krvarenje opasno po život 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 su 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 povezana sa procedurama, veći broj krvarenja se javio kod grupe koja je uzimala tikagrelor nego kod grupe koja je uzimala klopidogetrel (Tabela 2). Prekid terapije zbog krvarenja koje nije bilo u vezi sa procedurom bio je češći kod grupe koja je uzimala tikagrelor (2,9%) nego kod grupe koja je uzimala 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 uzimala tikagrelor ( $n=27$  krvarenja kod 26 pacijenata, 0,3%) nego kod grupe koja je uzimala klopidogetrel ( $n=14$  krvarenja, 0,2%), od čega je 11 krvarenja u grupi koja je uzimala tikagrelor i 1 u grupi koja je uzimala 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-Maier-ova procena nakon 36 meseci (PEGASUS)**

|   | Tikagrelor u dozi od 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilna kiselina<br>N = 6958 |                       | Samo acetilsalicilna kiselina<br>N = 6996 |                    |
|---|---|-----------------------|---|--------------------|
| Sigurnosni ishodi   | KM %  | Hazard ratio (95% CI) | KM %                                      | <i>p</i> -vrednost |
| <b>Kategorije krvarenja definisane prema TIMI klasifikaciji</b> |   |                       |   |                    |
| TIMI velika   | 2,3   | 2,32<br>(1,68; 3,21)  | 1,1                                       | < 0,0001           |
| Fatalna   | 0,3   | 1,00<br>(0,44; 2,27)  | 0,3                                       | 1,0000             |
| ICH   | 0,6   | 1,33<br>(0,77; 2,31)  | 0,5                                       | 0,3130             |
| Ostala TIMI Velika  | 1,6   | 3,61<br>(2,31; 5,65)  | 0,5                                       | < 0,0001           |
| TIMI Velika ili Mala  | 3,4   | 2,54<br>(1,93; 3,35)  | 1,4                                       | < 0,0001           |
| TIMI Velika ili Mala ili ona koja zahtevaju medicinsko praćenje | 16,6  | 2,64<br>(2,35; 2,97)  | 7,0                                       | < 0,0001           |
| <b>Kategorije krvarenja definisane prema PLATO</b>              |   |                       |   |                    |
| PLATO velika  | 3,5   | 2,57<br>(1,95; 3,37)  | 1,4                                       | < 0,0001           |
| Fatalna/opasna po život   | 2,4   | 2,38                  | 1,1                                       | < 0,0001           |

|                       |      |                      |     |          |
|-----------------------|------|----------------------|-----|----------|
|                       |      | (1,73; 3,26)         |     |          |
| Ostala PLATO Velika   | 1,1  | 3,37<br>(1,95; 5,83) | 0,3 | < 0,0001 |
| PLATO Velika ili Mala | 15,2 | 2,71<br>(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  $\geq 50$  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 hiruršku intervenciju, ILI klinički vidljivo sa smanjenjem hemoglobina od  $>50$  g/l ili transfuzijom  $\geq 4$  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 spontanih 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 mala u obe terapijske grupe, uzevši u obzir značajne faktore komorbiditeta i kardiovaskularne faktore rizika ispitivane populacije.

*Dispnea:*

Dispnea, osećaj nedostatka daha, je zabeležena kod pacijenata lečenih tikagrelorom. U PLATO studiji, neželjeni događaji u vidu dispnee (dispnea, dispnea u 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 klopidogrelom. Kod 2,2% pacijenata koji su uzimali tikagrelor i kod 0,6% koji su uzimali klopidogrel 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% klopidogrel) (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 klopidogrelom, pacijenti sa astmom/HOBP lečeni tikagrelorom mogu da imaju povećan rizik od javljanja dispnee koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor prema 0,53% klopidogrel) i ozbiljne dispnee (0,38% tikagrelor prema 0,00% klopidogrel). U apsolutnom smislu, ovaj rizik je bio veći nego kod ukupne populacije u studiji PLATO. Tikagrelor treba propisivati sa oprezom kod pacijenata koji su tokom prethodne istorije bolesti imali astmu i/ili HOBP (videti odeljak 4.4).

Oko 30% epizoda je rešeno u roku od 7 dana. Studija PLATO 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 uzimala tikagrelor, kod 0,9% pacijenata je prekinuta primena ovog leka zbog dispnee u odnosu na 0,1% pacijenata koji su uzimali klopidogrel. Veća 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 u dozi 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 iznad gornje granice normalnih vrednosti kod 22% pacijenata koji su uzimali tikagrelor u odnosu na 13% pacijenata koji su uzimali klopidogrel. 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 klopidogrela, 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 uzimala klopidogrel. U studiji PEGASUS, zapaženo je reverzibilno povećanje srednje koncentracije mokraćne kiseline u serumu 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 klopidogrel. Odgovarajuće vrednosti za giht/určni 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Tikagrelor se dobro podnosi u pojedinačnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost je bila dozna 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 praćenje EKG-a.

Trenutno nije poznat antidot koji bi poništio dejstva tikagrelora, a ne očekuje se da tikagrelor može da se eliminiše hemodijalizom (videti odeljak 5.2). Pri lečenju predoziranja se treba pridržavati lokalne standardne medicinske prakse. Očekivano dejstvo prekomerne doze tikagrelora je produženo trajanje rizika od krvarenja povezanog sa inhibicijom trombocita. Malo je verovatno da će transfuzija trombocita biti od kliničkog značaja kod pacijenata sa krvarenjem (videti odeljak 4.4). 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 P2Y<sub>12</sub> koji sprečava adenzin difosfatom (ADP) posredovanu P2Y<sub>12</sub> zavisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprečava vezivanje ADP, već kada se veže sa P2Y<sub>12</sub> 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 lokalne endogene nivoe adenzina inhibicijom ekvibrativnog nukleozidnog transportera-1 (ENT-1).

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

#### Farmakodinamska dejstva

##### Početak dejstva

Kod pacijenata sa stabilnim oboljenjem koronarnih arterija (engl. *coronary artery disease*, CAD) koji uzimaju acetilsalicilnu kiselinu (ASA), farmakološko dejstvo tikagrelora se brzo javlja što se dokazuje srednjom vrednošću inhibicije agregacije trombocita (engl. *Inhibition of Platelet Aggregation*, IPA) za tikagrelor pola sata posle udarne doze od 180 mg od oko 41%, gde se maksimalno IPA dejstvo od 89% dostiže 2-4 sata posle primene doze i održava između 2-8 sati. Devedeset procenata (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 klopidogrel kada se primena leka prekine manje od 96 sati pre procedure.

#### Podaci o prelasku sa jednog na drugi lek

Prelazak sa terapije klopidogrelom u dozi od 75 mg na tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta dnevno dovodi do apsolutnog povećanja IPA od 26,4%, a prelazak sa tikagrelora na klopidogrel dovodi do apsolutnog smanjenja IPA od 24,5%. Pacijenti se mogu prebacivati sa terapije klopidogrelom na terapiju tikagrelorom 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 [PLATelet Inhibition and Patient Otcomes], poređenje tikagrelora i klopidogrela, oba primenjena u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.
- Studija PEGASUS TIMI-54 [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 (engl. *unstable angina*, UA), infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (engl. *non ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI) ili infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (engl. *ST elevation myocardial infarction*, STEMI), koji su inicijalno zbrinuti nehirurškim metodama ili uz pomoć perkutane koronarne intervencije (PCI) ili premoščavanjem koronarne intervencije arterije bajpas graftom (CABG).

#### *Klinička efikasnost*

Nakon prethodne svakodnevne primene ASA, tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta na dan se pokazao superiornijim od klopidogrela 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 infarktom miokarda. Pacijenti su dobili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg (moguće i 600 mg ukoliko su podvrgnuti PCI) ili 180 mg tikagrelora.

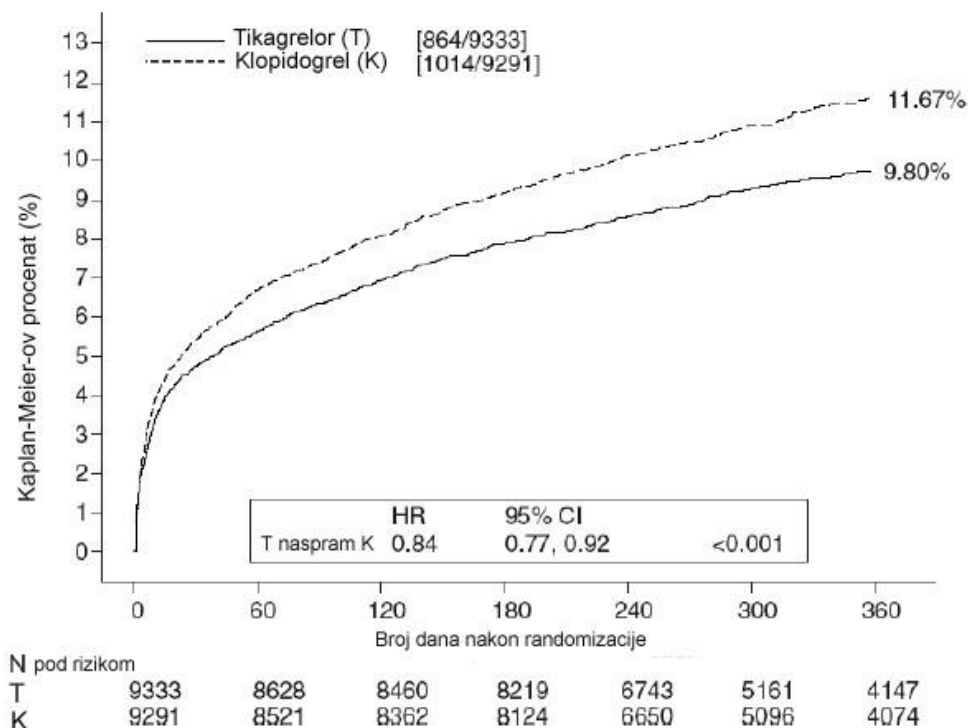
Rezultat se pojavio rano (smanjenje apsolutnog rizika – (engl. *absolute risk reduction*) [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika – (engl. *Relative Risk Reduction*) [RRR] od 12% posle 30 dana), sa konstantnim terapijskim efektom tokom celokupnog perioda od 12 meseci, što je dovelo do smanjenja apsolutnog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

Terapijski efekat tikagrelora u odnosu na klopidogrel 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 odnos rizika (engl. *hazard ratio*, HR) za primarni parametar praćenja ishoda bio povoljniji za tikagrelor u ostatku sveta, ali povoljniji za klopidogrel 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 primenjivati istovremeno sa tikagrelorom treba da budu u rasponu 75-150 mg (videti odeljke 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 klopidoogrelom kako kod UA/NSTEMI tako i kod STEMI populacije (Tabela 4). Prema tome, tikagrelor od 90 mg primenjen dva puta dnevno zajedno sa malom 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 premoščavanjem koronarne arterije graftom (CABG).

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

|   | Tikagrelor 90 mg dva puta dnevno (% pacijenata sa događajem)<br>N=9333 | Klopidoogrel 75 mg jednom dnevno (% pacijenata sa događajem)<br>N=9291 | ARR <sup>a</sup> (%/godina) | RRR <sup>a</sup> (%) (95% CI) | p-vrednost          |
|---|--|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Kardiovaskularna (KV) smrt, IM (isklj. asimptomatski – tihi infarkt miokarda (IM)) ili moždani udar | 9,3  | 10,9   | 1,9                         | 16 (8; 23)                    | 0,0003              |
| 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 <sup>d</sup> |
| KV smrt   | 3,8  | 4,8  | 1,1                         | 21 (9; 31)                    | 0,0013              |
| IM (isklj. asimptomatski IM) <sup>b</sup>   | 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 <sup>c</sup>       | 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 <sup>d</sup> |
| Definitivna tromboza stenta  | 1,2  | 1,7  | 0,6 | 32 (8; 49)  | 0,0123 <sup>d</sup> |

<sup>a</sup>ARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika =  $(1 - HR) \times 100\%$ . Negativno RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika,

<sup>b</sup>isključuje asimptomatski (*tihi*) infarkt miokarda,

<sup>c</sup>SRI = ozbiljna rekurentna ishemija; RI = rekurentna ishemija; TIA = tranzitorni ishemijski atak; ATE = arterijski trombotski događaj. Ukupni IM uključuju i asimptomatske (*tihi*) IM, gde se datum otkrivanja događaja smatra datumom događaja,

<sup>d</sup>nominalna 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 ishodom 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 ACS.

### *Klinička bezbednost*

#### *Holter podstudija*

Da bi ispitali javljanje ventrikularne pauze i drugih aritmijskih epizoda tokom PLATO studije, istraživači su sprovedli 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 ACS, tako i posle mesec dana. Primarna varijabla od interesa bila je pojavljivanje ventrikularnih pauza  $\geq 3$  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 ACS bilo je izraženije kod pacijenata koji su uzimali tikagrelor sa CHF u anamnezi (9,2% u odnosu na 5,4% kod pacijenata bez CHF u anamnezi); kod pacijenata koji su uzimali klopidogrel, 4,0% kod onih koji su imali CHF u anamnezi u odnosu na 3,6% onih bez CHF u anamnezi. Ovakav disbalans se nije javio nakon mesec dana: 2,0% u odnosu 2,1% pacijenata koji su primali tikagrelor sa odnosno bez prethodne CHF u anamnezi; 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, placebom kontrolisana, međunarodna, multicentrična studija sa paralelnim grupama koja je uključivala 21162 pacijenta, za procenu prevencije aterotrombotskih događaja sa tikagrelorom primenjenim u 2 doze (ili

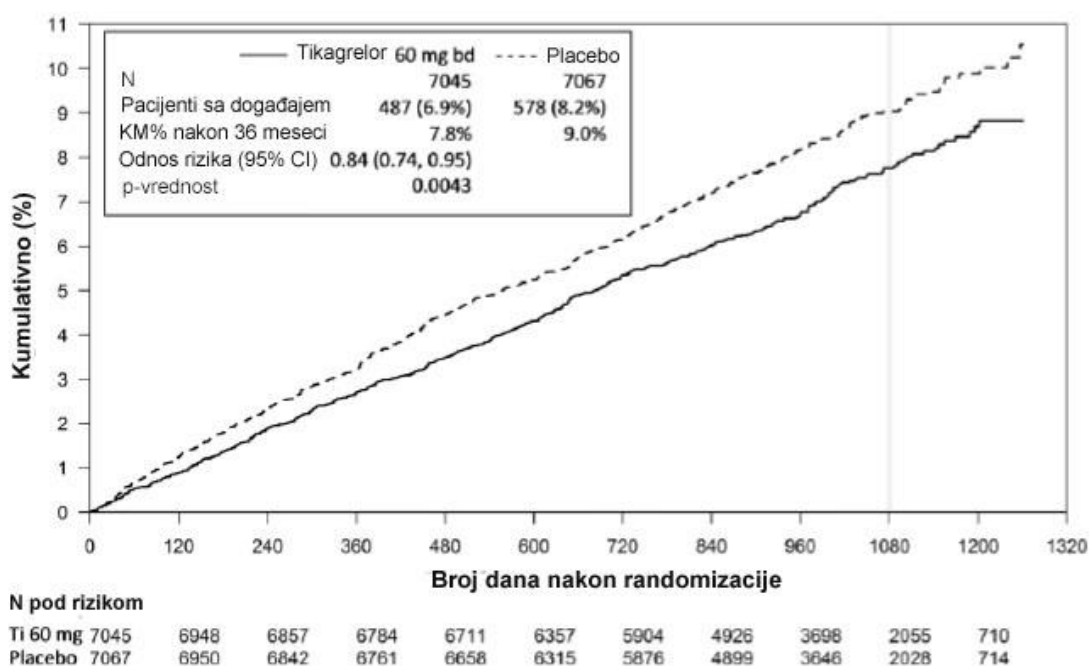
90 mg dva puta dnevno ili 60 mg dva puta dnevno) u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (75-150 mg), u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi i dodatnim faktorima rizika za aterotrombozu.

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  $\geq 65$  godina, dijabetes mellitus koji zahteva lečenje, 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 P2Y<sub>12</sub> 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)**

| Karakteristika  | Tikagrelor 60 mg dva puta dnevno + acetilsalicilna kiselina<br>N = 7045 |      |                   | Samo acetilsalicilna kiselina<br>N = 7067 |      | p-vrednost |
|---|---|------|-------------------|---|------|------------|
|   | Pacijenti sa događajem  | KM % | HR (95% CI)       | Pacijenti sa događajem                    | KM % |            |
| Primarni parametar praćenja ishoda  |   |      |                   |   |      |            |
| Složeni parametar praćenja ishoda koji se sastoji od KV smrti/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<br>(0,72; 0,98) | 338 (4,8%) | 5,2% | 0,0314 |
| Moždani udar                         | 91 (1,3%)  | 1,5% | 0,75<br>(0,57; 0,98) | 122 (1,7%) | 1,9% | 0,0337 |
| Sekundarni parametar praćenja ishoda |            |      |                      |            |      |        |
| KV smrt                              | 174 (2,5%) | 2,9% | 0,83<br>(0,68; 1,01) | 210 (3,0%) | 3,4% | -      |
| Mortalitet svih uzroka               | 289 (4,1%) | 4,7% | 0,89<br>(0,76; 1,04) | 326 (4,6%) | 5,2% | -      |

Odnos rizika (engl. *Hazard ratio*) i *p*-vrednosti su izračunate odvojeno za tikagrelor u odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom iz *Cox*-ovog 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 manja doza bolje podnosi i ima bolji bezbednosni profil s obzirom na rizik od krvarenja i dispnee. Zbog toga 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 tikagrelora u dozi od 60 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom.

U odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom, uzimanje tikagrelora u dozi 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).

Smanjenje relativnog rizika (RRR) za složeni parametar praćenja ishoda bilo je slično tokom prve godine od 1. do 360. dana (17% RRR) u odnosu na period od 361. dana nadalje (16% RRR). 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 veća kod pacijenata starosti od >75 godina (42%) nego kod mlađih pacijenata (raspon: 23-31%), uz razliku u odnosu na placebo veću od 10% (42% u odnosu na 29%) kod pacijenata starijih od 75 godina.

#### Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, paralelnoj studiji faze III (HESTIA 3), učestvovala su 193 pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 2 godine do manje od 18 godina) sa oboljenjem srpastih ćelija, koji su randomizovano podeljeni u grupu koja je primala placebo i grupu koja je primala tikagrelor u dozi od 15 mg do 45 mg dva puta dnevno, zavisno od telesne mase. Medijana inhibicije trombocita bila je

35% pre primene sledeće doze, odnosno 56% dva sata nakon primene doze, u stanju dinamičke ravnoteže, kod pacijenata koji su uzimali tikagrelor.

Nije bilo značajne koristi od primene tikagrelora na učestalost pojave vazookluzivnih kriza u poređenju sa placebom.

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu za podnošenje rezultata ispitivanja tikagrelora u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) i infarktom miokarda (IM) u anamnezi (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 sat. Stvaranje glavnog cirkulišućeg metabolita AR-C124910XX (takođe aktivnog) iz tikagrelora je brzo sa medijanom  $t_{max}$  od približno 2,5 sata. Posle oralne upotrebe tikagrelora u pojedinačnoj dozi od 90 mg na prazan stomak, vrednost  $C_{max}$  iznosi 529 nanograma/ml, a vrednost AUC iznosi 3451 nanograma\*h/ml. Odnos metabolita i osnovnog jedinjenja je 0,28 za vrednost  $C_{max}$  i 0,42 za vrednost AUC. 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 vrednost  $C_{max}$  iznosila je 391 nanograma/ml, a vrednost AUC 3801 nanograma\*h/ml u stanju ravnoteže za tikagrelor u dozi od 60 mg. Za tikagrelor u dozi od 90 mg, vrednost  $C_{max}$  je bila 627 nanograma/ml, a vrednost AUC-a 6255 nanograma\*h/ml u stanju dinamičke ravnoteže.

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

Kada se tikagrelor, u obliku smrvljenih tableta razmućenih u vodi, primeni oralno ima bioraspoloživost koja odgovara celim tabletama u smislu vrednosti  $C_{max}$  i AUC tikagrelora i aktivnog metabolita. Inicijalna izloženost (0,5 i 1 sat nakon uzimanja doze) smrvljenih tikagrelor tableta razmućenih u vodi bila je veća u odnosu na cele tablete, sa generalno identičnim profilom koncentracije nakon toga (2 do 48 sati).

### Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju dinamičke ravnoteže je 87,5 l. Tikagrelor i njegov aktivni 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 P2Y<sub>12</sub> ADP receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% izloženosti tikagreloru.

### Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je metabolizam u jetri. Kada se primeni 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. Srednja vrednost  $t_{1/2}$  je bila približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za njegov aktivni metabolit.

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti*

Više izloženosti tikagreloru (približno 25%, kako za vrednost  $C_{max}$  tako i za vrednosti AUC-a) i njegovom aktivnom metabolitu su zabeležene kod starijih pacijenata ( $\geq 75$  godina) sa ACS 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*

Dostupni podaci o primeni kod dece sa anemijom srpastih ćelija su ograničeni (videti odeljke 4.2 i 5.1).

U studiji HESTIA 3, deca uzrasta od 2 godine do manje od 18 godina, telesne mase  $\geq 12$  do  $\leq 24$  kg,  $> 24$  do  $\leq 48$  kg odnosno  $> 48$  kg primali su tikagrelor u obliku disperzibilnih tableta za decu jačine 15 mg, a u dozi od 15 mg, 30 mg odnosno 45 mg dvaput dnevno. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, srednja vrednost AUC-a kretale su se u rasponu od 1095 nanograma\*h/ml do 1458 nanograma\*h/ml, a srednja vrednost  $C_{max}$  u rasponu od 143 nanograma/ml do 206 nanograma/ml u stanju dinamičke ravnoteže.

#### *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 funkcijom bubrega.

Kod pacijenata u zadnjem stadijumu bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, vrednosti AUC-a i  $C_{max}$  nakon primene tikagrelora u dozi od 90 mg primenjenog u danu kada nije sprovedena dijaliza bile su za 38% odnosno 51% veći u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Slično povećanje izloženosti primećeno je i kada je tikagrelor primenjen neposredno pre hemodijalize (49% odnosno 61%, respektivno), što ukazuje na to da se tikagrelor ne može ukloniti hemodijalizom. Izloženost aktivnom metabolitu povećala se u manjoj meri (povećanje vrednosti AUC 13-14% i vrednosti  $C_{max}$  17-36%). Dejstvo tikagrelora na inhibiciju agregacije trombocita (engl. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) bilo je nezavisno od hemodijalize kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti i bilo je slično efektu koji se postiže kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Vrednosti  $C_{max}$  i AUC tikagrelora su bile 12% odnosno 23% veće kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na usklađene zdrave ispitanike, međutim IPA dejstvo tikagrelora bilo je slično 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% veću srednju biološku raspoloživost u odnosu na pacijente bele rase. Pacijenti koji su se sami izjasnili kao pripadnici crne rase imali su 18% manju biološku raspoloživost tikagrelora u poređenju sa pacijentima bele rase. U kliničkim farmakološkim studijama izloženost (vrednosti  $C_{max}$  i AUC) tikagreloru je kod ispitanika japanskog porekla bila približno 40% (20% nakon prilagođavanja u odnosu na telesnu masu) veće 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 velike 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.

Na pacovima su zabeležene manje razvojne anomalije pri primeni maternalnih toksičnih doza (granica bezbednosti 5,1). Na kunićima je zabeleženo blago kašnjenje u sazrevanju jetre i razvoju skeleta na fetusima ženki koje su dobijale velike doze bez ispoljavanja toksičnosti za majku (granica bezbednosti 4,5).

Studije sprovedene na pacovima i kunićima su pokazale reproduktivnu toksičnost sa blago smanjenim povećanjem telesne mase majki i smanjenom neonatalnom vijabilnošću i telesnom masom na rođenju i usporenim razvojem. Tikagrelor je dovodio do neredovnih ciklusa (uglavnom produženih ciklusa) na ženkama pacova, ali nije uticao na ukupni fertilitet mužjaka i ženki pacova. Farmakokinetičke studije sprovedene sa radioobeleganim 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**

#### *Jezgro tablete:*

Manitol

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat

Hidroksipropilceluloza

Karmeloza-kalcijum

Magnezijum-stearat

#### *Film (obloga) tablete:*

Opadry® Pink 03F24044:

Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Makrogol 6000 (E1521)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 15 film tableta (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 bb, Vršac

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

001968488 2025

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

Datum prve dozvole: 11.09.2020.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.03.2026.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2026.