

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Igzelym 60 mg filmom obložene tablete

Igzelym 90 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Igzelym 60 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tikagrelora.

Igzelym 90 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg tikagrelora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Igzelym 60 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bikonveksne, ružičaste tablete, promjera 8,6 mm \pm 5 %, s jedne strane označene oznakom „60”, s druge strane bez oznaka.

Igzelym 90 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bikonveksne, žute tablete s oznakom, promjera 9,6 mm \pm 5 %, s jedne strane označene oznakom „90”, s druge strane bez oznaka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Igzelym, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASA), je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja u odraslih bolesnika s:

- akutnim koronarnim sindromima (ACS)
- infarktom miokarda (IM) u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici koji uzimaju Igzelym trebaju također svakodnevno uzimati i acetilsalicilatnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 – 150 mg, osim ako nije kontraindicirana.

Akutni koronarni sindromi

Liječenje lijekom Igzelym treba početi jednokratnom udarnom dozom od 180 mg (dvije tablete od 90 mg), a zatim nastaviti s 90 mg dvaput na dan. Preporučeno trajanje liječenja lijekom Igzelym 90 mg dvaput dnevno je 12 mjeseci u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, osim ako je prestanak uzimanja klinički indiciran (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika s ACS-om podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) i koji imaju povećani rizik od krvarenja može se razmotriti prekid primjene acetilsalicilatne kiseline nakon 3 mjeseca. U tom je slučaju potrebno nastaviti antitrombotičnu terapiju samo tikagrelorom tijekom 9 mjeseci (vidjeti dio 4.4).

Infarkt miokarda u anamnezi

Kada je u bolesnika s povijesti IM-a u razdoblju od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotičkih događaja potrebno produljeno liječenje, preporučena doza je 60 mg lijeka Igzelym dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s visokim rizikom od aterotrombotičkog događaja, liječenje se može započeti bez prekida kao nastavak terapije nakon početnog jednogodišnjeg liječenja lijekom Igzelym od 90 mg ili drugim inhibitorom receptora adenozin difosfata (ADP). Liječenje se također može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda ili unutar jedne godine nakon prekida prethodnog liječenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Ako je potrebno prebacivanje, prva doza lijeka Igzelym mora se primijeniti 24 sata nakon posljednje doze drugog antitrombotičnog lijeka.

Propuštena doza

Trebalo bi također izbjegavati propuštanje uzimanja terapije. Bolesnik koji propusti uzeti dozu lijeka Igzelym treba uzeti samo jednu tabletu (svoju sljedeću dozu) u predviđeno vrijeme.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Tikagrelor nije ispitivan kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga je njegova primjena kod ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre dostupni su samo ograničeni podaci. Prilagodba doze se ne preporučuje, ali se tikagrelor treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tikagrelora kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene tikagrelora u djece s bolešću srpastih stanica (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2)

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Igzelym se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu (tablete), tablete se mogu razmrviti u fini prašak, promiješati u pola čaše vode te odmah popiti. Čaša se treba isprati s dodatnih pola čaše vode te sadržaj popiti. Smjesa se može također primijeniti pomoću nazogastrične cijevi (CH8 ili veće). Važno je isprati nazogastričnu cijev s vodom nakon primjene smjese.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Intrakranijalno krvarenje u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

- Teško oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).
- Istodobna primjena tikagrelora s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir), budući da istodobna primjena može dovesti do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Primjenu tikagrelora kod bolesnika s poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba procijeniti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotskih događaja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ako postoje kliničke indikacije, tikagrelor treba koristiti s oprezom u sljedećim skupinama bolesnika:

- Bolesnici sa sklonošću krvarenjima (npr. uslijed nedavne traume, operacije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja) ili koji su pod povećanim rizikom od traume. Primjena tikagrelora kontraindicirana je kod bolesnika s aktivnim patološkim krvarenjem, kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi, te kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).
- Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od uzimanja tikagrelora.

Dva randomizirana, kontrolirana ispitivanja (TICO i TWILIGHT) provedena u bolesnika s ACS-om podvrgnutih PCI-u uz ugradnju stenta koji otpušta lijek, pokazala su da prekid primjene acetilsalicilatne kiseline nakon 3 mjeseca dvojne antitrombocitne terapije tikagrelorom i acetilsalicilatnom kiselinom (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) i nastavak antitrombocitne terapije samo tikagrelorom (engl. *single antiplatelet therapy*, SAPT) tijekom 9 mjeseci odnosno 12 mjeseci smanjuje rizik od krvarenja bez opaženog povećanja rizika od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) u odnosu na nastavak DAPT-a. Odluku o prekidu primjene acetilsalicilatne kiseline nakon 3 mjeseca i nastavku antitrombocitne terapije samo tikagrelorom tijekom 9 mjeseci u bolesnika izloženih povećanom riziku od krvarenja treba donijeti na temelju kliničke prosudbe, uzimajući u obzir rizik od krvarenja u odnosu na rizik od trombotskih događaja (vidjeti dio 4.2).

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko djelovanje tikagrelora u zdravih dobrovoljaca i malo je vjerojatno da će biti od kliničke koristi u bolesnika s krvarenjem. Budući da istodobna primjena tikagrelora s dezmopresinom nije smanjila vrijeme krvarenja, malo je vjerojatno da je dezmopresin učinkovit u zbrinjavanju slučajeva klinički značajnih krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Antifibrinolitička terapija (aminokaproična i traneksamična kiselina) i/ili terapija rekombinantnim faktorom VIIa mogu povećati hemostazu. S primjenom tikagrelora se može nastaviti nakon što se uzrok krvarenja otkrije i stavi pod kontrolu.

Operativni zahvati

Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnike i stomatologe da uzimaju tikagrelor prije bilo kakve operacije i prije uzimanja bilo kojeg novog lijeka.

Kod bolesnika u studiji PLATO koji su bili podvrgnuti ugrađivanju aortokoronarne prenosnice (CABG), tikagrelor je pokazao više krvarenja nego klopidogrel kada se prestao primjenjivati 1 dan prije operacije, ali je broj velikih krvarenja u usporedbi s klopidogrelom bio sličan ako se prestao primjenjivati 2 ili više dana prije operacije (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnika treba podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu i antiagregacijski učinak nije poželjan, tikagrelor treba prestati primjenjivati 5 dana prije operacije (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar mogu biti liječeni tikagrelorom tijekom najdulje 12 mjeseci (studija PLATO).

U studiju PEGASUS nisu bili uključeni bolesnici s infarktomiokarda u anamnezi i prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Stoga se u ovih bolesnika, zbog nedostatka podataka, ne preporučuje liječenje u trajanju duljem od godinu dana.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena tikagrelora kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Iskustvo s tikagrelorom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga se preporučuje oprez u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s rizikom od bradikardijskih događaja

Praćenje EKG-a (engl. *Holter ECG monitoring*) pokazalo je povećanu učestalost pretežno asimptomatskih ventrikularnih pauza tijekom liječenja s tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom. Bolesnici s povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. bolesnici bez elektrostimulatora srca koji imaju sindrom bolesnog sinusa, AV blok 2. ili 3. stupnja ili sinkopu povezanu s bradikardijom) bili su isključeni iz glavnih ispitivanja u kojem se procjenjivala sigurnost primjene i djelotvornost tikagrelora. Stoga se kod ovih bolesnika tikagrelor treba koristiti s oprezom zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 5.1).

Nadalje, potreban je oprez prilikom istodobne primjene tikagrelora s lijekovima za koje se zna da uzrokuju bradikardiju. Međutim, nisu primijećeni nikakvi dokazi za klinički značajne nuspojave u studiji PLATO nakon istodobne primjene jednog ili više lijekova za koje se zna da uzrokuju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% antagonisti kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (vidjeti dio 4.5).

U podstudiji Holter studije PLATO, više je bolesnika imalo ventrikularne pauze ≥ 3 sekunde s tikagrelorom nego s klopidogetrelom za vrijeme akutne faze njihovih akutnih koronarnih sindroma. Povećanje ventrikularnih pauza detektiranih Holterom za vrijeme primjene tikagrelora je bilo veće kod bolesnika sa kroničnim zatajivanjem srca (KZS) nego u ukupnoj populaciji studije za vrijeme akutne faze akutnih koronarnih sindroma, ali ne nakon mjesec dana primjene tikagrelora ili u usporedbi s klopidogetrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s tim poremećajem (uključujući nesvjesticu ili ugradnju srčanog elektrostimulatora) u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Događaji bradiaritmije i AV blokovi prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su uzimali tikagrelor (vidjeti dio 4.8), prvenstveno u bolesnika s ACS-om, pri čemu su srčana ishemijska i istodobno primjenjivani lijekovi koji smanjuju srčanu frekvenciju ili utječu na provodljivost srca potencijalno ometajući čimbenici. Potrebno je procijeniti bolesnikovo kliničko stanje i istodobno primjenjivane lijekove kao moguće uzroke prije prilagodbe liječenja.

Dispneja

Dispneja je prijavljena u ispitanika koji su primali tikagrelor. Dispneja je obično blagog do umjerenog intenziteta i često nestaje bez potrebe za prestankom liječenja. Bolesnici s astmom / kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB-om) mogu imati povećani apsolutni rizik od dispneje tijekom liječenja tikagrelorom. Tikagrelor treba koristiti s oprezom u bolesnika koji imaju astmu i/ili KOPB u anamnezi. Mehanizam nije razjašnjen. Ako bolesnik prijavi novu, produljenu ili pogoršanu dispneju, to treba u potpunosti istražiti, i ako ju ne podnosi, liječenje tikagrelorom treba prekinuti. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.8.

Centralna apneja u snu

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih tikagrelorom prijavljena je centralna apneja u snu, uključujući Cheyne-Stokesovo disanje. Ako se posumnja na centralnu apneju u snu, potrebno je razmotriti daljnju kliničku procjenu.

Povišene razine kreatinina

Tijekom liječenja tikagrelorom može doći do povišenja razina kreatinina. Mehanizam nije razjašnjen.

Bubrežnu funkciju treba provjeriti u skladu s rutinskom medicinskom praksom. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom preporučeno je da se bubrežna funkcija provjeri mjesec dana nakon započinjanja liječenja tikagrelorom, s posebnom pozornošću prema bolesnicima ≥ 75 godina, bolesnicima s umjerenim/teškim oštećenjem bubrega i onima koji istodobno primaju terapiju blokatorima angiotenzinskih receptora.

Povećanje razine uratne (mokraćne) kiseline

Pri liječenju tikagrelorom može doći do hiperuricemije (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se oprez kod bolesnika s hiperuricemijom ili s uričnim artritismom u anamnezi. Kao mjera predostrožnosti, uporaba tikagrelora se ne preporučuje kod bolesnika s nefropatijom uzrokovanom povećanom koncentracijom uratne kiseline.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene tikagrelora. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojima mogu biti pridruženi neurološki problemi, bubrežna disfunkcija ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Utjecaj na testove za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije (HIT)

U testu aktivacije trombocita inducirane heparinom (engl. heparin induced platelet activation, HIPA), koji se koristi za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije, protutijela na kompleks trombocitnog faktora 4 i heparina u serumu bolesnika aktiviraju trombocite zdravih darivatelja u prisutnosti heparina.

Kod bolesnika koji su primali 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 dijagnosticiranje HIT-a. To je povezano s inhibicijom receptora P2Y₁₂ na trombocitima zdravih darivatelja u testu uslijed djelovanja tikagrelora u serumu/plazmi bolesnika. Za tumačenje nalaza testova za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje HIT-a potrebna je informacija o istodobnom liječenju tikagrelorom.

Kod bolesnika u kojih se razvije HIT potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika nastavka liječenja tikagrelorom, uzimajući u obzir i protrombotsko stanje kod HIT-a i povećan rizik od krvarenja kod istodobnog liječenja antikoagulantima i tikagrelorom.

Drugo

Prema odnosu uočenom u studiji PLATO između doze održavanja acetilsalicilatne kiseline i relativne djelotvornosti tikagrelora u usporedbi s klopidogrelom, istodobna primjena tikagrelora i visoke doze održavanja acetilsalicilatne kiseline (> 300 mg) se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

Prijevremeni prekid terapije

Prijevremeni prestanak uzimanja antitrombotične terapije, uključujući i Igzelym, može rezultirati povećanim rizikom od smrti uslijed kardiovaskularnog zatajenja, infarkta miokarda ili moždanog udara zbog postojeće bolesti.

Stoga treba izbjegavati prijevremeni prekid terapije.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tikagrelor je primarno supstrat i blagi inhibitor enzima CYP3A4. Tikagrelor je također supstrat P-glikoproteina (P-gp) i slabi inhibitor P-gp-a te može povećati izloženost supstratima P-gp-a.

Tikagrelor je inhibitor proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Učinci lijekova i drugih proizvoda na tikagrelor

Inhibitori CYP3A4

- *Jaki inhibitori CYP3A4* – istodobna primjena ketokonazola s tikagrelorom je povećala C_{max} i AUC tikagrelora 2,4 puta, odnosno 7,3 puta. C_{max} i AUC aktivnog metabolita smanjeni su za 89 %, odnosno 56 %. Očekuje se da bi drugi jaki inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) imali slične učinke i stoga je istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 s tikagrelorom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
- *Umjereni inhibitori CYP3A4* – istodobna primjena diltiazema s tikagrelorom je povećala C_{max} tikagrelora za 69 %, AUC tikagrelora 2,7 puta, te smanjila C_{max} aktivnog metabolita za 38 %, a AUC je ostao nepromijenjen. Nisu zabilježeni učinci tikagrelora na plazmatske razine diltiazema. Drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) bi očekivano imali slične učinke i mogu se istodobno primjenjivati s tikagrelorom.
- Primijećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpa (3 x 200 ml). Ne očekuje se da je ova razina povećanog izlaganja klinički relevantna za većinu bolesnika.

Induktori CYP3A

Istodobna primjena rifampicina s tikagrelorom je smanjila C_{max} i AUC tikagrelora za 73 %, odnosno za 86 %. C_{max} aktivnog metabolita je bio nepromijenjen, a AUC je smanjen za 46 %. Očekuje se da bi drugi induktori CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) također smanjili izloženost tikagreloru. Istodobna primjena tikagrelora s potentnim induktorima CYP3A može smanjiti izloženost tikagreloru i njegovu djelotvornost, pa se njihova istodobna primjena s tikagrelorom ne preporučuje.

Ciklosporin (inhibitor P-gp-a i CYP3A)

Istodobna primjena ciklosporina (600 mg) s tikagrelorom povećala je C_{max} tikagrelora 2,3 puta, a njegov AUC 2,8 puta. Prisutnost ciklosporina povećala je AUC aktivnog metabolita za 32 % i smanjila njegov C_{max} za 15 %.

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni tikagrelora s drugim djelatnim tvarima koje su također potentni inhibitori P-gp-a i umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i kinidin) koji također mogu povećati izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lijekova ne može izbjeći, potreban je oprez prilikom njihove istodobne primjene.

Drugi lijekovi

Kliničke farmakološke studije interakcija su pokazale da istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom i acetilsalicilatnom kiselinom ili dezmozepresinom nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku tikagrelora ili aktivnog metabolita, kao ni na ADP-induciranu agregaciju trombocita, u usporedbi sa samim tikagrelorom. Ukoliko su klinički indicirani, lijekove koji mijenjaju hemostazu treba koristiti oprezno u kombinaciji s tikagrelorom.

Odgodena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y₁₂ receptora, uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, zapažena je u bolesnika sa ACS-om liječenih sa morfinom (35% smanjenje izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom i vrijedi i za druge opioide. Klinički značaj je nepoznat, ali podaci pokazuju potencijal smanjenja djelotvornosti tikagrelora u bolesnika koji su istodobno uzimali tikagrelor i morfin. U bolesnika sa ACS-om kod kojih se morfin ne može prekinuti i u kojih se brzi inhibitori P2Y₁₂ receptora smatraju neophodnim, može se razmotriti uporaba parenteralnih inhibitora P2Y₁₂ receptora.

Učinci tikagrelora na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira CYP3A4

- *Simvastatin* – istodobna primjena tikagrelora sa simvastatinom je povećala C_{max} simvastatina za 81 % i AUC simvastatina za 56 %, i povećala je C_{max} simvastatinske kiseline za 64 % te AUC simvastatinske kiseline za 52 %, s nekim pojedinačnim povećanjima od 2 do 3 puta. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina koje prelaze 40 mg dnevno može uzrokovati nuspojave uzrokovane simvastatinom, što treba odvagati u odnosu na potencijalne prednosti. Nije bilo učinka simvastatina na plazmatsku razinu tikagrelora. Tikagrelor bi mogao imati sličan učinak na lovastatin. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina ili lovastatina većima od 40 mg se ne preporučuje.
- *Atorvastatin* – istodobna primjena atorvastatina i tikagrelora je povećala C_{max} atorvastatinske kiseline za 23 %, i AUC atorvastatinske kiseline za 36 %. Slična su povećanja AUC i C_{max} uočena za sve metabolite atorvastatinske kiseline. Ova povećanja se ne smatraju klinički značajnima.
- Ne može se isključiti sličan učinak na druge statine koje metabolizira CYP3A4. Bolesnici u studiji PLATO koji su primali tikagrelor uzimali su različite statine, bez vođenja računa o povezanosti sa sigurnošću primjene statina u 93 % kohorte PLATO-a koja je uzimala ove lijekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena tikagrelora i supstrata CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. cisaprid ili ergot-alkaloidi), budući da tikagrelor može povećati izloženost ovim lijekovima.

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

Istodobna primjena tikagrelora povećala je C_{max} digoksina za 75% i AUC digoksina za 28%. Srednje vrijednosti najnižih razina digoksina bile su povećane oko 30% kod istodobne primjene tikagrelora s pojedinim individualnim maksimalnim povećanjima do dva puta. Prisutnost digoksina nije imala učinka na C_{max} i AUC tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se lijekovi uske terapijske širine koji ovise o P-gp, kao što je digoksin, daju istodobno s tikagrelorom.

Nije bilo učinka tikagrelora na razine ciklosporina u krvi. Učinak tikagrelora na ostale supstrate P-gp nije proučavan.

Lijekovi koje metabolizira CYP2C9

Istodobna primjena tikagrelora s tolbutamidom je rezultirala u nepromijenjenim plazmatskim razinama oba lijeka, što upućuje na to da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 te da je malo vjerojatno da mijenja metabolizam lijekova posredovan CYP2C9 kao npr. za varfarin ili tolbutamid.

Rosuvastatin (supstrat BCRP-a)

Pokazalo se da tikagrelor povećava koncentracije rosuvastatina, što može dovesti do povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Potrebno je uzeti u obzir koristi od prevencije velikih kardiovaskularnih štetnih događaja primjenom rosuvastatina u odnosu na rizike zbog povećanih koncentracija rosuvastatina u plazmi.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena tikagrelora i levonorgestrela i etinilestradiola je povećala izloženost etinilestradiolu za približno 20 %, ali nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela. Ne očekuje se klinički značajan učinak na djelotvornost oralnog kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol istodobno primjenjuju s tikagrelorom.

Lijekovi za koje je poznato da potiču bradikardiju

Budući da su primijećene većinom asimptomatske ventrikularne pauze i bradikardija, potreban je oprez pri primjeni tikagrelora istodobno s lijekovima za koje je poznato da potiču bradikardiju (vidjeti dio 4.4). Međutim, nisu uočeni dokazi o klinički značajnim nuspojavama tijekom studije PLATO nakon istodobne primjene s jednim ili više lijekova za koje se zna da potiču bradikardiju (npr. 96%

beta blokatori, 33% blokatori kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

Druge istodobne terapije

U kliničkim studijama, tikagrelor se obično primjenjivao s acetilsalicilatnom kiselinom, inhibitorima protonске pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatorima angiotenzinskih receptora koji su se primjenjivali dugoročno po potrebi za pridružena medicinska stanja, kao i s heparinom, heparinom niske molekularne težine i intravenskim inhibitorima GpIIb/IIIa koji su se primjenjivali kratkoročno (vidjeti dio 5.1). Nisu uočeni znakovi klinički značajnih štetnih interakcija s ovim lijekovima.

Istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom ili dezmpresinom nije imala učinka na pretrage: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), aktivirano vrijeme zgrušavanja (engl. *activated coagulation time* - ACT) ili faktor zgrušavanja Xa. Ipak, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija potreban je oprez pri istodobnoj primjeni tikagrelora s lijekovima za koje se zna da mijenjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih kožnih krvarenja prilikom primjene lijekova iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), potreban je oprez pri primjeni ovih lijekova s tikagrelorom s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi bi trebale koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere da bi izbjegle trudnoću tijekom terapije tikagrelorom.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tikagrelora u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti tikagrelor tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tikagrelor i njegovi aktivni metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja tikagrelorom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Tikagrelor nije imao učinak na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tikagrelor ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja tikagrelorom prijavljene su omaglica i konfuzija. Stoga, bolesnici koji osjete ove simptome trebaju biti oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil tikagrelora procijenjen je u dva velika ispitivanja ishoda faze 3 (PLATO i PEGASUS), uključujući više od 39 000 bolesnika (vidjeti dio 5.1).

U studiji PLATO, incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali klopogrel (7,4 % naprema 5,4 %). U studiji PEGASUS

incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali samo acetilsalicilatnu kiselinu (16,1 % za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom naprema 8,5 % za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom). Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika liječenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispneja (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nakon provedenih studija, te nakon stavljanja tikagrelora u promet uočene su sljedeće nuspojave (Tablica 1).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (SOC, engl. *System organ class*). Unutar svakog SOC-a, nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 – Nuspojave prema učestalosti i klasifikaciji organskog sustava (SOC-u)

| Klasifikacija organskog sustava | Vrlo često | Često | Manje često | Nepoznato |
|--|---|---|---|--|
| <i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i> | | | Krvarenja tumora ^a | |
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> | Krvarenja povezana s poremećajima krvi ^b | | | Trombotična trombocitopenična purpura ^c |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | | | Preosjetljivost, uključujući angioedem ^c | |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | Hiperuricemija ^d | Giht / urični artritis | | |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | | | Konfuzija | |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | | Omaglica, sinkopa, glavobolja | Intrakranijalno krvarenje ^m | |
| <i>Poremećaji oka</i> | | | Krvarenje oka ^c | |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i> | | Vrtoglavica | Krvarenje uha | |
| <i>Srčani poremećaji</i> | | | | Bradikardija AV blok ^c |
| <i>Krvožilni poremećaji</i> | | Hipotenzija | | |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> | Dispneja | Krvarenja u dišnom sustavu ^f | | |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | | Krvarenje u probavnom sustavu ^g proljev, mučnina, dispepsija, konstipacija | Retroperitonealno krvarenje | |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | | Potkožno ili kožno krvarenje ^h , osip, pruritus | | |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | | | Mišićno krvarenje ⁱ | |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> | | Krvarenje u urinarnom traktu ^j | | |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i> | | | Krvarenje u reproduktivnom sustavu ^k | |
| <i>Pretrage</i> | | Povišen kreatinin u krvi ^d | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| <i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i> | | Krvarenje nakon zahvata, traumatsko krvarenje ^l | | |
|--|--|--|--|--|

^a npr. krvarenje raka mokraćnog mjehura, raka želuca ili raka debelog crijeva.

^b npr. povećana sklonost stvaranju modrica, spontani hematomi, hemoragijska dijateza.

^c utvrđeno nakon stavljanja lijeka u promet.

^d učestalosti dobivene iz laboratorijskih pretraga (razina uratne kiseline se povećava do > gornje granice normale u odnosu na početnu vrijednost koja je ispod ili unutar referentnog raspona. Razina kreatinina se povećava do > 50 % od početne vrijednosti), a ne učestalost prijave nuspojava.

^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, postmenopausalno krvarenje.

^l npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje.

^m tj. spontano, povezano s postupkom ili traumatsko intrakranijalno krvarenje

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

Zaključci o krvarenju iz studije PLATO

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PLATO je prikazan u tablici 2.

Tablica 2 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meierova procjena nakon 12 mjeseci (PLATO)

| | Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno N = 9235 | Klopidogrel N = 9186 | p-vrijednost* |
|--|--|---------------------------------|----------------------|
| PLATO ukupno 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 + manja | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Ne-proceduralna PLATO velika + manja | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| Definirana po TIMI kao velika | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| Definirana po TIMI kao velika + manja | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

Definicije kategorija krvarenja:

Velika fatalna / krvarenja opasna po život: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili transfuzijom ≥4 jedinice eritrocita; ili je fatalno; ili je intrakranijalno; ili je intraperikardijalno sa srčanom tamponadom; ili s hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju.

Ostala velika: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposobljenje osobe.

Manje krvarenje: Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

Veliko TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) krvarenje: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili intrakranijalnim krvarenjem.

Manje TIMI krvarenje: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

*p-vrijednost izračunata iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom 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 manja krvarenja (tablica 2). Međutim, više se PLATO kombiniranih velikih + manjih krvarenja dogodilo sa tikagrelorom u usporedbi s klopidogrelom. Nekoliko bolesnika u PLATO studiji je imalo

fatalna krvarenja: 20 (0,2%) s tikagrelorom i 23 (0,3%) s klopidogetrelom (vidjeti dio 4.4).

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, zemljopisna regija, komorbiditeti, istodobna terapija i povijest bolesti, uključujući prethodni moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku, ništa od navedenog nije moglo predvidjeti ukupno ili ne-proceduralno krvarenje u ispitivanju PLATO. Stoga nije izdvojena niti jedna skupina kao rizična za neku od podskupina krvarenja.

Krvarenje povezano s CABG:

U studiji PLATO, 42% od 1584 bolesnika (12% kohorte) koji su bili podvrgnuti operaciji aortokoronarne prenosnice (CABG) imali su PLATO veliko/fatalno/krvarenje koje ugrožava život bez razlike između liječenih skupina. Do fatalnog krvarenja u ispitanika s CABG-om došlo je u 6 ispitanika u svakoj liječenoj skupini (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje koje nije povezano s CABG i krvarenje koje nije povezano s procedurama:

Tikagrelor i klopidogetrel se nisu razlikovali u pogledu ne-CABG PLATO-definiranih velikih fatalnih/opasnih po život krvarenja, ali su PLATO-definirana ukupna velika, TIMI velika i TIMI velika + manja krvarenja bila češća s tikagrelorom. Slično tome, kad se otklone sva krvarenje povezana s postupcima, više krvarenja se dogodilo s tikagrelorom nego s klopidogetrelom (tablica 2). Prekid liječenja zbog neproceduralnog krvarenja je bio češći za tikagrelor (2,9%) nego za klopidogetrel (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakranijalno krvarenje:

Zabilježeno je više neproceduralnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom ($n=27$ krvarenja u 26 ispitanika, 0,3%) u odnosu na klopidogetrel ($n=14$ krvarenja, 0,2%) od čega je 11 krvarenja s tikagrelorom i jedno s klopidogetrelom bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PEGASUS je prikazan u tablici 3.

Tablica 3 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meierova procjena nakon 36 mjeseci (PEGASUS)

| | Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 6958 | | Samo acetilsalicilatna kiselina N = 6996 | |
|---|---|----------------------------|---|--------------|
| Sigurnosni ishodi | KM % | Omjer hazarda (95 % CI) | KM % | p-vrijednost |
| Kategorije krvarenja definirane 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 manja | 3,4 | 2,54 (1,93, 3,35) | 1,4 | <0,0001 |
| TIMI velika ili manja ili koja zahtijevaju medicinsku pozornost | 16,6 | 2,64 (2,35, 2,97) | 7,0 | <0,0001 |
| Kategorije krvarenja definirane po PLATO | | | | |
| PLATO Velika | 3,5 | 2,57 | 1,4 | <0,0001 |

| | | | | |
|---------------------------|------|----------------------|-----|---------|
| | | (1,95, 3,37) | | |
| 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 manja | 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 znakovi krvarenja povezanog sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od ≥ 50 g/l ili, kad podaci o Hgb-u nisu dostupni, smanjenjem hematokrita (Hct) od 15 %.

Fatalna: krvarenje koje je izravno dovelo do smrti unutar 7 dana.

ICH: intrakranijalno krvarenje.

Ostala TIMI velika: veliko krvarenje TIMI koje nije fatalno ni ICH.

TIMI manja: klinički vidljivo uz smanjenje hemoglobina od 30 – 50 g/l.

TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost: koja zahtijevaju intervenciju ILI koja su dovela do hospitalizacije ILI koja zahtijevaju hitnu medicinsku procjenu.

PLATO Velika fatalna / opasna po život: fatalna krvarenja ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje ILI intraperikardijalno krvarenje sa srčanom tamponadom ILI s hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka / inotropne lijekove ili kirurški zahvat ILI klinički vidljivo sa smanjenjem hemoglobina od > 50 g/l ili transfuzijom ≥ 4 jedinice eritrocita.

Ostala PLATO velika: koja znatno onesposobljuju ILI klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina od 30 – 50 g/l ILI transfuzijom 2 – 3 jedinice eritrocita.

PLATO manja: potrebna je medicinska intervencija da bi se krvarenje zaustavilo ili izliječilo.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja bila su češća za tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno nego za samo acetilsalicilatnu kiselinu. Nije zamijećen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je za intrakranijalna krvarenja zamijećeno samo malo povećanje, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Bilo je nekoliko fatalnih događaja krvarenja tijekom studije, 11 (0,3%) za tikagrelor od 60 mg i 12 (0,3%) za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom. Opažen povećani rizik od TIMI velikih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg bio je primarno posljedica veće učestalosti Drugih TIMI velikih krvarenja, potaknutih događajima u probavnom organskom sustavu.

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika zamijećeni su i za kategorije TIMI velika ili manja te PLATO velika i PLATO velika ili manja (vidjeti tablicu 3). Prekid liječenja zbog krvarenja bio je češći za tikagrelor od 60 mg, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaža (klasificirana kao TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja za tikagrelor od 60 mg bio je dosljedan u višestrukim prethodno definiranim podskupinama (npr. po dobi, spolu, tjelesnoj težini, rasi, geografskoj regiji, istodobno prisutnim stanjima, istodobno primjenjivanim lijekovima i anamnezi) za događaje krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili manja te PLATO velika.

Intrakranijalno krvarenje:

Spontana intrakranijalna krvarenja prijavljena su sa sličnim stopama za tikagrelor od 60 mg i terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 13, 0,2% u obje terapijske skupine). Za traumatska i proceduralna intrakranijalna krvarenja pokazano je malo povećanje za tikagrelor od 60 mg (n = 15, 0,2%), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 10, 0,1%). Bilo je 6 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg i 5 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Incidencija intrakranijalnih krvarenja bila je niska u obje terapijske skupine, uzevši u obzir značajne komorbiditete i kardiovaskularne rizične faktore ispitivane populacije.

Dispneja

Dispneju, osjećaj nedostatka zraka, su prijavili bolesnici liječeni s tikagrelorom. U studiji PLATO,

štetni događaj dispneju (dispneja, dispneja u mirovanju, dispneja uslijed fizičkog napora, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja), sve zajedno, je prijavilo 13,8% bolesnika liječenih tikagrelorom i 7,8% bolesnika liječenih klopidogrelom. Kod 2,2% bolesnika koji su primali tikagrelor i kod 0,6% koji su primali klopidogrel ispitivači su smatrali da je dispneja uzročno povezana s terapijom u studiji PLATO, a nekoliko dispneja je bilo ozbiljno (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogrel), (vidjeti dio 4.4). Većina prijavljenih simptoma dispneje bila je blage do umjerene jačine i većina je prijavljena kao jedna epizoda rano nakon početka liječenja.

U usporedbi s klopidogrelom, bolesnici s astmom/KOPB-om liječeni tikagrelorom mogu imati povećani rizik od pojave dispneje koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor u odnosu na 0,53% klopidogrel) i ozbiljne dispneje (0,38% tikagrelor u odnosu na 0,00% s klopidogrelom). Sveukupno, ovaj je rizik bio veći nego kod ukupne populacije u studiji PLATO. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB (vidjeti dio 4.4).

Oko 30% epizoda je razriješeno unutar 7 dana. Studija PLATO je uključivala bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca, KOPB-om ili astmom; ovi bolesnici kao i stariji ispitanici su vjerojatnije prijavljivati dispneju. Za tikagrelor, 0,9% bolesnika je prestalo s uzimanjem ispitivane djelatne tvari zbog dispneje u usporedbi s 0,1% bolesnika koji su uzimali klopidogrel. Veća učestalost dispneje s tikagrelorom nije povezana s novim ili pogoršanim srčanom ili plućnom bolešću (vidjeti dio 4.4). Tikagrelor ne utječe na testove plućne funkcije.

U studiji PEGASUS, dispneja je prijavljena u 14,2% bolesnika koji su uzimali tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno i u 5,5% bolesnika koji su uzimali samo acetilsalicilatnu kiselinu. Kao i u studiji PLATO, najviše prijavljenih događaja dispneje bilo je blage do umjerene jačine (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji su prijavljivali dispneju češće su bili starije dobi i češće su na početku ispitivanja imali dispneju, KOPB ili astmu.

Pretrage

Povišenje razine uratne kiseline: u studiji PLATO, serumska razina uratne kiseline povećana je iznad normalne gornje granice u 22% bolesnika koji su primali tikagrelor u odnosu na 13% bolesnika koji su primali klopidogrel. Odgovarajuće vrijednosti 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 uratne kiseline u serumu povećana je za oko 15% s tikagrelorom u odnosu na oko 7,5% s klopidogrelom, a nakon prekida liječenja smanjena je na oko 7% za tikagrelor, ali smanjenje nije primijećeno za klopidogrel. U studiji PEGASUS, zapaženo je reverzibilno povećanje srednje serumske razine uratne kiseline od 6,3% odnosno 5,6% za tikagrelor od 90 mg odnosno 60 mg, u usporedbi sa smanjenjem od 1,5% u skupini koja je primala placebo. U studiji PLATO, učestalost uričnog artritisa bila je 0,2% za tikagrelor u odnosu na 0,1% za klopidogrel. Odgovarajuće vrijednosti 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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tikagrelor je dobro podnošljiv u jednokratnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost je bila ograničavajuća za dozu u ispitivanju povećavanja jednokratne doze. Druge klinički značajne nuspojave koje se mogu dogoditi pri predoziranju uključuju dispneju i ventrikularne pauze (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja mogu se pojaviti gore navedene nuspojave, pa treba razmisliti o praćenju EKG-

a.

Trenutno nema poznatog antidota koji može poništiti učinke tikagrelora i tikagrelor se ne može dijalizirati (vidjeti dio 5.2). Terapija u slučaju predoziranja treba slijediti standardnu lokalnu medicinsku praksu. Očekivani učinak prekomjerne doze tikagrelora produljeno je trajanje rizika od krvarenja povezano s inhibicijom trombocita. Malo je vjerojatno da će transfuzija trombocita biti od kliničke koristi u bolesnika s krvarenjem (vidjeti dio 4.4). Ako dođe do krvarenja treba poduzeti i odgovarajuće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: krv i krvotvorni organi; antitrombotici, inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin, ATK oznaka: B01AC24

Mehanizam djelovanja

Igzelym sadrži tikagrelor, koji pripada kemijskoj skupini ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP), peroralni je, direktno djelujući, selektivni antagonist P2Y₁₂ receptora koji se reverzibilno veže i sprječava ADP-om posredovanu, o P2Y₁₂ ovisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprječava vezanje ADP-a, ali kada je vezan na P2Y₁₂ receptore sprječava prijenos signala izazvan ADP-om. Budući da trombociti sudjeluju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotske bolesti, pokazalo se da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik za kardiovaskularne događaje kao što su smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Tikagrelor također podiže lokalne endogene razine adenzina inhibicijom uravnotežujućeg transportera nukleozida-1 (ENT-1).

Zabilježeno je da tikagrelor, kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pospešuje sljedeće adenzinom inducirane učinke: vazodilataciju (mjereno kao povećanje koronarnog protoka krvi kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom; glavobolja), inhibiciju funkcije trombocita (mjereno *in vitro* u ljudskoj punoj krvi) i dispneju. Međutim, veza između primijećenog porasta razine adenzina i kliničkih ishoda (npr. morbiditet-mortalitet) nije potpuno razjašnjena.

Farmakodinamički učinci

Nastup djelovanja

U bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija na acetilsalicilatnoj kiselini, tikagrelor pokazuje brz nastup farmakološkog učinka kako je pokazano srednjom vrijednošću inhibicije agregacije trombocita (engl. *Inhibition of Platelet Aggregation* - IPA) od oko 41% za tikagrelor 0,5 sati nakon 180 mg udarne doze, s maksimalnim IPA učinkom od 89% za 2 – 4 sata nakon uzimanja doze, koji je održan između 2 – 8 sati. 90% bolesnika imalo je konačnu razinu IPA >70% do 2 sata nakon uzimanja doze.

Prestanak djelovanja

Ako se planira ugradnja aortokoronarne prenosnice, povećan je rizik od krvarenja zbog tikagrelora u odnosu na klopidogetrel ako se prestane s uzimanjem u roku kraćem od 96 sati prije postupka.

Podaci o promjeni lijeka

Prebacivanje s klopidogetrela od 75 mg na tikagrelor od 90 mg dvaput dnevno rezultira apsolutnim povećanjem IPA od 26,4% i prebacivanje s tikagrelora na klopidogetrel rezultira apsolutnim smanjenjem IPA od 24,5%. Bolesnici se mogu prebaciti s klopidogetrela na tikagelor bez ikakvog prekidanja antitrombotičnog učinka (vidjeti dio 4.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički dokazi o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora dobiveni su iz dva klinička ispitivanja faze 3:

- Studija PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], usporedba tikagrelora i klopidogrela, oba primijenjena u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.
- Studija PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], usporedba kombinacije tikagrelora i acetilsalicilatne kiseline sa samostalnom terapijom acetilsalicilatnom kiselinom.

Studija PLATO (akutni koronarni sindromi)

U studiju PLATO uključeno je 18 624 bolesnika u roku od 24 sata od pojave simptoma nestabilne angine, infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), te su inicijalno bili zbrinuti medikamentozno, ili liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), ili CABG-om.

Klinička djelotvornost

Tikagrelor od 90 mg dvaput na dan, uz svakodnevno uzimanje acetilsalicilatne kiseline, pokazao je superiornost u odnosu na klopidogrel od 75 mg dnevno u sprječavanju složene mjere ishoda koja se sastojala od KV smrti, infarkta miokarda [IM], ili moždanog udara, što se najviše pokazalo kod KV smrti i IM. Bolesnici su primili 300 mg udarne doze klopidogrela (moguće i 600 mg ako su imali PCI) ili 180 mg tikagrelora.

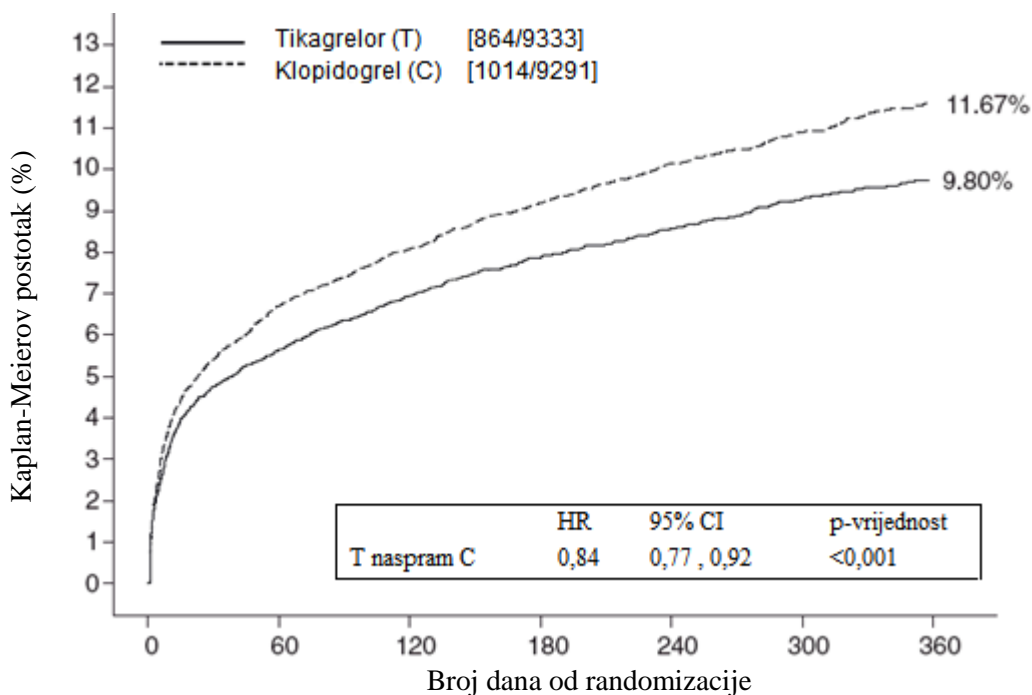
Rezultati su se rano pojavili (smanjenje apsolutnog rizika - *absolute risk reduction* [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika - *Relative Risk Reduction* [RRR] od 12% nakon 30 dana), s trajnim učinkom liječenja tijekom cijelog razdoblja od 12 mjeseci, rezultirajući smanjenjem apsolutnog rizika (ARR) od 1,9% godišnje i relativnog rizika (RRR) od 16%. Ovo ukazuje da je prikladno liječiti bolesnike tikagrelorom u dozi od 90 mg dvaput dnevno tijekom 12 mjeseci (vidjeti dio 4.2). Liječenje 54 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tikagrelorom umjesto klopidogrelom spriječit će 1 aterotrombotični događaj; liječenje 91 bolesnika spriječit će 1 KV smrt (pogledajte sliku 1 i tablicu 4).

Terapijski učinak tikagrelora nad klopidogrelom je konzistentan u mnogim podskupinama, uključujući tjelesnu težinu; spol; šećernu bolest, prolazne ishemijske napade ili ne-hemoragični moždani udar ili ponovnu vaskularizaciju u anamnezi; istodobnu terapiju uključujući heparine, inhibitore GpIIb/IIIa i inhibitore protonske pumpe (vidjeti dio 4.5); konačni indeks događaja po dijagnozi (STEMI, NSTEMI ili nestabilna angina); i smjer liječenja predviđen pri randomizaciji (invazivni ili medikamentozni).

Slabo signifikantna terapijska interakcija uočena je unutar zemljopisnih regija, gdje omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio* - HR) za primarnu mjeru ishoda studije ide u korist tikagrelora u cijelom svijetu, osim u Sjevernoj Americi, koja je predstavljala približno 10% ukupne populacije u studiji, gdje ide u korist klopidogrela (p-vrijednost interakcije = 0,045). Istraživačke analize ukazuju na moguću povezanost s dozama acetilsalicilatne kiseline na način da je primijećena smanjena djelotvornost tikagrelora sa povećanjem doze acetilsalicilatne kiseline. Kronične dnevne doze acetilsalicilatne kiseline uz tikagrelor trebale bi iznositi 75 - 150 mg (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Slika 1 prikazuje procjenu rizika za prvo pojavljivanje bilo kojeg događaja složene mjere ishoda djelotvornosti.

Slika 1 – Analiza primarne kliničke kompozitne mjere ishoda KV smrti, IM-a i moždanog udara (PLATO)



| N pod rizikom | | | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|
| T | 9333 | 8628 | 8460 | 8219 | 6743 | 5161 | 4147 |
| C | 9291 | 8521 | 8362 | 8124 | 6650 | 5096 | 4074 |

Tikagrelor je smanjio pojavljivanje primarne složene mjere ishoda u usporedbi s klopidoogrelom u obje populacije nestabilne angine/NSTEMI i STEMI (tablica 4). Prema tome, Igzelym od 90 mg dvaput dnevno primijenjen zajedno s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline može se primjenjivati u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, infarkt miokarda bez ST elevacije [NSTEMI] ili infarkt miokarda sa ST elevacijom [STEMI]); uključujući bolesnike koji su liječeni lijekovima kao i one koji su liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aortokoronarnom premostnicom (CABG).

Tablica 4 – Analiza primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti (PLATO)

| | Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno (% bolesnika s dogadajem) N = 9333 | Klopidoogrel 75 mg jedanput dnevno (% bolesnika s dogadajem) N = 9291 | ARR^a (%/god) | RRR^a (%) (95 % CI) | p-vrijednost |
|--|--|--|------------------------------------|--|---------------------|
| KV smrt, IM (osim tihog IM-a) ili moždani udar | 9,3 | 10,9 | 1,9 | 16 (8, 23) | 0,0003 |
| Predviđeni za invazivno liječenje | 8,5 | 10,0 | 1,7 | 16 (6, 25) | 0,0025 |
| Predviđeni za medikamentozno liječenje | 11,3 | 13,2 | 2,3 | 15 (0,3, 27) | 0,0444 ^d |
| Smrt zbog KV uzroka | 3,8 | 4,8 | 1,1 | 21 (9, 31) | 0,0013 |
| IM (osim tihog IM-a) ^b | 5,4 | 6,4 | 1,1 | 16 (5, 25) | 0,0045 |
| Moždani udar | 1,3 | 1,1 | -0,2 | -17 (-52, 9) | 0,2249 |

| | | | | | |
|---|------|------|-----|-------------|---------------------|
| Smrtnost od svih uzroka, IM (osim tihog IM-a) ili moždani udar | 9,7 | 11,5 | 2,1 | 16 (8, 23) | 0,0001 |
| KV smrt, ukupno IM, moždani udar, SRI, RI, TIA ili drugi ATE ^c | 13,8 | 15,7 | 2,1 | 12 (5, 19) | 0,0006 |
| Smrtnost od 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-omjer hazarda) x 100%. Negativni RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

^bisključuje tihi IM.

^cSRI = ozbiljna ponovljena ishemija; RI = ponovljena ishemija; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; ATE = arterijski trombotični događaj. Ukupni IM uključuje tihi (subklinički) IM, a za datum događaja uzima se datum otkrivanja događaja.

^dnominalna vrijednost značaja; svi drugi su formalno statistički značajni u prethodno definiranom hijerarhijskom testiranju.

Genetičko podispitivanje PLATO

Genotipizacija CYP2C19 i ABCB1 kod 10 285 bolesnika u studiji PLATO je dala povezanost genotipskih skupina s ishodima studije PLATO. Na superiornost tikagrelora nad klopidogetrelom u smanjenju velikih KV događaja genotip CYP2C19 i ABCB1 bolesnika nije značajno utjecao. Slično kao i u ukupnoj studiji PLATO, ukupno veliko krvarenje u studiji PLATO se nije razlikovalo između tikagrelora i klopidogetrela, bez obzira na genotip CYP2C19 i ABCB1. Ne-CABG veliko PLATO krvarenje je bilo povećano s tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom kod bolesnika koji imaju gubitak jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je slično klopidogetrelu kod bolesnika bez gubitka funkcionalnih alela.

Kombinacija djelotvornosti i sigurnosti primjene

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti primjene koji se odnose na kombinacije događaja (KV smrti, IM, moždanog udara ili PLATO definiranih „ukupnih velikih“ krvarenja) pokazuju da se prednosti u djelotvornosti tikagrelora u odnosu na klopidogetrel ne smanjuju zbog incidencije većih krvarenja (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) tijekom razdoblja od 12 mjeseci nakon ACS-a.

Klinička sigurnost

Podispitivanje Holter:

Kako bi proučili pojavljivanje ventrikularnih stanki i drugih aritmijskih epizoda tijekom studije PLATO, istraživači su izvršili promatranje Holterom na podskupini od skoro 3000 bolesnika od kojih je približno 2000 imalo očitavanja i u akutnoj fazi njihovog akutnog koronarnog sindroma i nakon jednog mjeseca. Primarna varijabla od interesa bila je pojava ventrikularnih stanki > 3 sekunde. Više bolesnika imalo je ventrikularne pauze s tikagrelorom (6,0%) nego s klopidogetrelom (3,5%) u akutnoj fazi; i 2,2% odnosno 1,6% nakon mjesec dana (vidjeti dio 4.4). Povećanje u ventrikularnim stankama u akutnoj fazi akutnog koronarnog sindroma bilo je izraženije kod bolesnika koji su primali tikagrelor s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) u anamnezi (9,2% u odnosu na 5,4% kod bolesnika bez anamneze KZS; za ispitanike s klopidogetrelom 4,0% u onih koji su imali anamnezu KZS u odnosu na 3,6% onih koji je nisu imali). Ova se neravnoteža nije pojavila u roku jednog mjeseca: 2,0% u odnosu na 2,1% za ispitanike s tikagrelorom sa i bez anamneze KZS; te 3,8% u odnosu na 1,4% za ispitanike s klopidogetrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s ovom neravnotežom (uključujući ugradnju elektrostimulatora) u ovoj populaciji bolesnika.

Studija PEGASUS (infarkta miokarda u anamnezi)

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uvjetovana, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, međunarodna, multicentrična studija s paralelnim skupinama koja je

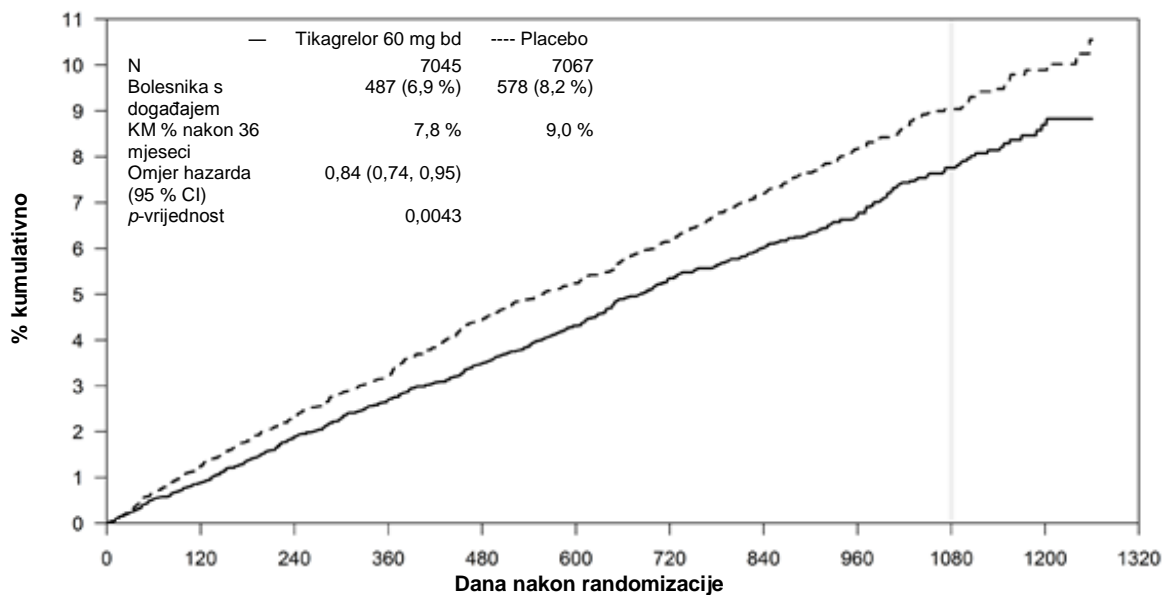
uključivala 21 162 bolesnika, za procjenu prevencije aterotrombotskih događaja s tikagrelorom primjenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dvaput dnevno ili 60 mg dvaput dnevno) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (75 – 150 mg), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi i dodatnim rizičnim faktorima za aterotrombozu.

Za sudjelovanje u studiji bili su podobni bolesnici u dobi od 50 ili više godina, s IM u anamnezi (1 do 3 godine prije randomizacije) te koji su imali najmanje jedan od sljedećih rizičnih čimbenika za aterotrombozu: dob ≥ 65 godina, diabetes mellitus kojeg je potrebno liječiti, drugi prethodni IM, dokaz bolesti koronarnih arterija koja zahvaća višestruke krvne žile ili kronično oštećenje funkcije bubrega koje nije u završnom stadiju.

Bolesnici nisu bili pogodni za sudjelovanje ako je postojala planirana primjena antagonista P2Y12 receptora, dipiridamola, cilostazola ili antikoagulantne terapije tijekom razdoblja ispitivanja; ako su imali poremećaj krvarenja ili povijest ishemijskog moždanog udara ili intrakranijalnog krvarenja, tumor središnjeg živčanog sustava ili abnormalnost intrakranijalnih krvnih žila; ako su imali krvarenje u probavnom sustavu unutar prethodnih 6 mjeseci ili veliki kirurški zahvat unutar prethodnih 30 dana.

Klinička djelotvornost

Slika 2 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, IM i moždanog udara (PEGASUS)



| N pod rizikom | | | | | | | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Ti 60 mg | 7045 | 6948 | 6857 | 6784 | 6711 | 6357 | 5904 | 4926 | 3698 | 2055 | 710 |
| Placebo | 7067 | 6950 | 6842 | 6761 | 6658 | 6315 | 5876 | 4899 | 3646 | 2028 | 714 |

Tablica 5 – Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (PEGASUS)

| Karakteristika | Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + ASA N = 7045 | | | Samo ASA N = 7067 | | p-vrijednost |
|--|--|-------|-------------------|-----------------------|-------|--------------|
| | Bolesnici s događajima | KM % | HR (95 % CI) | Bolesnici s događajem | KM % | |
| Primarna mjera ishoda | | | | | | |
| Kompozitni ishod KV smrt / IM / moždani udar | 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 |
| Sekundarna mjera ishoda | | | | | | |
| 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 % | - |

Omjeri hazarda i p-vrijednosti su izračunate odvojeno za tikagrelor naprema terapiji samo acetilsalicilatnom kiselinom iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

KM postotak izračunat nakon 36 mjeseci.

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

(s) označava statističku značajnost

CI = interval pouzdanosti; KV = kardiovaskularni; HR = omjer hazarda; KM = Kaplan-Meier; IM = infarkt miokarda; N = broj bolesnika.

Oba režima tikagrelora, 60 mg dvaput dnevno i 90 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom bili su superiorni u odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji aterotrombotskih događaja (kompozitni ishod: KV smrt, IM i moždani udar), uz dosljedan učinak liječenja tijekom cijelog perioda ispitivanja, rezultirajući sa 16% RRR i 1,27% ARR za tikagrelor 60 mg te 15% RRR i 1,19% ARR za tikagrelor 90 mg.

Iako su profili djelotvornosti za doze od 90 mg i 60 mg bili slični, postoje dokazi da se niža doza bolje podnosi i ima bolji sigurnosni profil s obzirom na rizik od krvarenja i dispneje. Stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja (KV smrt, IM i moždani udar) u bolesnika s IM u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskih događaja preporučuje samo primjena lijeka Igzelym od 60 mg dvaput dnevno u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

U odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom, tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno značajno je smanjio primarni kompozitni ishod KV smrti, IM i moždanog udara. Svaka od komponenti doprinijela je smanjenju primarnog kompozitnog ishoda (KV smrt 17% RRR, IM 16% RRR i moždani udar 25% RRR).

RRR za kompozitni krajnji ishod od 1. do 360. dana (17% RRR) te od 361. dana nadalje (16% RRR) bio je sličan. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Nije bilo dokaza o koristi (bez smanjenja primarnog kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, IM i moždanog udara, ali povećanje velikog krvarenja) kada se tikagrelor u dozi od 60 mg dvaput dnevno primjenjivao u klinički stabilnih bolesnika koji su imali IM prije >2 godine, ili više od godinu dana nakon prekida liječenja prethodnim inhibitorom ADP receptora (također vidjeti dio 4.2).

Klinička sigurnost

Stopa prekida liječenja tikagrelorom u dozi od 60 mg zbog krvarenja i dispneje bila je viša u bolesnika u dobi od >75 godina (42%) nego u mlađih bolesnika (raspon: 23 – 31%), uz razliku naprema placebo višu od 10% (42% naprema 29%) u bolesnika starijih od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III s paralelnim skupinama (HESTIA 3), 193 pedijatrijska bolesnika (u dobi od 2 do manje od 18 godina) s bolešću srpastih stanica randomizirana

su za primanje placeba ili tikagrelora u dozama od 15 mg do 45 mg dva puta dnevno, ovisno o tjelesnoj težini. Tikagrelor je doveo do medijana inhibicije trombocita od 35% prije primjene doze, odnosno 56% 2 sata nakon primjene doze u stanju dinamičke ravnoteže.

U usporedbi s placebom, nije bilo dobiti liječenja tikagrelorom na stopu vazookluzivnih kriza.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži tikagrelor u svim podskupinama pedijatrijske populacije s akutnim koronarnim sindromom ili infarktom miokarda u anamnezi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Apsorpcija tikagrelora je brza, s medijanom t_{max} od približno 1,5 sati. Stvaranje glavnog cirkulirajućeg metabolita AR-C124910XX (također aktivnog) iz tikagrelora odvija se brzo s medijanom t_{max} od približno 2,5 sati. Nakon peroralne primjene jednokratne doze tikagrelora od 90 mg na prazan želudac u zdravih ispitanika, C_{max} je 529 ng/ml, a AUC je 3451 ng*h/ml. Omjeri metabolita i polazne tvari su 0,28 za C_{max} i 0,42 za AUC. Farmakokinetika tikagrelora i AR-C124910XX u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi bila je uglavnom slična onoj u populaciji bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Temeljeno na analizi populacijske farmakokinetike u studiji PEGASUS, medijan tikagrelora C_{max} bio je 391 ng/ml, a AUC 3801 ng*h/ml u stanju ravnoteže za tikagrelor od 60 mg. Za tikagrelor od 90 mg, C_{max} je bio 627 ng/ml, a AUC 6255 ng*h/ml u stanju ravnoteže.

Srednja apsolutna bioraspoloživost tikagrelora procijenjena je na 36%. Unos obroka s visokim udjelom masti je rezultirao povećanjem AUC-a tikagrelora za 21% i smanjenjem C_{max} aktivnog metabolita za 22%, ali nije imao nikakav učinak na C_{max} tikagrelora ili AUC aktivnog metabolita. Za ove male promjene smatra se da imaju minimalni klinički značaj; stoga se tikagrelor može davati sa ili bez hrane. Tikagrelor, kao i aktivni metabolit, je supstrat P-glikoproteina.

Tikagrelor u obliku smrvljenih tableta promiješanih u vodi, primijenjenih kroz usta ili kroz nazogastričnu cijev u želudac, ima usporedivu bioraspoloživost cijelim tabletama s obzirom na AUC i C_{max} za tikagrelor i aktivni metabolit. Početna izloženost (0,5 i 1 sat nakon primjene doze) smrvljenih tikagrelor tableta promiješanih u vodi bila je viša u usporedbi sa cijelim tabletama, s općenito identičnim profilom koncentracije nakon toga (2 do 48 sati).

Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju dinamičke ravnoteže je 87,5 l. Tikagrelor i aktivni metabolit se opsežno vežu za proteine ljudske plazme (> 99,0%).

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i formiranje aktivnog metabolita, i njihove interakcije s drugim supstratima CYP3A variraju od aktivacije do inhibicije.

Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je također aktivan kada se procjenjuje in vitro vezanjem za P2Y₁₂ ADP-receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% od one dobivene za tikagrelor.

Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je putem jetrenog metabolizma. Kada se daje radioobilježeni tikagrelor, prosječna vrijednost izlučene radioaktivnosti je približno 84% (57,8% u fecesu i 26,5% u urinu). Količina izlučenog tikagrelora i aktivnog metabolita u urinu je za obje tvari manja od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najvjerojatnije izlučivanje preko žuči. Srednji $t_{1/2}$ je

bio približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za aktivni metabolit.

Posebne populacije

Starije osobe

Populacijskom farmakokinetičkom analizom primijećene su veće izloženosti tikagreloru (približno 25% za C_{\max} i AUC) i aktivnom metabolitu kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom starije dobi (≥ 75 godina) u odnosu na mlađe bolesnike. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnima (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni podaci kod djece s bolešću srpastih stanica (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U ispitivanju HESTIA 3, bolesnici u dobi od 2 do manje od 18 godina s tjelesnom težinom ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg i > 48 kg, primali su tikagrelor u obliku raspadljivih tableta za djecu jačine 15 mg u dozama od 15 mg, 30 mg i 45 mg dva puta dnevno. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, srednji AUC kretao se u rasponu od 1095 ng*h/mL do 1458 ng*h/mL, a srednji C_{\max} u rasponu od 143 ng/mL do 206 ng/mL u stanju dinamičke ravnoteže.

Spol

Veća je izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu uočena u žena nego u muškaraca. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost tikagreloru bila je približno 20% manja, a izloženost aktivnom metabolitu približno 17% veća kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi, AUC i C_{\max} tikagrelora u dozi od 90 mg primijenjenog u danu bez dijalize bili su 38% i 51% viši u usporedbi sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Slično povećanje izloženosti opaženo je kada se tikagrelor primijenio neposredno prije dijalize (49% i 61%), što pokazuje da se tikagrelor ne može dijalizirati. Izloženost aktivnom metabolitu povećana je u manjoj mjeri (AUC 13-14% i C_{\max} 17-36%). Učinak tikagrelora na inhibiciju agregacije trombocita (engl. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) bio je neovisan o dijalizi u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti i sličan kao u ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

C_{\max} i AUC za tikagrelor bili su 12% i 23% viši u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa odgovarajućim zdravim ispitanicima, međutim IPA učinak tikagrelora bio je sličan između dvije skupine. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije proučavan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te ne postoje podaci o farmakokinetici u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika koji su na početku studije imali umjereno ili teško povišenje za jednu ili više pretraga jetrene funkcije, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u prosjeku slične ili više od onih u bolesnika bez početnog povišenja. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Etnička pripadnost

Bolesnici azijskog podrijetla imaju 39% veću srednju bioraspoloživost u odnosu na bolesnike bijele rase. Bolesnici koji se smatraju crncima imaju 18% manju bioraspoloživost tikagrelora u usporedbi s bolesnicima bijele rase, u kliničkim farmakološkim ispitivanjima, izloženost (C_{\max} i AUC) tikagreloru kod ispitanika japanskog podrijetla bila je približno 40% (20% nakon prilagodbe tjelesne težine) viša u usporedbi s onom kod bijelaca. Izloženost u bolesnika koji se smatraju hispanskog ili latino podrijetla bila je slična onoj u bijelaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o tikagreloru i njegovom glavnom metabolitu ne ukazuju na neprihvatljiv rizik od nuspojave za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnog potencijala.

Gastrointestinalna iritacija je primijećena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 4.8).

Kod ženki štakora, tikagrelor je pri visokim dozama pokazao povećanu incidenciju tumora maternice (adenokarcinoma) i povećanu incidenciju adenoma jetre. Mehanizam za tumore maternice je vjerojatno hormonalna neravnoteža koja može dovesti do tumora u štakora. Mehanizam za adenome jetre je vjerojatno enzimski indukcija u jetri koja je specifična za glodavce. Stoga se nalazi karcinogenosti ne smatraju značajnima za ljude.

Kod štakora su manje razvojne anomalije uočene pri toksičnoj dozi za majku (granica sigurnosti primjene od 5,1). Kod zečeva je uočeno manje kašnjenje u sazrijevanju jetre i razvoju kostiju kod fetusa ženki tretiranih visokim dozama kod kojih nije uočena toksičnost za majku (granica sigurnosti primjene od 4,5).

Ispitivanja na štakorima i zečevima su pokazala reproduktivnu toksičnost, s blagim smanjenjem dobivanja na tjelesnoj težini majke i smanjenom neonatalnom vitalnošću i porođajnom težinom, i s odgođenim razvojem. Tikagrelor je uzrokovao nepravilne cikluse (uglavnom produljene) kod ženki štakora, ali nije utjecao na sveukupnu plodnost muških i ženskih štakora. Farmakokinetička ispitivanja s radioobilježenim tikagrelorom su pokazala su da se polazna tvar i njeni metaboliti izlučuju u mlijeku štakora (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
kukuruzni škrob
kukuruzni škrob, prethodno geliran
talk (E553b)
natrijev stearilfumarat

Igzelym 60 mg filmom obložene tablete

Ovojnica tablete

poli(vinilni) alkohol (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
glicerolkaprilokaprat
natrijev laurilsulfat
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Igzelym 90 mg filmom obložene tablete

Ovojnica tablete

poli(vinilni) alkohol (E1203)
talk (E553b)

titanijev dioksid (E171)
glicerolkaprilokaprat
natrijev laurilsulfat
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Igzelym 60 mg filmom obložene tablete

- Aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC kalendarski blister (sa simbolima sunca/mjeseca) u kutijama s 14 i 56 tableta
- Aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blister (sa simbolima sunca/mjeseca) u kutijama sa 60 tableta
- Višestruko pakiranje koje sadrži 168 tableta (3 pakiranja od 56) u aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC kalendarskim blisterima (sa simbolima sunca/mjeseca)
- Višestruko pakiranje koje sadrži 180 tableta (3 pakiranja od 60) u aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blisterima (sa simbolima sunca/mjeseca)
- Aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blister s jediničnom dozom, u kutijama s 14 x 1, 56 x 1 i 60 x 1 tabletom
- Višestruko pakiranje koje sadrži 168 x 1 tabletu (3 pakiranja od 56 x 1) u aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blisteru s jediničnom dozom
- Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s 30 tableta, zatvorene polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu

Igzelym 90 mg filmom obložene tablete

- Aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC kalendarski blister (sa simbolima sunca/mjeseca) u kutijama s 14 i 56 tableta
- Aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blister (sa simbolima sunca/mjeseca) u kutijama sa 60 tableta
- Višestruko pakiranje koje sadrži 168 tableta (3 pakiranja od 56) u aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC kalendarskim blisterima (sa simbolima sunca/mjeseca)
- Višestruko pakiranje koje sadrži 180 tableta (3 pakiranja od 60) u aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blisterima (sa simbolima sunca/mjeseca)
- Aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blister s jediničnom dozom, u kutijama s 14 x 1, 56 x 1, 60 x 1 i 100 x 1 tabletom
- Višestruko pakiranje koje sadrži 168 x 1 tabletu (3 pakiranja od 56 x 1) u aluminiy-OPA/Al/PVC ili aluminiy-PVC/PE/PVDC blisteru s jediničnom dozom
- Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s 30 tableta, zatvorene polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Igzelym 60 mg filmom obložene tablete: HR-H-832223866
Igzelym 90 mg filmom obložene tablete: HR-H-068420536

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. siječnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. srpnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. ožujka 2026.