

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tikagrelor Pharmascience 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tikagrelora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugle, bikonveksne, ružičaste tablete, s utisnutom oznakom „60“ s jedne strane, promjera 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tikagrelor Pharmascience, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASA), je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja kod odraslih bolesnika s:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici koji uzimaju Tikagrelor Pharmascience trebaju također svakodnevno uzimati acetilsalicilatnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 do 150 mg, osim ako nije kontraindicirana.

Akutni koronarni sindromi

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

Infarkt miokarda u anamnezi

Kad je kod bolesnika s anamnezom infarkta miokarda u razdoblju od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotskih događaja potrebno produljeno liječenje, preporučena doza je 60 mg lijeka Tikagrelor Pharmascience dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1). Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s visokim rizikom od aterotrombotskog događaja, liječenje se može započeti bez prekida liječenja kao nastavak terapije nakon početnog jednogodišnjeg liječenja lijekom Tikagrelor Pharmascience 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 produljenog liječenja.

Ako je potrebno prebacivanje, prva doza lijeka Tikagrelor Pharmascience 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 Tikagrelor Pharmascience 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 uporaba 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 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 peroralnu primjenu.

Tikagrelor Pharmascience se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu (tablete), tablete se mogu razmrviti u fini prašak i promiješati u pola čaše vode te odmah popiti. Čaša se treba isprati sa 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 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, u 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.

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko djelovanje tikagrelora u zdravih dobrovoljaca i malo je vjerojatno da će biti od kliničke koristi u bolesnika sa krvarenjem. Budući da istodobna primjena tikagrelora s dezmpresinom nije smanjila vrijeme krvarenja, malo je vjerojatno da je dezmpresin 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. Primjena tikagrelora može se nastaviti nakon što se uzrok krvarenja otkrije i stavi pod kontrolu.

Operativni zahvat

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 kirurškog zahvata (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 studiji 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 klopidogrelom. 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 kojima 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 opaženi 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 te 4% digoksin) (vidjeti dio 4.5).

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

Bradikardijski događaji i AV blokovi prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su uzimali tikagrelor (vidjeti odjeljak 4.8), prvenstveno u bolesnika s AKS-om, gdje su srčana ishemijska i konkomitantna lijekovi koji smanjuju srčanu frekvenciju ili utječu na srčanu provodljivost potencijalno uzročnici smetnji. Bolesnikovo kliničko stanje i konkomitantna primjena lijekova moraju se procijeniti kao mogući uzroci 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) mogu imati povećani apsolutni rizik od dispneje tijekom liječenja tikagrelorom. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB. Mehanizam nije razjašnjen. Ako bolesnik prijavi novu, produljenu ili pogoršanu dispneju, to treba u potpunosti istražiti i, ako je bolesnik ne podnosi, liječenje tikagrelorom treba prekinuti. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.8.

Centralna apneja u snu

U bolesnika liječenih tikagrelorom je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena centralna apneja u snu, uključujući Cheyne-Stokesovo disanje. Ako se posumnja na centralnu apneju u snu, treba razmotriti dodatnu 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. Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom preporučeno je da se bubrežna funkcija također 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 ne preporučuje se 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 (HIT), 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 opaženom 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) ne preporučuje se (vidjeti dio 5.1).

Prijevremeni prekid terapije

Prijevremeni prestanak uzimanja antitrombotične terapije, uključujući tikagrelor, 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 dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Učinci lijekova i drugih proizvoda na tikagrelor

Inhibitori CYP3A4

- *Jaki inhibitori CYP3A4* – istodobna primjena ketokonazola s tikagrelorom povećala je C_{max} i AUC tikagrelora za 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 povećala je C_{max} tikagrelora za 69% i AUC tikagrelora 2,7 puta i 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.
- Opaženo je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpa (3×200 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 bio je 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, stoga 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 pokazale su da istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom i acetilsalicilatnom kiselinom ili dezmpresinom nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku tikagrelora ili aktivnog metabolita, kao ni na ADP-induciranu agregaciju trombocita, u usporedbi sa samim tikagrelorom. Ako su klinički indicirani, lijekove koji mijenjaju hemostazu treba koristiti oprezno u kombinaciji s tikagrelorom.

Odgođena 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 također za druge opioide. Klinički značaj je nepoznat, ali podaci pokazuju potencijal smanjenja djelotvornosti tikagrelora u bolesnika koji su istodobno uzimali tikagrelor i morfin. Kod bolesnika sa ACS-om kod kojih se morfin ne može prekinuti i u kojih se brzi inhibitori P2Y₁₂ receptora smatraju nužnim može se razmotriti uporaba parenteralnih inhibitora P2Y₁₂ receptora.

Učinci tikagrelora na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira CYP3A4

- *Simvastatin* – istodobna primjena tikagrelora sa simvastatinom povećala je C_{max} simvastatina za 81% i AUC simvastatina za 56%, te je povećala C_{max} simvastatinske kiseline za 64% i 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 koristi. 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 ne preporučuje se.
- *Atorvastatin* – istodobna primjena atorvastatina i tikagrelora povećala je C_{max} atorvastatinske kiseline za 23% i AUC atorvastatinske kiseline za 36%. Slična su povećanja AUC-a i C_{max} opažena za sve metabolite atorvastatinske kiseline. Ova povećanja ne smatraju se 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 približno 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 kad se lijekovi uske terapijske širine koji ovise o P-gp-u, kao što je digoksin, daju istodobno s tikagrelorom.

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

Lijekovi koje metabolizira CYP2C9

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

Rosuvastatin

Tikagrelor može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze i rhabdomiolize.

Oralni kontraceptivi

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

Lijekovi za koje je poznato da potiču bradikardiju

Budući da su opažene 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 opaženi 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 te 4% digoksin).

Druge istodobne terapije

U kliničkim studijama tikagrelor se obično primjenjivao s acetilsalicilatnom kiselinom, inhibitorima protonske 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 opaženi 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 farmakodinamičkih 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, budući 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 kako 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 (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti hoće li se 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 rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil tikagrelora procijenjen je u dvije velike studije ishoda faze 3 (PLATO i PEGASUS) koja su uključivala 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 klopido-rel (7,4% prema 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 prema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom). Najčešće prijavljivane nuspojave kod bolesnika liječenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispneja (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

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

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (engl. *System organ class*, SOC). 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 ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Krvarenja tumora ^a	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Krvarenja povezana s poremećajima krvi ^b			Trombotična trombocitopenična purpura ^c
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost, uključujući angioedem ^c	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperuricemija ^d	Giht/Urični artritis		
Psihijatrijski poremećaji			Konfuzija	
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica, sinkopa, glavobolja	Intrakranijalno krvarenje ^m	
Poremećaji oka			Krvarenje oka ^e	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica	Krvarenje uha	
<i>Srčani poremećaji</i>				Bradiaritmija, AV blok ^c
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i	Dispneja	Krvarenja u dišnom sustavu ^f		

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
sredoprjsja				
Poremećaji probavnog sustava		Krvarenja u probavnom sustavu ^g , proljev, mučnina, dispepsija, konstipacija	Retroperitonealno krvarenje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Potkožno ili kožno krvarenje ^h , osip, pruritus		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mišićno krvarenje ^l	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Krvarenje u urinarnom traktu ^j		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Krvarenje u reproduktivnom sustavu ^k	
Pretrage		Povišen kreatinin u krvi ^d		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Krvarenje nakon zahvata, traumatsko krvarenje ^l		

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

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

^c Identificirano 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 prikazan je 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
Neproceduralna PLATO velika	3,1	2,3	0,0058
PLATO ukupna velika + manja	16,1	14,6	0,0084
Neproceduralna 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 fatalno; ili intrakranijalno; ili intraperikardijalno sa srčanom tamponadom; ili s hipovolemijom šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju.

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

Manja krvarenja: Zahtijevaju medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

Velika TIMI (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) krvarenja: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili intrakranijalnim krvarenjem.

Manja TIMI krvarenja: 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 studiji PLATO imalo je fatalna krvarenja: 20 (0,2%) s tikagrelorom i 23 (0,3%) s klopidogrelom (vidjeti dio 4.4).

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, zemljopisna regija, komorbiditeti, istodobna terapija i anamneza, uključujući prethodni moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku – ništa od navedenog nije moglo predvidjeti ukupno ili neproceduralno krvarenje u ispitivanju PLATO. Stoga nije izdvojena nijedna 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 ugradnji aortokoronarne prenosnice (CABG) imalo je PLATO veliko fatalno/krvarenje koje ugrožava život bez razlike između liječenih skupina. Do fatalnog krvarenja u ispitanika s CABG-om došlo je u po 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 klopidogrel 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 krvarenja povezana s postupcima, više krvarenja dogodilo se s tikagrelorom nego s klopidogrelom (tablica 2). Prekid liječenja zbog neproceduralnog krvarenja bio je češći za tikagrelor (2,9%) nego za klopidogrel (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 klopidogrel (n=14 krvarenja; 0,2%), od čega je 11 krvarenja sa tikagrelorom i jedno s klopidogrelom bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS

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

Tablica 3 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meireova 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 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
fatalna/opasna po život	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
ostala PLATO velika	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO velika ili 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, kada Hgb nije dostupan, smanjenjem hematokrita (Hct) od 15%.

Fatalna: Događaj krvarenja koji je izravno doveo do smrti unutar 7 dana.

ICH: Intrakranijalno krvarenje.

Ostala TIMI velika: Nefatalna, ne-ICH TIMI velika krvarenja.

TIMI manja: Klinički vidljiva, sa smanjenjem 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 sa hipovolemijom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju ILI klinički vidljivo sa smanjenjem hemoglobina od >50 g/l ili transfuzijom ≥ 4 jedinice eritrocita.

Ostala PLATO velika: Značajno onesposobljujuća ILI klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ILI transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita.

PLATO manja: Zahtijevaju medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja bila su češća za tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno nego za samo acetilsalicilatnu kiselinu. Nije opažen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je za intrakranijalna krvarenja opaženo 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 ostalih TIMI velikih krvarenja, potaknutih događajima u probavnom organskom sustavu.

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika opaženi 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, komorbiditetima, 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 smrtonosnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom 60 mg i 5 smrtonosnih 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 odnosno osjećaj nedostatka zraka prijavili su bolesnici liječeni sa tikagrelorom. U studiji PLATO, štetni događaj dispneju (dispneja, dispneja u mirovanju, dispneja uslijed fizičkog napora, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja) sveukupno je prijavilo 13,8% bolesnika liječenih tikagrelorom i 7,8% bolesnika liječenih klopidogetrelom. Kod 2,2% bolesnika koji su primali tikagrelor i kod 0,6% onih koji su primali klopidogetrel ispitivači su smatrali da je dispneja uzročno-posljedično povezana s terapijom u studiji PLATO, a nekoliko dispneja je bilo ozbiljno (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogetrel) (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 klopidogetrelom, 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% klopidogetrel) i ozbiljne dispneje (0,38% tikagrelor u odnosu na 0,00% s klopidogetrelom). Sveukupno je ovaj rizik bio veći nego u ukupnoj populaciji u studiji PLATO. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji u anamnezi imaju astmu i/ili KOPB (vidjeti dio 4.4).

Približno je 30% epizoda 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 prijavljivali dispneju. Za tikagrelor je 0,9% bolesnika prestalo s uzimanjem ispitivane djelatne tvari zbog dispneje u usporedbi s 0,1% bolesnika koji su uzimali klopidogetrel. Veća učestalost dispneje s tikagrelorom nije povezana s novom ili pogoršanom srčanom ili plućnom bolešću (vidjeti dio 4.4). Tikagrelor ne utječe na testove plućne funkcije.

U studiji PEGASUS, dispneja je prijavljena kod 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 klopidogetrel. 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 približno 15% s tikagrelorom u odnosu na približno 7,5% s klopidogetrelom, a nakon prekida liječenja smanjena je na približno 7% za tikagrelor, ali smanjenje nije opaženo za klopidogetrel. U studiji PEGASUS opaženo 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 klopidogetrel. Odgovarajuće vrijednosti za giht/urični artritis u studiji

PEGASUS bile su 1,6% i 1,5% odnosno 1,1% za tikagrelor od 90 mg i 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 se traži 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 bila je 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, stoga treba razmisliti o praćenju EKG-a.

Zasad nema poznatog antidota koji može poništiti učinke tikagrelora niti se tikagrelor može dijalizirati (vidjeti dio 5.2). Terapija u slučaju predoziranja treba slijediti standardnu lokalnu medicinsku praksu. Očekivani učinak prekomjerne doze tikagrelora je produljeno 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 druge odgovarajuće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin, ATK oznaka: B01AC24

Mehanizam djelovanja

Tikagrelor Pharmascience sadrži tikagrelor koji pripada kemijskoj skupini ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP). To je peroralni, 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 kad 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, pospješuje 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 opaženog 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 približno 41% za tikagrelor 0,5 sati nakon udarne doze od 180 mg, 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-a od 26,4%, a prebacivanje s tikagrelora na klopidogetrel rezultira apsolutnim smanjenjem IPA-a od 24,5%. Bolesnici se mogu prebaciti s klopidogetrela na tikagrelor bez ikakvog prekidanja antitrombotičnog učinka (vidjeti dio 4.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički dokazi o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora dobiveni su iz dvije kliničke studije faze 3:

- Studija PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes], usporedba tikagrelora i klopidogetrela, 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 Syndrom Patients], usporedba kombinacije tikagrelora i acetilsalicilatne kiseline 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 dnevno, uz svakodnevno uzimanje acetilsalicilatne kiseline, pokazao je superiornost u odnosu na klopidogetrel od 75 mg dnevno u sprječavanju složene mjere ishoda koja se sastojala od KV smrti, infarkta miokarda, ili moždanog udara, što se najviše pokazalo kod KV smrti i IM-a. Bolesnici su primili 300 mg udarne doze klopidogetrela (moguće i 600 mg ako su imali PCI) ili 180 mg tikagrelora.

Rezultati su se rano pojavili (smanjenje apsolutnog rizika – *Absolute Risk Reduction* [ARR] od 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 upućuje na to 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 klopidogetrelom spriječit će 1 aterotrombotični događaj; liječenje 91 bolesnika spriječit će 1 KV smrt (vidjeti sliku 1 i tablicu 4).

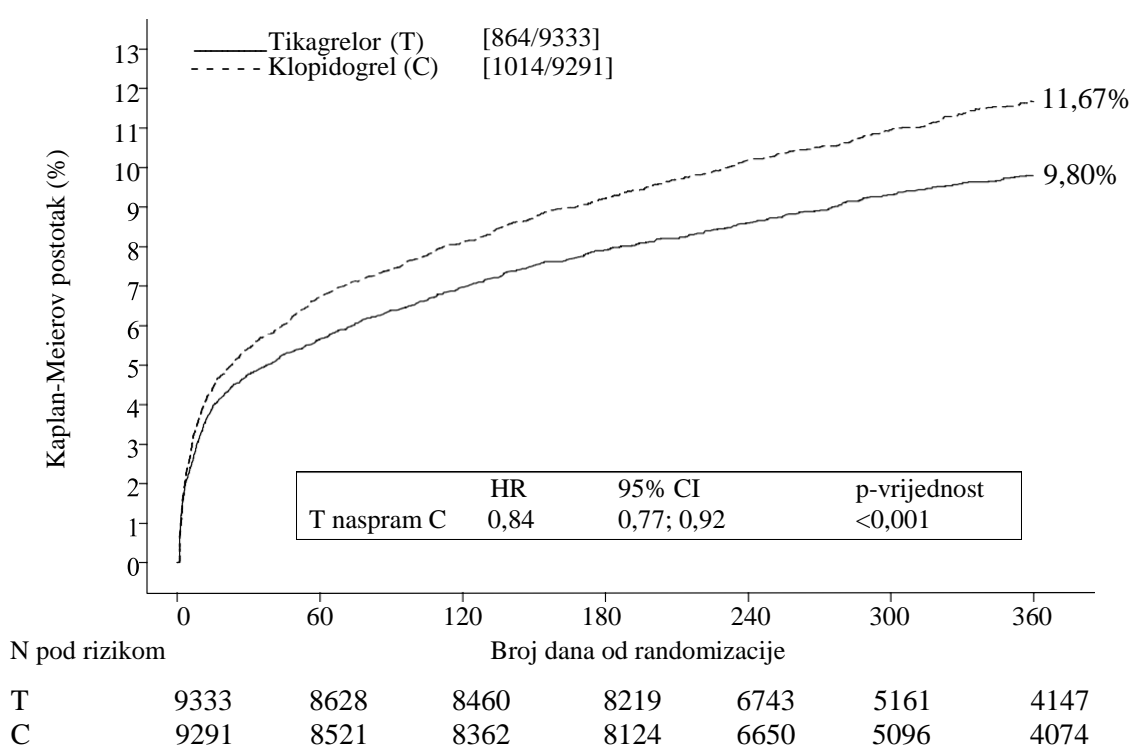
Terapijski učinak tikagrelora nad klopidogetrelom je konzistentan u mnogim podskupinama, uključujući tjelesnu težinu; spol; šećernu bolest, prolazne ishemijske napade ili nehemoragični moždani udar ili ponovnu vaskularizaciju u anamnezi; istodobnu terapiju uključujući heparine, inhibitore GpIIb/IIIa 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 značajna terapijska interakcija opažena 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 klopidogetrela (p-vrijednost interakcije = 0,045). Istraživačke analize ukazuju na moguću povezanost s dozama acetilsalicilatne kiseline na način da je opažena smanjena djelotvornost tikagrelora s povećanjem doze acetilsalicilatne kiseline. Kronične dnevne doze acetilsalicilatne kiseline uz

tikagrelor trebale bi iznositi 75-150 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

Slika 1 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PLATO)



Tikagrelor je smanjio pojavljivanje primarne složene mjere ishoda u usporedbi s klopidoogrelom u obje populacije nestabilne angine/NSTEMI i STEMI (tablica 4). Prema tome, tikagrelor 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 prenosnicom (CABG).

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

	Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9333	Klopidoogrel 75 mg jedanput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9291	ARR^a (%/god d)	RRR^a (%) (95% CI)	p-vrijednost

	Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9333	Klopidogrel 75 mg jedanput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9291	ARR^a (%/god d)	RRR^a (%) (95% CI)	p-vrijednost
KV smrt, IM (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Bolesnici predviđeni za invazivno liječenje	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Bolesnici predviđeni za medikamentozno liječenje	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (isklj. tihi IM) ^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
Ukupna smrtnost, IM (isklj. 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 drugih 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

^a ARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika = (1-omjer hazarda) × 100%. Negativni RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

^b isključuje tihi IM.

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

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

Genetička podstudija PLATO

Genotipizacija CYP2C19 i ABCB1 kod 10 285 bolesnika u studiji PLATO dala je povezanost genotipskih skupina s ishodima studije PLATO. Na superiornost tikagrelora nad klopidogrelom 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 nije se razlikovalo između tikagrelora i klopidogrela, bez obzira na genotip CYP2C19 i ABCB1. Ne-CABG veliko PLATO krvarenje bilo je povećano s tikagrelorom u usporedbi s klopidogrelom kod bolesnika koji imaju gubitak jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je slično klopidogrelu kod bolesnika bez gubitka funkcionalnih alela.

Kombinacija djelotvornosti i sigurnosti primjene

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti primjene koji se odnose na kombinacije događaja (KV smrt, IM, moždani udar ili PLATO definirana „ukupna velika“ krvarenja) pokazuju da se prednosti u djelotvornosti tikagrelora u odnosu na klopidogrel 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

Podstudija 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 klopidogrelom (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 klopidogrelom 4,0% kod onih koji su imali anamnezu KZS u odnosu na 3,6% onih koji je nisu imali). Ova se neravnoteža nije pojavila u roku od jednog mjeseca: 2,0% u odnosu na 2,1% za ispitanike sa tikagrelorom i bez anamneze KZS; te 3,8% u odnosu na 1,4% za ispitanike s klopidogrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s ovom neravnotežom (uključujući ugradnju elektrostimulatora) u ovoj populaciji bolesnika.

Studija PEGASUS (infarkt miokarda u anamnezi)

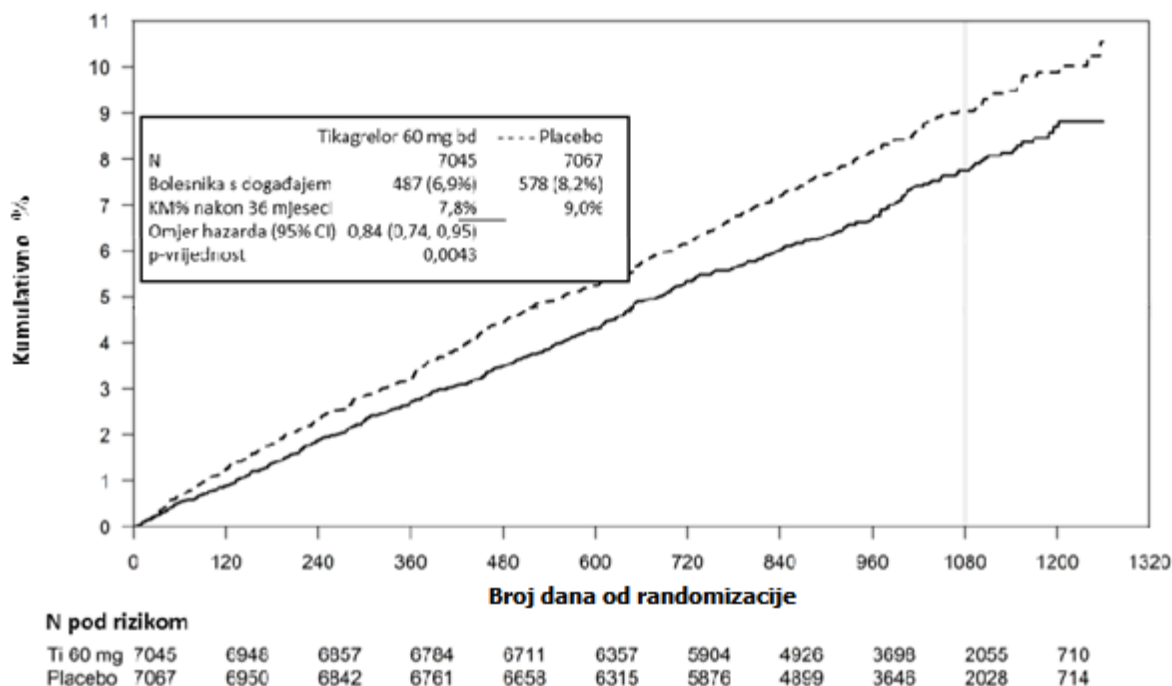
Studija PEGASUS TIMI-54 bila je događajima uvjetovana, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, međunarodna, multicentrična studija s paralelnim skupinama koja je uključivala 21 162 bolesnika za procjenu prevencije aterotrombotskih događaja s tikagrelorom primjenjivanim u 2 doze (ili 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-a i moždanog udara (PEGASUS)



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

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N=7045			Samo ASA N=7067		p-vrijednost
	Bolesnici s događajem	KM%	HR (95% CI)	Bolesnici s događajem	KM%	
Primarni ishod						
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
Sekundarni ishod						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalitet svih uzroka	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Omjeri hazarda i p-vrijednosti izračunati su odvojeno za tikagrelor prema 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 od 60 mg te 15% RRR i 1,19% ARR za tikagrelor od 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 tikagrelora 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 produljenog liječenja.

Nije bilo dokaza o koristi (bez smanjenja primarnog kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, IM-a 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 dobi >75 godina (42%) nego u mlađih bolesnika (raspon: 23-31%), uz razliku naprema placebo višu

od 10% (42% prema 29%) u bolesnika starijih od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji faze III s paralelnim skupinama (HESTIA 3), 193 pedijatrijska bolesnika (u dobi od 2 do manje od 18 godina) s bolešću srpastih stanica bilo je randomizirano za primanje placeba ili tikagrelora u dozama od 15 mg do 45 mg dvaput 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.

Nije zabilježen koristan učinak liječenja tikagrelorom na stopu vazookluzivnih kriza u usporedbi s placebom.

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) približno je proporcionalna dozi 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 infarktom miokarda. 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 rezultirao je 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 s hranom ili bez nje. 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 s 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 s 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 opsežno se 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 približno je 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 opažene 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 ne smatraju se 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 i tjelesne težine ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg odnosno > 48 kg primali su tikagrelor u obliku raspadljivih tableta za djecu jačine 15 mg, a u dozi od 15 mg, 30 mg odnosno 45 mg dvaput 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

Opažena je veća izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu u žena nego u muškaraca. Ove razlike ne smatraju se 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 funkcijom bubrega.

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 s 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 s 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 ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre pa ne postoje podaci o farmakokinetici u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod 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 nuspojava za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnog potencijala.

Gastrointestinalna iritacija opažena je 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 (adenokarcinomi) 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 enzimaska indukcija u jetri koja je specifična za glodavce. Stoga se nalazi karcinogenosti ne smatraju značajnima za ljude.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)
natrijev škroboglikolat
hipromeloza
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija s PVC-PVDC/Al prozirnim blisterima s 10, 14, 30, 56, 60, 100 ili 168 filmom obloženih tableta.

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

PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LIMITED
Lampousas 1
1095 Nicosia
Cipar

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

HR-H-899675847

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.

8.

2022.