

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Gartyz
90 mg
film tableta
tikagrelor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 90 mg tikagrelora.
Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti Odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Okrugle, bikonveksne film tablete žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek GARTYZ, primijenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASA), je indikovano za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata sa:

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Pacijenti koji uzimaju lijek GARTYZ treba takođe svakodnevno da uzimaju acetilsalicilnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 - 150 mg, osim ukoliko to nije kontraindиковano.

Akutni koronarni sindrom

Terapiju lijekom GARTYZ treba započeti inicijalnom udarnom, pojedinačnom dozom od 180 mg (dvije tablete od 90 mg), a zatim nastaviti dozom od 90 mg dva puta na dan.

Preporučuje se da terapija lijekom GARTYZ 90mg dva puta dnevno traje 12 mjeseci kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, osim ukoliko je prekid primjene lijeka GARTYZ klinički indikovano (vidjeti Odjeljak 5.1).

Infarkt miokarda u anamnezi

Kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi u periodu od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotskih događaja potrebno je produženo liječenje, preporučena doza je 60 mg lijeka GARTYZ dva puta dnevno (vidjeti Odjeljak 5.1). Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa visokim rizikom od aterotrombotskog događaja, liječenje se može započeti bez prekida kao nastavak terapije nakon prvobitnog jednogodišnjeg liječenja lijekom GARTYZ 90 mg ili drugim inhibitorima receptora adenozin-difosfata (ADP). Liječenje se takođe može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda ili unutar jedne godine nakon prekida prethodnog liječenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbjednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Ukoliko se vrši prebacivanje pacijenta sa druge antitrombotične terapije prva doza lijeka GARTYZ se mora primijeniti 24 sata nakon posljednje doze.

Propuštena doza

Privremene prekide terapije takođe treba izbjegavati. Pacijent koji propusti neku dozu lijeka GARTYZ treba da uzme samo jednu tabletu (svoju narednu dozu) u za to predviđeno vrijeme.

Posebne populacije

Populacija starije životne dobi

Prilagođavanje doze nije potrebno kod osoba starije životne dobi (vidjeti Odjeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti Odjeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost tikagrelora kod djece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Tikagrelor ne treba primjenjivati kod dece sa anemijom srpastih ćelija (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek GARTYZ se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1 (vidjeti Odjeljak 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Prethodno intrakranijalno krvarenje (vidjeti Odjeljak 4.8).
- Teško oštećenje jetre (vidjeti Odjeljke 4.2, 4.4 i 5.2).
- Istovremena primjena tikagrelora sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) je kontraindikovana, s obzirom na to da može da dovede do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (vidjeti Odjeljak 4.5).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Rizik od krvarenja

Upotrebu tikagrelora kod pacijenata sa poznatim rizikom od krvarenja treba procijeniti u odnosu na korist od prevencije aterotrombotskih događaja (vidjeti Odjeljke 4.8 i 5.1). Ukoliko je klinički indikovano, tikagrelor treba oprezno koristiti kod sljedećih grupa pacijenata:

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

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

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

Hirurška intervencija

Pacijentima treba savjetovati da obavijeste svoje ljekare i stomatologe ukoliko uzimaju tikagrelor prije nego što se zakaže bilo kakva hirurška intervencija i prije nego što uzmu bilo koji novi lijek.

Kod pacijenata u PLATO studiji koji su bili podvrgnuti koronarnom arterijskom bajpasu graftom (CABG, engl. *coronary artery bypass graft*), tikagrelor je doveo do više krvarenja nego klopido­grel kada je primjena lijeka prekinuta 1 dan prije hirurškog zahvata, ali je stopa velikih krvarenja bila slična u poređenju sa onom zabilježenom kod klopido­grela kada je terapija prekinuta dva ili više dana prije hirurškog zahvata (vidjeti Odjeljak 4.8). Ukoliko pacijent treba da se podvrgne elektivnom hirurškom zahvatu, a antiagregaciono dejstvo nije poželjno, primjenu tikagrelora treba prekinuti 5 dana prije operacije (vidjeti Odjeljak 5.1).

Pacijenti sa prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar mogu biti liječeni tikagrelorom najduže 12 mjeseci (studija PLATO).

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

Oštećenje funkcije jetre

Primjena tikagrelora je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti Odjeljke 4.2 i 4.3). Ograničeno je iskustvo sa primjenom tikagrelora kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre, stoga se savjetuje oprez kod ovih pacijenata (vidjeti Odjeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti kod kojih postoji rizik od bradikardijskih događaja

Praćenjem EKG-a (engl. *Holter ECG monitoring*) je zabilježena povećana učestalost uglavnom asimptomatskih ventrikularnih pauza, tokom primjene tikagrelora u odnosu na primjenu klopido­grela. Pacijenti sa povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. pacijenti bez pejsmejkera koji imaju sindrom bolesnog sinusa (*sick sinus*), AV blok drugog i trećeg stepena ili sinkope koje su u vezi sa bradikardijom) isključeni su iz glavnih studija u kojima su procjenjivani bezbjednost i efikasnost tikagrelora. Stoga, zbog ograničenog kliničkog iskustva, tikagrelor treba koristiti oprezno kod ovih pacijenata (vidjeti Odjeljak 5.1).

Osim toga, treba biti oprezan pri istovremenoj primjeni tikagrelora sa lijekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju. Međutim, u PLATO studiji nisu zabilježeni bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim reakcijama nakon istovremene primjene sa jednim ili više lijekova za koje se zna da izazivaju bradikardiju.

(npr. 96% beta-blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (vidjeti Odjeljak 4.5).

Tokom Holter podstudije u okviru PLATO studije, više pacijenata je imalo ventrikularne pauze ≥ 3 sekunde sa tikagrelorom nego sa klopido­grelom tokom akutne faze AKS. Povećanje ventrikularne pauze utvrđeno holterom pri primjeni tikagrelora bilo je veće kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (CHF, engl. *chronic heart failure*) nego kod opšte ispitivane populacije tokom akutne faze AKS, ali ne i poslije mjesec dana primjene tikagrelora ili u poređenju sa klopido­grelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući sinkopu ili ugradnju pejsmejkera) kod ove populacije pacijenata (vidjeti Odjeljak 5.1).

Bradikardije i AV blokovi su zabilježeni kod pacijenata na terapiji tikagrelorom tokom postmarketinškog praćenja (vidjeti odjeljak 4.8), uglavnom kod pacijenata sa AKS, gdje su srčana ishemija i istovremena primjena lijekova koji smanjuju srčanu frekvencu ili utiču na provodljivost srca bili potencijalno ometajući faktori. Pacijentovo kliničko stanje i istovremenu terapiju treba razmotriti kao potencijalne uzročnike prije korigovanja terapije.

Dispneja

Dispneja je zabilježena kod pacijenata liječenih tikagrelorom. Dispneja je obično blagog do umjerenog intenziteta i često se povlači bez potrebe za prekidom terapije. Kod pacijenata sa astmom/hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) može biti povećan apsolutni rizik od pojave dispneje pri primjeni tikagrelora. Tikagrelor treba koristiti oprezno kod pacijenata sa ranijom istorijom astme i/ili HOBP. Ovaj mehanizam još uvijek nije objašnjen. Ukoliko pacijent prijavi novonastalu, produženu ili pogoršanu dispneju to treba potpuno ispitati i ukoliko je pacijent ne podnosi, terapiju tikagrelorom treba prekinuti. Za više detalja vidjeti Odjeljak 4.8.

Centralna apneja u snu

Tokom postmarketinškog praćenja, kod pacijenata na terapiji tikagrelorom, zabilježena je centralna apneja u snu, uključujući *Cheyne-Stokes*-ovo disanje. Ukoliko se sumnja na centralnu apneju u snu, treba razmotriti dodatnu kliničku procjenu.

Povećanje koncentracije kreatinina

Tokom terapije tikagrelorom može doći do povišenja nivoa kreatinina. Ovaj mehanizam još uvijek nije objašnjen. Bubrežnu funkciju treba provjeriti u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) preporučuje se provjera bubrežne funkcije mjesec dana nakon početka terapije tikagrelorom, posvećujući posebnu pažnju pacijentima ≥ 75 godina, pacijentima sa umjerenim/teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i onima koji istovremeno dobijaju terapiju nekim antagonistom angiotenzinskih receptora (ARB, engl. *angiotensin receptor blocker*).

Povišenje koncentracije mokraćne kiseline

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

Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP)

Tokom primjene tikagrelora veoma rijetko je bila prijavljena trombotična trombocitopenijska purpura (TTP). Karakteriše se nastankom trombocitopenije i mikroangiopatske hemolitičke anemije koji mogu biti praćeni neurološkim nalazom, renalnom disfunkcijom ili groznicom. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući plazmaferezu.

Interferencija sa testovima funkcije trombocita za dijagnozu heparinom uzrokovane trombocitopenije (engl. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT)

Kod HIPA testa koji se koristi za dijagnozu HIT, antitrombocitni faktor 4/antitijela na heparin u pacijentovom serumu aktiviraju trombocite zdravih donora u prisustvu heparina.

Kod pacijenata koji su primali tikagrelor prijavljeni su lažno negativni rezultati testova funkcije trombocita koji se koriste za HIT (što ne mora biti ograničeno samo na HIPA test). Ovo je povezano sa inhibicijom P2Y₁₂ receptora na trombocitima zdravih donora koju izaziva tikagrelor iz pacijentovog seruma/plazme. Za interpretaciju rezultata testova funkcije trombocita za HIT neophodna je informacija o tome da li pacijent koristi tikagrelor.

Kod pacijenata kod kojih se razvije HIT neophodna je procjena koristi i rizika od nastavka terapije tikagrelorom, imajući u vidu protrombotičko stanje u okviru HIT i povećan rizik od krvarenja usljed istovremene primjene tikagrelora i antikoagulanasa.

Ostalo

Na osnovu odnosa zabilježenog u studiji PLATO između doze održavanja ASA i relativne efikasnosti tikagrelora u poređenju sa klopogrelom, istovremena primjena tikagrelora i visoke doze održavanja ASA (>300 mg) se ne preporučuje (vidjeti Odjeljak 5.1).

Prijevreteni prekid terapije

Prijevreteni prekid antitrombocitne terapije, uključujući i lijek GARTYZ, može dovesti do povećanog rizika od nastanka kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždane smrti zbog postojeće bolesti. Stoga prijevreteni prekid terapije treba izbjegavati.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Uticaj drugih lijekova na tikagrelor

Inhibitori CYP3A4

- Snažni inhibitori CYP3A4 - Istovremena primjena ketokonazola i tikagrelora povećala je C_{max} i PIK tikagrelora za 2,4 puta odnosno 7,3 puta. C_{max} i PIK aktivnog metabolita su bili smanjeni za 89%, odnosno 56%. Može se očekivati da drugi snažni inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) imaju slično dejstvo, pa je njihova istovremena upotreba sa tikagrelorom kontraindikovana (vidjeti Odjeljak 4.3).
- Umjereni inhibitori CYP3A4 - Istovremena primjena diltiazema sa tikagrelorom povećala je C_{max} tikagrelora za 69% i PIK za 2,7 puta, a smanjila je C_{max} aktivnog metabolita za 38%, dok je PIK bila nepromijenjena. Tikagrelor nije imao nikakav uticaj na koncentracije diltiazema u plazmi. Može se očekivati da drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) imaju slično dejstvo i da se isto tako mogu istovremeno davati sa tikagrelorom.
- Primijećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpfruta (3x200 ml). Ne očekuje se da je ovo povećanje izloženosti klinički značajno za većinu pacijenata.

Induktori CYP3A

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

Ciklosporin (P-gp i CYP3A inhibitor)

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

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primjeni tikagrelora s ostalim lijekovima koji su takođe snažni inhibitori P-glikoproteina i umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i hinidin) koji takođe mogu da povećaju izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lijekova ne može izbjeći, potreban je oprez prilikom njihove istovremene primjene.

Drugi lijekovi

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

Kod pacijenata sa AKS liječenih morfinom zapažena je odložena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y12 uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite (smanjena izloženost tikagreloru za 35%). Ova interakcija može biti posljedica smanjenog gastrointestinalnog motiliteta i možda se odnosi i na druge opioide. Klinički značaj je nepoznat ali može da ukaže na mogućnost smanjene efikasnosti tikagrelora kod pacijenata koji istovremeno primaju i morfin. Kod pacijenata sa AKS kod kojih je neizostavna primjena morfina, a brzo dejstvo P2Y12 inhibitora od presudnog značaja, može se razmotriti primjena parenteralnih oblika P2Y12 inhibitora.

Uticaj tikagrelora na druge lijekove

Lijekovi koje metaboliše CYP3A4

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

- Atorvastatin - Istovremena primjena atorvastatina i tikagrelora povećala je C_{max} atorvastatinske kiseline za 23% i PIK za 36%. Slična povećanja PIK i C_{max} su zabilježena kod svih metabolita atorvastatinske kiseline. Ova povećanja se ne smatraju klinički značajnim.
- Sličan uticaj na druge statine koji se metabolišu putem CYP3A4 se ne može isključiti. Pacijenti iz PLATO studije koji su dobijali tikagrelor uzimali su različite statine, bez zabrinutosti da je to moglo da utiče na bezbjednost statina kod 93% kohorte PLATO studije koja je uzimala ove lijekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Istovremena primjena tikagrelora i supstrata CYP3A4 sa uskom terapijskom širinom (tj. cisaprida ili ergot alkaloida) se ne preporučuje, obzirom na to da tikagrelor može da poveća izloženost ovim lijekovima.

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

Istovremena primjena tikagrelora povećala je C_{max} digoksina za 75%, a PIK za 28%. Srednje vrijednosti koncentracija digoksina neposredno pred primjenu sljedeće doze su se povećale za oko 30% pri istovremenoj primjeni tikagrelora, sa individualnim maksimalnim povećanjima do 2 puta. U prisustvu digoksina nije bilo uticaja na C_{max} i PIK tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje prilikom primjene P-gp zavisnih lijekova uske terapijske širine, kao što su digoksin ili ciklosporin, istovremeno sa tikagrelorom.

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

Lijekovi koji se metabolišu putem CYP2C9

Istovremena primjena tikagrelora sa tolbutamidom nije dovela do promjene koncentracije ovih lijekova u plazmi, što ukazuje da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 i da vjerovatno ne može da promijeni metabolizam lijekova kao što su varfarin i tolbutamid koji je posredovan sa CYP2C9.

Rosuvastatin

Tikagrelor može uticati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima istovremena primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela je do smanjenja funkcije bubrega, povećane koncentracije kreatin fosfokinaze i rhabdomiolize.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primjena tikagrelora sa levonorgestrelom i etinilestradiolom povećala je izloženost etinilestradiolu za približno 20%, ali nije dovela do promjene farmakokinetike levonorgestrela. Ne očekuje se bilo kakav klinički značajan uticaj na efikasnost oralnih kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol primjenjuju istovremeno sa tikagrelorom.

Lijekovi za koje se zna da izazivaju bradikardiju

Zbog primijećenih uglavnom asimptomatskih ventrikularnih pauza i bradikardije, treba biti oprezan kada se tikagrelor primjenjuje istovremeno sa lijekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju (vidjeti Odjeljak 4.4).

Međutim, u PLATO studiji nisu zabilježeni bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim reakcijama nakon istovremene primjene jednog ili više lijekova za koje se zna da izazivaju bradikardiju (npr. 96% beta-blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

Druge istovremene terapije

U kliničkim studijama, tikagrelor je istovremeno primjenjivan sa ASA, inhibitorima protonske pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatorima receptora angiotenzina po potrebi, u zavisnosti od istovremeno prisutnih stanja, dugotrajno kao i heparinom, niskomolekularnim heparinom i intravenskim inhibitorima GpIIb/IIIa tokom kraćih perioda (vidjeti Odjeljak 5.1). Nisu zabilježeni bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim interakcijama sa ovim lijekovima.

Istovremena primjena tikagrelora sa heparinom, enoksaparinom ili dezmpresinom nije imala nikakav uticaj na aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT), aktivirano vrijeme koagulacije (ACT) ili određivanje faktora Xa. Međutim, zbog potencijalnih farmakodinamskih interakcija, treba biti oprezan pri istovremenoj primjeni tikagrelora i lijekova za koje se zna da mijenjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih kožnih krvarenja pri primjeni lijekova iz grupe selektivni inhibitori preuzimanja serotoninina, SSRI (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), savjetuje se oprez kada se SSRI primjenjuju sa tikagrelorom, s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

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

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

4.8. Nuspojave

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednosni profil tikagrelora procjenjivan je u dvije studije 3. faze (PLATO i PEGASUS) na više od 39.000 pacijenata (vidjeti Odjeljak 5.1).

U studiji PLATO, incidenca prekida liječenja zbog neželjenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali klopogrel (7,4% naprema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidenca prekida liječenja zbog neželjenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego kod onih koji su primali samo acetilsalicilnu kiselinu (16,1% za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom prema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom). Najčešće bilježene neželjene reakcije kod pacijenata liječenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispneja (vidjeti Odjeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti i MedRA klasi sistema organa (SOC, engl. *System organ class*). Učestalost neželjenih reakcija je klasifikovana na sljedeći način: *često* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *povremeno* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *rijetko* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *veoma rijetko* ($< 1/10.000$), *nepoznata učestalost* (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

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

Klasifikacija sistema organa	Veoma Česte	Česte	Povremene	Nepoznate
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i			Krvarenja tumora ^a	

<i>polipe)</i>				
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Krvarenja povezana s poremećajima krvi ^b			Trombotična trombocitopenijska purpura ^c
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Preosjetljivost, uključujući angioedem ^c	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Hiperurikemija ^d	Giht / Urični artritis		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Konfuzija	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja	Intrakranijalno krvarenje ^m	
<i>Poremećaji oka</i>			Krvarenje oka ^e	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Vrtoglavica	Krvarenje iz uha	
<i>Kardiološki poremećaji</i>				Bradiaritmija, AV blok ^c
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Hipotenzija		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Dispneja	Krvarenja u respiratornom sistemu ^f		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Gastrointestinalno krvarenje ^g , dijareja, mučnina, dispepsija, konstipacija	Retroperitonealna hemoragija	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Potkožno ili dermalno krvarenje ^h , osip, pruritus		
<i>Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva</i>			Mišićna krvarenja ⁱ	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Krvarenje u urinarnom traktu ^j		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Krvarenja u reproduktivnom sistemu ^k	
<i>Ispitivanja</i>		Povišen nivo kreatinina u krvi ^d		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka</i>		Postproceduralno krvarenje, traumatska krvarenja ^l		

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

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

^c Identifikovano nakon stavljanja lijeka u promet

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

^e npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

^f npr. epistaksa, hemoptizija

^g npr. gingivalno krvarenje, rektalno krvarenje, krvarenje ulkusa želuca

^h npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

ⁱ npr. hemartroza, krvarenje u mišić

^j npr. hematurija, hemoragijski cistitis

^k npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopauzalno krvarenje

^l npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

^m npr. spontano, traumatsko ili intrakranijalno krvarenje povezano sa intervencijom

Opis odabranih neželjenih reakcija

Krvarenje

Zaključci o krvarenju iz studije PLATO

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

Tabela 2 - Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Majerova procjena nakon 12 mjeseci (PLATO)

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

Definicije kategorije krvarenja:

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

Velika ostala krvarenja: Klinički očigledna sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposobljavajuća.

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

TIMI (engl. Thrombolysis in Myocardial Infarction) Veliko krvarenje: Klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili intrakranijalnom hemoragijom.

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

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

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

Na osnovu starosti, pola, tjelesne mase, rase, geografske oblasti, istovremenih stanja, istovremene terapije i medicinske istorije, uključujući i prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, nisu mogla

da se predvide ukupna ili neproceduralna velika krvarenja u PLATO studiji. Tako nijedna grupa nije identifikovana kao posebno rizična za bilo koju podgrupu krvarenja.

Krvarenje vezano za CABG:

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

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

Tikagrelor i klopidogetrel se nisu razlikovali po PLATO-definisanim velikim fatalnim/po život opasnim krvarenjima koja nisu bila u vezi sa CABG, ali PLATO-definisana ukupna velika, TIMI velika i TIMI velika + mala krvarenja su bila češća sa tikagrelorom. Slično tome, pošto su eliminisana sva krvarenja koja su bila u vezi sa procedurom, veći broj krvarenja se javio kod grupe koja je dobijala tikagrelor nego kod grupe koja je dobijala klopidogetrel (Tabela 2).

Prekid terapije zbog krvarenja koje nije bilo u vezi sa procedurom bio je češći kod grupe koja je dobijala tikagrelor (2,9%) nego kod grupe koja je dobijala klopidogetrel (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakranijalno krvarenje:

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

Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS

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

Tabela 3 - Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Majerova procjena nakon 36 mjeseci (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilna kiselina N = 6958		Samo acetilsalicilna kiselina N = 6996	
Sigurnosni ishodi	KM%	Hazard ratio (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
Intrakranijalna (ICH)	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Ostala TIMI velika	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI velika ili mala	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI velika ili mala ili koja zahtijevaju medicinsku pažnju	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001

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

Definicije kategorija krvarenja:

TIMI velika: Fatalno krvarenje, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI klinički jasni znaci krvarenja povezanog sa snižavanjem hemoglobina (Hgb) od ≥ 50 g/l, ili, kada Hgb nije dostupan, snižavanjem hematokrita (Hct) od 15%.

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

ICH: Intrakranijalno krvarenje

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

TIMI mala: Klinički vidljiva, sa snižavanjem hemoglobina od 30-50 g/l.

TIMI koja zahtijevaju medicinsku pažnju: 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 hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog pritiska ili operaciju, ILI klinički vidljivo sa snižavanjem hemoglobina od >50 g/l ili transfuzijom ≥ 4 jedinice eritrocita.

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

PLATO mala: Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja su bila češća kod tikagrelora od 60 mg dvaput dnevno, nego kod primjene samo acetilsalicilne kiseline. Nije primijećen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je kod intrakranijalnih krvarenja primijećeno samo malo povećanje, u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom. Bilo je nekoliko fatalnih događaja krvarenja tokom studije, 11 (0,3%) kod terapije tikagrelorom od 60 mg i 12 (0,3%) kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom. Primijećeni povećani rizik od TIMI velikih krvarenja kod terapije tikagrelorom od 60 mg bio je primarno posljedica veće učestalosti drugih TIMI velikih krvarenja, nastalih kao posljedica događaja u gastrointestinalnom sistemu.

Povećana krvarenja slična kategoriji TIMI velika krvarenja, primijećena su i za kategorije TIMI velika ili mala krvarenja i PLATO velika i PLATO velika ili manja krvarenja (vidjeti Tabelu 3). Prekid liječenja zbog krvarenja bio je češći kod terapije tikagrelorom od 60 mg, u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaga (klasifikovana kao TIMI krvarenja koja zahtijevaju medicinski nadzor), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja kod terapije tikagrelorom od 60 mg bio je isti u većem broju prethodno definisanih podgrupa (npr. po starosti, polu, tjelesnoj masi, rasi, geografskoj regiji, po prisutnim stanjima i primjenjivanim lijekovima i po anamnezi) za krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili mala i PLATO velika krvarenja.

Intrakranijalno krvarenje:

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

Zabilježeno je 6 fatalnih intrakranijalnih krvarenja kod terapije tikagrelorom od 60 mg i 5 fatalnih intrakranijalnih krvarenja kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom. Učestalost intrakranijalnih

krvarenja bila je niska u obe terapijske grupe, uzevši u obzir značajne faktore komorbiditeta i kardiovaskularne faktore rizika ispitivane populacije.

Dispneja:

Dispneja, osjećaj nedostatka daha, je zabilježena kod pacijenata liječenih tikagrelorom. U PLATO studiji, neželjeni događaji u vidu dispneje (dispneja, dispneja pri mirovanju, dispneja pri fizičkom naporu, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja) kombinovano, su zabilježeni kod 13,8% pacijenata liječenih tikagrelorom i kod 7,8% pacijenata liječenih klopidogetrelom. Kod 2,2% pacijenata koji su uzimali tikagrelor i kod 0,6% koji si uzimali klopidogetrel istraživači su smatrali da je dispneja uzročno povezana sa terapijom u PLATO studiji, a kod malog broja pacijenata ona je bila ozbiljna (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogetrel) (vidjeti Odjeljak 4.4). Većina zabilježenih simptoma dispneje je bila blagog do umjerenog intenziteta i u većini slučajeva je zabilježena kao pojedinačna epizoda ubrzo nakon započinjanja terapije.

U poređenju sa pacijentima liječenim klopidogetrelom, pacijenti sa astmom/HOBP liječeni tikagrelorom mogu da imaju povećan rizik od javljanja dispneje koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor prema 0,53% klopidogetrel) i ozbiljne dispneje (0,38% tikagrelor prema 0,00% klopidogetrel). U apsolutnim vrijednostima, ovaj rizik je bio veći nego kod ukupne PLATO populacije. Tikagrelor treba oprezno koristiti kod pacijenata sa prethodnom istorijom astme i/ili HOBP (vidjeti Odjeljak 4.4).

Oko 30% epizoda je riješeno u roku od 7 dana. PLATO studija je uključivala pacijente sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili astmom na početku studije; kod ovih pacijenata, kao i kod pacijenata starije životne dobi postojala je veća vjerovatnoća za javljanje dispneje. Što se tiče grupe koja je dobijala tikagrelor, kod 0,9% pacijenata je prekinuta primjena ovog lijeka zbog dispneje u odnosu na 0,1% pacijenata koji su dobijali klopidogetrel. Veća incidenca dispneje pri primjeni tikagrelora nije bila udružena sa novim ili pogoršanim bolestima srca ili pluća (vidjeti Odjeljak 4.4). Tikagrelor ne utiče na rezultate testa funkcije pluća.

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

Ispitivanja

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili putem elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

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

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

Trenutno nije poznat antidot koji bi poništio dejstva tikagrelora, a ne očekuje se da tikagrelor može da se eliminiše dijalizom (vidjeti Odjeljak 4.4). Pri liječenju predoziranja se treba pridržavati lokalne standardne medicinske prakse. Očekivano dejstvo prekomjerne doze tikagrelora je rizik od produženog krvarenja povezan sa inhibicijom trombocita. Malo je vjerovatno da će transfuzija trombocita biti od koristi kod pacijenata sa krvarenjem (vidjeti odjeljak 4.4). Ukoliko dođe do krvarenja treba primijeniti druge odgovarajuće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

Anatomsko-terapijska klasifikacija („ATK“): B01AC24

Mehanizam dejstva

Lijek GARTYZ sadrži tikagrelor koji pripada hemijskoj grupi ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP) i on je oralni, direktno djelujući, selektivni i reverzibilni antagonist receptora P2Y₁₂ koji sprečava adenosin-difosfat (ADP) posredovanu P2Y₁₂ zavisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprječava vezivanje ADP, već kada se veže sa P2Y₁₂ receptorom sprječava ADP indukovano prenošenje signala. Pošto trombociti učestvuju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotskih bolesti, pokazano je da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja kao što su smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Tikagrelor, takođe povećava lokalni endogeni nivo adenoza inhibicijom ekvibrativnog nukleozidnog transportera-1 (ENT-1).

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

Farmakodinamska dejstva

Početak dejstva

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

Prestanak dejstva

Ukoliko se planira CABG postupak, rizik od krvarenja je kod tikagrelora povećan u odnosu na klopido­grel kada se primjena lijeka prekine manje od 96 sati prije procedure.

Podaci o prelasku sa jednog na drugi lijek

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

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

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

Studija PLATO (akutni koronarni sindromi)

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

Klinička efikasnost

Nakon prethodne svakodnevne primjene ASA, tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta na dan se pokazao superiornim u odnosu na klopido­grel koji je primjenjivan u dozi od 75 mg na dan u prevenciji kombinovanog ishoda kardiovaskularne [KV] smrti, infarkta miokarda [IM] ili moždanog udara, sa razlikama koje su u vezi sa kardiovaskularnom smrću i infarktom miokarda. Pacijenti su dobili udarnu dozu klopido­grela od 300 mg (moguće i 600 mg ukoliko su podvrgnuti PCI) ili 180 mg tikagrelora.

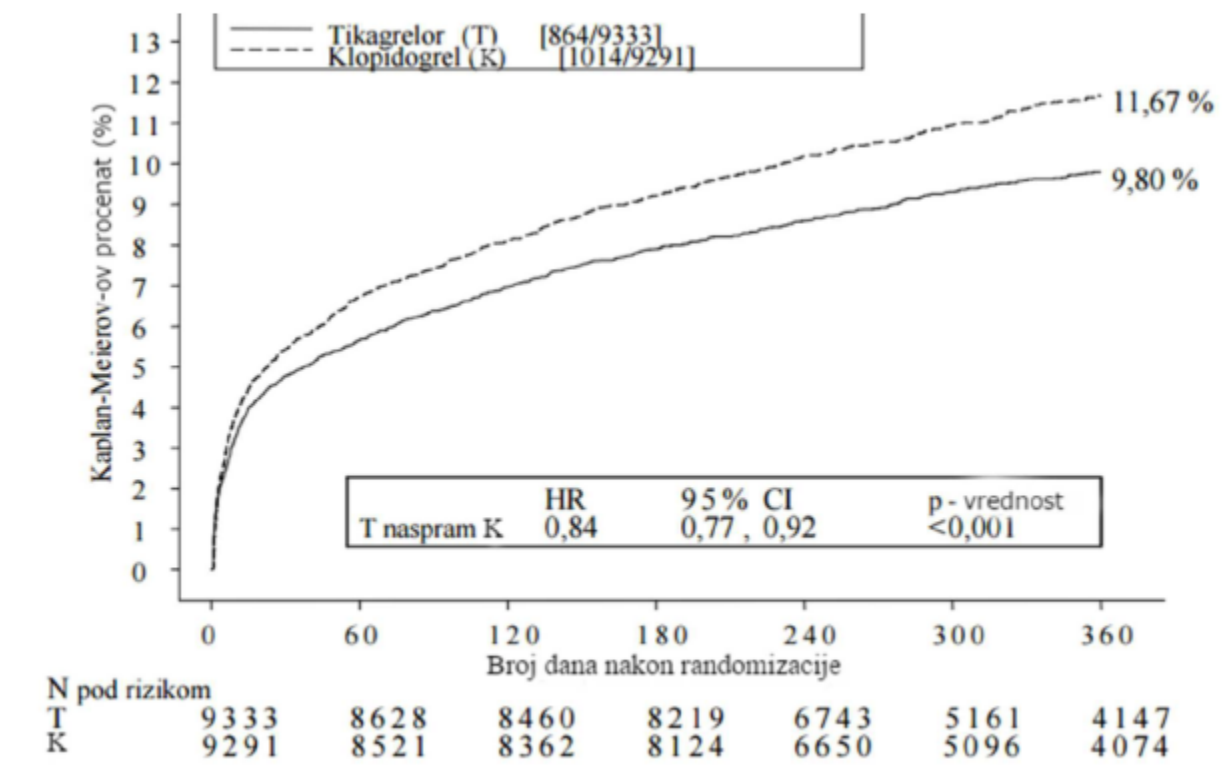
Rezultat se pojavio rano (smanjenje apsolutnog rizika - *absolute risk reduction* [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika- *Relative Risk Reduction* [RRR] od 12% poslije 30 dana), sa konstantnim terapijskim efektom tokom cjelokupnog perioda od 12 mjeseci, što je dalo godišnje smanjenje apsolutnog rizika od 1,9% i smanjenje relativnog rizika od 16%. Ovo ukazuje da je primjena tikagrelora 90 mg dva puta dnevno do 12 mjeseci odgovarajuća (vidjeti Odjeljak 4.2). Liječenje 54 pacijenta sa AKS tikagrelorom umjesto klopido­grelom će spriječiti 1 aterotrombotski događaj; liječenje 91 pacijenta će spriječiti 1 kardiovaskularnu smrt (vidjeti Sliku 1 i Tabelu 4).

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

Slabo značajne terapijske interakcije zabilježene su po regionima, gde je odnos rizika (HR *engl. hazard ratio*) za primarni ishod bio povoljniji za tikagrelor u ostatku svijeta, ali povoljniji za klopido­grel u Sjevernoj Americi, što je predstavljalo približno 10% ukupne ispitivane populacije (p-vrijednost interakcije =0,045). Eksplorativne analize su ukazale na moguću povezanost sa dozom ASA, tako da je smanjena efikasnost zabilježena kada je tikagrelor primjenjivan zajedno sa povećanim dozama ASA. Hronične dnevne doze ASA koje treba davati istovremeno sa lijekom GARTYZ treba da budu od 75 do 150 mg (vidjeti Odjeljak 4.2 i 4.4).

Na slici 1 prikazana je procjena rizika od prve pojave bilo kog događaja iz grupe kombinovanih ishoda.

Slika 1 - Analiza primarnog kliničkog kombinovanog ishoda koji se sastoji od KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PLATO)



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

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

	Tikagrelor 90 mg dva puta dnevno (% pacijenata sa događajem) N=9333	Klopidogetrel 75 mg jednom dnevno (% pacijenata sa događajem) N=9291	ARR ^a (%/godina)	RRR ^a (%)(95% CI)	p- vrijednost
KV smrt, IM (isklj. asimptomatski IM) ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Planirana invazivna terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025

Planirana nehirurška terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (isklj.asimptomatski 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
Mortalitet iz svih uzroka, IM (isklj.asimptomatski(tihi) IM), ili moždani udar	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV smrt, ukupni IM, moždani udar, SRI, RI, TIA, ili drugi ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalitet iz svih uzroka	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Definitivna tromboza stenta	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

a - ARR = smanjenje apsolutnog rizika (*engl. absolute risk reduction*) ; RRR = smanjenje relativnog rizika (*engl. relative risk reduction*)= (1-HR) x 100%. Negativno RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

b - isključuje asimptomatski (tihi) infarkt miokarda (IM).

c - SRI(*engl. serious recurrent ischaemia*) = ozbiljna rekurentna ishemija; RI = rekurentna ishemija; TIA = tranzitorni ishemijski atak; ATE (*engl. arterial thrombotic event*) = arterijski trombotski događaj. Ukupni IM uključuju i asimptomatske (tihe) IM, gdje se datum otkrivanja događaja smatra datumom događaja.

d - nominalna vrijednost značajnosti; sve druge su formalno statistički značajne prema prethodno definisanim hijerarhijskim testovima.

Genetska PLATO podstudija

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

Kombinovani složeni parametar praćenja efikasnosti i bezbjednosti

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

Klinička bezbjednost

Holter podstudija

Da bi ispitali javljanje ventrikularne pauze i drugih aritmijskih epizoda tokom PLATO studije, istraživači su sprovedi praćenje uz pomoć holtera kod jedne podgrupe koja je uključivala skoro 3000 pacijenata, od kojih su kod približno 2000 zabilježeni nalazi kako u akutnoj fazi AKS, tako i poslije mjesec dana. Primarna varijabla od interesa bila je pojavljivanje ventrikularnih pauza ≥3 sekunde. Više pacijenata je imalo ventrikularne pauze sa tikagrelorom (6,0%) nego sa klopidoogrelom (3,5%) u akutnoj fazi, a 2,2% odnosno

1,6% ih je imalo poslije mjesec dana (vidjeti Odjeljak 4.4). Povećanje ventrikularne pauze u akutnoj fazi AKS bilo je izraženije kod pacijenata sa prethodnom istorijom hronične srčane insuficijencije (CHF) koji su primali tikagrelor (9,2% prema 5,4% kod pacijenata bez prethodne CHF); kod pacijenata koji su primali klopido­grel, 4,0% kod onih sa u odnosu na 3,6% onih bez prethodne CHF. Ovakav disbalans se nije javio poslije mjesec dana: 2,0% u odnosu na 2,1% pacijenata koji su primali tikagrelor sa odnosno bez prethodne CHF; i 3,8% u odnosu na 1,4% pacijenata koji su primali klopido­grel. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući ugradnju pejsmejkera) u ovoj populaciji pacijenata.

Studija PEGASUS (infarkt miokarda u anamnezi)

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uslovljena, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana, međunarodna, multicentrična studija sa paralelnim grupama koja je uključivala 21.162 pacijenta, za procjenu prevencije aterotrombotskih događaja sa tikagrelorom primjenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dva puta dnevno ili 60 mg dva puta dnevno) u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (75 - 150 mg), u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi i dodatnim faktorima rizika za aterotrombozu.

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

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

Klinička efikasnost

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

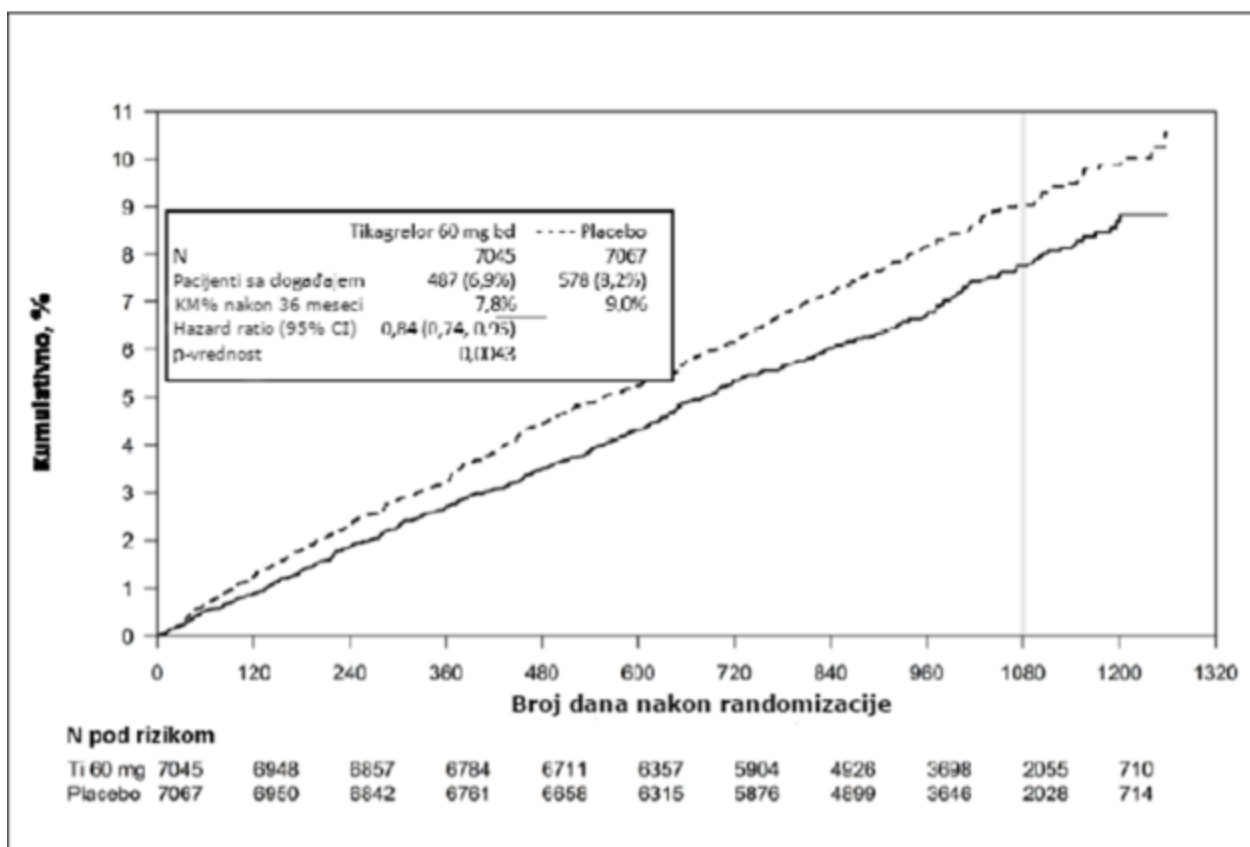


Tabela 5 - Analiza primarnih i sekundarnih ishoda efikasnosti (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg, dva puta dnevno + acetilsalicilna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilna kiselina N = 7067		p-vrijednost
Karakteristika	Pacijenti sa događajem	KM %	HR (95% CI)	Pacijenti sa događajem	KM %	
Primarni ishod						
Složeni parametar praćenja ishoda koji se sastoji od KV smrti /IM /moždanog udara	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Moždani udar	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundarni ishod						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-

Mortalitet svih uzroka	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-
------------------------	------------	------	-------------------------	------------	------	---

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

KM procenat izračunat je 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 sabiraju se u broj događaja u složenom ishodu.

(s) označava statističku značajnost

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

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

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

U odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom, tikagrelor od 60 mg dva puta dnevno značajno je smanjio primarni kombinovani ishod koji se sastoji od KV smrti, IM i moždanog udara. Svaka od komponenti doprinijela je smanjenju primarnog kombinovanog ishoda (smanjenje relativnog rizika od 17% za KV smrt, 16% za IM i 25% za moždani udar).

Smanjenje relativnog rizika od kombinovanog ishoda bilo je slično tokom prve godine (od 1. do 360. dana 17%) u odnosu na period od 361. dana nadalje (16%). Ograničeni su podaci o efikasnosti i bezbjednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Nije bilo dokaza o koristi (bez smanjenja primarnog kombinovanog ishoda koji se sastoji od kardiovaskularne smrti, IM i moždanog udara, ali povećanje učestalosti velikih krvarenja) kada se tikagrelor u dozi od 60 mg dva puta dnevno primjenjivao kod klinički stabilnih pacijenata koji su imali IM prije >2 godine, ili više od godinu dana nakon prekida liječenja prethodnim inhibitorom ADP receptora (takode vidjeti Odjeljak 4.2).

Klinička bezbjednost

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

Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji faze III sa paralelnom grupom (HESTIA 3), 193 pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 2 godine do manje od 18 godina) sa oboljenjem srpastih ćelija je randomizovano u grupu koja je primala placebo i grupu koja je primala tikagrelor u dozi od 15 mg do 45 mg dvaput dnevno, zavisno od tjelesne mase. Medijana inhibicije trombocita bila je 35% pre primene doze, odnosno 56% dva sata nakon primjene doze, u ravnotežnom stanju, kod pacijenata koji su primali tikagrelor.

U odnosu na primenu placeba, nije bilo značajne koristi od primjene tikagrelora na učestalost pojave vazookluzivnih kriza.

Evropska agencija za lijekove je izuzela od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja lijeka GARTYZ u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod akutnog koronarnog sindroma i infarkta miokarda u anamnezi (vidjeti Odjeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i stvaranje aktivnog metabolita, a njihove interakcije sa drugim CYP3A supstratima se kreću od aktivacije do inhibicije.

Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je takođe aktivan što je procijenjeno na osnovu *in vitro* vezivanja za P2Y₁₂ ADP receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% izloženosti tikagreloru.

Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je metabolizam u jetri. Pri primjeni radioaktivnog obilježenog tikagrelora, srednja vrijednost izlučene radioaktivnosti iznosi približno 84% (57,8% u fecesu, 26,5% u urinu). Količine tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita izlučene urinom su bile manje od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najvjerovatnije bilijarna sekrecija. Srednja vrijednost $t_{1/2}$ je bila približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za njegov aktivni metabolit.

Posebne populacije

Osobe starije životne dobi

Veća izloženost tikagreloru (približno 25%, kako za C_{max} tako i za PIK) i njegovom aktivnom metabolitu je zabilježena kod pacijenata starije životne dobi (≥ 75 godina) sa AKS u poređenju sa pacijentima mlađe životne dobi, što je utvrđeno na osnovu populacione farmakokinetičke analize. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnim (vidjeti Odjeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni podaci o upotrebi tikagrelora kod djece sa oboljenjem srpastih ćelija (vidjeti Odjeljak 4.2 i 5.1).

U studiju HESTIA 3, uključena su djeca uzrasta od 2 godine do manje od 18 godina i tjelesne mase ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg odnosno > 48 kg kod kojih je tikagrelor primjenjivan u obliku disperzibilnih tableta jačine 15 mg, a u dozi od 15 mg, 30 mg odnosno 45 mg dvaput dnevno. Bazirano na populacionoj farmakokinetičkoj analizi, srednje vrijednosti PIK-a kretale su se u opsegu 1095 nanograma*h/mL do 1458 nanograma*h/mL a srednji C_{max} u opsegu 143 nanograma/mL do 206 nanograma/mL u stanju dinamičke ravnoteže

Pol

Veća izloženost tikagreloru i njegovom aktivnom metabolitu je zabilježena kod žena u odnosu na muškarce.

Ove razlike se ne smatraju klinički značajnim.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Kod pacijenata u terminalnoj fazi oboljenja bubrega, na hemodijalizi, vrijednosti C_{max} i PIK nakon primjene tikagrelora u dozi od 90 mg primjenjenog tokom dana kada nije sprovedena hemodijaliza, bile su za 38% odnosno 51% veće u odnosu na ispitanike sa normalnom bubrežnom funkcijom. Slično povećanje izloženosti lijeku je zapaženo kada je tikagrelor primjenjen neposredno prije hemodijalize (49% odnosno 61%) što pokazuje da se tikagrelor ne uklanja hemodijalizom. Izloženost aktivnom metabolitu je povećana u manjoj mjeri (povećanje PIK za 13-14% a povećanje C_{max} za 17-36%). Dejstvo tikagrelora na inhibiciju agregacije trombocita (IPA, *engl. inhibition of platelet aggregation*) kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije nije zavisilo od dijalize i bilo je slično efektu koji se postiže kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (vidjeti Odjeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Vrijednosti C_{max} i PIK tikagrelora su bile 12% odnosno 23% više kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na odgovarajuće zdrave ispitanike, međutim IPA efekat tikagrelora bio je sličan između dvije grupe. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i ne postoje podaci o farmakokinetici kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata koji su na početku terapije imali umjereno ili izraženo povećanje jedne ili više analiza funkcije jetre, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u prosjeku slične ili veće od onih kod pacijenata bez početnog povećanja. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti Odjeljke 4.2 i 4.4).

Etnička pripadnost

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene

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

Gastrointestinalna iritacija je zabilježena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički relevantnim nivoima izloženosti (vidjeti Odjeljak 4.8).

Kod ženki pacova su visoke doze tikagrelora dovele do povećane incidence tumora materice (adenokarcinoma), kao i do povećane incidence adenoma jetre. Mehanizam nastanka tumora materice je vjerovatno hormonski disbalans koji može da dovede do tumora kod pacova. Mehanizam nastanka adenoma jetre vjerovatno posljedica indukcije enzima u jetri koji su specifični za glodare. To znači da se smatra malo vjerovatnim da ovi nalazi vezani za karcinogenost mogu da budu relevantni kod ljudi.

Kod pacova su zabilježene manje razvojne anomalije pri primjeni maternalnih toksičnih doza (granica bezbjednosti 5,1). Kod kunića je zabilježeno blago kašnjenje u sazrijevanju jetre i razvoju skeleta kod fetusa majki koje su dobijale visoke doze bez ispoljavanja toksičnosti za majku (granica bezbjednosti 4,5).

Studije na pacovima i kunićima su pokazale reproduktivnu toksičnost sa blago smanjenim povećanjem tjelesne mase majki i smanjenim neonatalnim preživljavanjem i masom na rođenju i usporenim razvojem. Tikagrelor je dovodio do neredovnih ciklusa (uglavnom produženih ciklusa) kod ženki pacova, ali nije uticao na ukupni fertilitet kod mužjaka i ženki pacova. Farmakokinetičke studije sprovedene sa radioaktivno obilježenim tikagrelorom su pokazale da se osnovno jedinjenje i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko pacova (vidjeti Odjeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
Manitol;
Natrijum-skrobglikolat;
Hidroksipropilceluloza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;

Film obloga:

Hipromeloza;
Makrogol;
Titan-dioksid;
Gvožđe(III)-oksid, žuti.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Pakovanje:

10 film tableta po 90 mg u PVC/PVDC/Al blisteru u kutiji (6 blistera).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorišćenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač

Galenika a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENICA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-11245/21 od 31.08.2023. god.