

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Ticagrex 60 mg, 90 mg, film tablete

INN: tikagrelor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

tikagrelor 60 mg

Jedna film tableta sadrži:

tikagrelor 90 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ticagrex, 60 mg, film tableta

Okrugla, bikonveksna film tableta roze boje.

Ticagrex, 90 mg, film tableta

Okrugla, bikonveksna film tableta žute boje.

4. Klinički podaci

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Ticagrex, primjenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASA), indikovano je 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 Ticagrex treba svakodnevno da uzimaju i acetilsalicilnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 - 150 mg, osim ukoliko to nije kontraindikovano.

Akutni koronarni sindrom

Terapiju lijekom Ticagrex 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 Ticagrex 90 mg dva puta dnevno traje 12 mjeseci kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, osim ukoliko je prekid primjene lijeka Ticagrex 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 Ticagrex 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 liječenja kao nastavak terapije nakon prvobitnog jednogodišnjeg liječenja lijekom Ticagrex 90 mg ili drugim inhibitorima receptora adenozin difosfata (ADP). Liječenje se također može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda ili u roku od jedne godine nakon prekida prethodnog liječenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbjednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

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

Propuštena doza

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

Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.

Posebne populacije

Starija populacija

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih osoba (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 primjena 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. Ne postoji relevantna upotreba tikagrelora kod djece koja boluju od srpaste anemije (vidjeti odjeljak 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za oralnu upotrebu.

Lijek Ticagrex se može uzimati sa ili bez hrane.

Za pacijente koji ne mogu da progutaju cijele tablete, tablete mogu biti smrvljene do finog praška i razmućene u pola čaše vode. Pacijent treba da popije odmah. Čašu treba isprati sa još pola čaše vode i popiti. Takođe, dobijena mješavina se može primjeniti preko nazogastrične sonde (CH8 ili veće). Važno je isprati nazogastričnu sondu vodom nakon primjene mješavine.

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 istovremena primjena može da dovede do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (vidjeti odjeljak 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Rizik od krvarenja

Upotrebu tikagrelora kod pacijenata sa poznatim rizikom od krvarenja treba uskladiti u odnosu na koristi 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 koji su pod povećanim rizikom od traume. Upotreba tikagrelora je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim patološkim krvarenjem, kod pacijenata sa ranijom intrakranijalnom hemoragijom i kod 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) u roku od 24 sata od primjene tikagrelora.

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko dejstvo tikagrelora 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 dezmozpresina nije smanjila vrijeme krvarenja određeno standardizovanim metodama, nije vjerovatno da će dezmozpresin biti efikasan u zbrinjavanju kliničkih događaja krvarenja (vidjeti odjeljak 4.5).

Antifibrinolitika 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 dovodio 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 pošto 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

Pacijente sa akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar mogu biti liječeni tikagrelorom najduže tokom 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 savetuje oprez kod ovih pacijenata (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti kod kojih postoji rizik od bradikardijskih događaja

Praćenje EKG-a (engl. Holter ECG monitoring) pokazalo je povećanu učestalost pretežno asimptomatskih ventrikularnih pauza tokom liječenja sa tikagrelorom u poređenju sa klopidogrelom. Pacijenti sa povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. pacijenti bez pejsmejkera koji imaju sindrom bolesnog sinusa (sick sinus), AV bloka drugog i trećeg stepena ili sinkopa koje su u vezi sa bradikardijom) isključeni su iz glavnih studija u kojima su procenjavani 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).

Nakon stavljanja lijeka u promet, kod pacijenata koji uzimaju tikagrelor (vidjeti odjeljak 4.8) prijavljeni su slučajevi bradiaritmije i AV blokova, prvenstveno kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (ACS), kod kojih ishemija miokarda i lijekovi koji su primjenjivani istovremeno, a koji smanjuju srčanu frekvenciju ili utiču na provodljivost srca, su potencijalni ometajući faktori. Neophodno je procijeniti pacijentovo kliničko stanje i terapiju koja se koristi istovremeno kao moguće uzroke prije prilagođavanja 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 postojati povećani apsolutni rizik od pojave dispnee 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

Kod pacijenata koji su na terapiji tikagrelorom, u periodu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je centralna apneja u snu, uključujući i Cheyne-Stokesovo disanje. Ako se posumnja na centralnu apneju u snu, treba razmotriti dodatnu kliničku procjenu.

Povećanje koncentracije kreatinina

Koncentracije kreatinina mogu da se povećaju tokom terapije tikagrelorom. Ovaj mehanizam još uvek 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).

Povećanje 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 kod pacijenata sa nefropatijom izazvanom mokraćnom kiselinom se ne preporučuje.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Veoma su rijetki slučajevi pojave trombotične trombocitopenične purpore (TTP) nakon primjene tikagrelora. Karakteriše je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojima mogu biti pridruženi neurološki problemi, bubrežna disfunkcija ili groznica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

Interferenca sa testovima za praćenje funkcije trombocita za dijagnostiku trombocitopenije izazvane heparinom (HIT)

U testu aktivacije trombocita heparinom (HIPA) koji se koristi za dijagnostiku HIT-a, antitijela antitrombocitnog faktora 4/heparina u serumu pacijenata aktiviraju trombocite zdravih donora u prisustvu heparina.

Prijavljeni su lažni negativni rezultati testova za praćenje funkcije trombocita (koji uključuju, ali nisu ograničeni na HIPA test) za HIT kod pacijenata koji primaju ticagrelor. Ovo je povezano sa inhibicijom P2Y12 receptora trombocita zdravih donora u testu sa ticagrelorom u serumu/plazmi pacijenta. Informacije o istovremenom liječenju tikagrelorom potrebne su za interpretaciju HIT testova za praćenje funkcije trombocita.

Kod pacijenata kod kojih se razvila HIT, potrebno je procijeniti odnos koristi i rizika za nastavak liječenja tikagrelorom uzimajući u obzir protrombotsko stanje HIT-a i povećani rizik od krvarenja kod istovremene primjene antikoagulansa i ticagrelora.

Ostalo

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

Prevremeni prekid terapije

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

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Tikagrelor je primarno supstrat CYP3A4 i blagi inhibitor CYP3A4. Tikagrelor je i supstrat P-glikoproteina (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 bili su 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.
- Primjećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpfruta (3x200 ml). Ne očekuje se da će povećano izlaganje biti 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 bila je nepromjenjena, a vrijednost PIK bila je 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 bila je povećana za 32% a vrijednost C_{max} bila je smanjena za 15% u prisustvu ciklosporina.

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primjeni tikagrelora sa 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 pokazale su 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 samim tikagrelorom. Ukoliko je klinički indikovano, lijekove koji mijenjaju hemostazu treba oprezno koristiti u kombinaciji sa tikagrelorom.

Odožena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y12 receptora, uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, zabilježena je kod pacijenata sa ACS-om liječenih morfijumom (35% smanjenje izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom i važi i za druge opioide. Klinički značaj je nepoznat, ali podaci pokazuju potencijal smanjenja efikasnosti tikagrelora kod pacijenata koji su istovremeno uzimali tikagrelor i morfijum. Kod pacijenata sa ACS-om kod kojih se morfijum ne može obustaviti i kod kojih se brzi inhibitori P2Y12 receptora smatraju neophodnim, može se razmotriti uporaba parenteralnih inhibitora P2Y12 receptora.

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 odmjeriti u odnosu na potencijalne koristi. Simvastatin nije imao nikakav uticaj na nivoe tikagrelora u plazmi. Tikagrelor bi mogao da ima sličan uticaj na lovastatin. Istovremena upotreba tikagrelora sa simvastatinom ili lovastatinom u dozama većim od 40 mg se ne preporučuje.
- *Atorvastatin* - Istovremena primjena atorvastatina i tikagrelora povećala je C_{max} atorvastatinske kiseline za 23% i PIK za 36%. Slična povećanja PIK i C_{max} zabilježena su 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 u 93% kohorte PLATO studije koja je uzimala ove lijekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Istovremena primjena tikagrelora i supstrata CYP3A4 sa uskim terapijskim indeksima (tj. cisaprida ili ergot alkaloida) se ne preporučuje, obzirom na to da tikagrelor može da poveća izloženost ovim 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 (engl. trough levels) povećale su se 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 kada se daju P-gp zavisni lijekovi sa malim terapijskim indeksom, kao što je digoksin, 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 bilo kog od ovih lijekova u plazmi, što ukazuje da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 i da nije vjerovatno da 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 akumulacije rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima, istovremena primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela je do smanjenja bubrežne funkcije, povišenog nivoa kreatin-fosfokinaze, te rabdmiolize.

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 relevantan uticaj na efikasnost oralnih kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol daju 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 daje 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 davan 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 heparin, niskomolekularni heparin i intravenski inhibitori 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 abnormalnih kožnih krvarenja pri primjeni lijekova iz grupe selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, SSRI (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), savjetuje se oprez kada se SSRI primjenjuju sa tikagrelora, s obzirom na to 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 terapije sa tikagrelorom.

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/dete 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 dete 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 lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja 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 osete ove simptome treba da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednosni profil tikagrelora procenjivan je u dve studije 3. faze (PLATO i PEGASUS) na više od 39000 pacijenata (vidjeti odjeljak 5.1).

U studiji PLATO, incidenca prekida liječenja zbog neželjenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego kod onih koji su primali klopido­gre­l (7,4% prema 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 sa acetilsalicilnom kiselinom prema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom). Najčešće neželjene reakcije kod pacijenata liječenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispneja (vidjeti odjeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Neželjene reakcije klasifikovane su prema učestalosti i MedRA klasi sistema organa (SOC, engl. System organ class). U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije navedene su prema kategoriji učestalosti. Kategorije

učestalosti definisane su na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetke ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

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

Klasifikacija sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene	Nepoznata učestalost
<i>Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>			Krvarenja tumora ^a	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Krvarenja povezana sa poremećajima krvi ^b			Trombotična trombocitopenična purpura ^c
<i>Poremećaji imunog 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 lavirinta</i>		Vrtoglavica	Krvarenje iz uha	
<i>Kardiovaskularni poremećaji</i>				Bradikardija, 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-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			Mišićna krvarenja ⁱ	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Krvarenja u urinarnom traktu ^j		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			Krvarenja u reproduktivnom sistemu ^k	
<i>Ispitivanja</i>		Povišena koncentracija kreatinina u krvi ^d		
<i>Povrede, trovanja i proceduralne</i>		Postproceduralno krvarenje,		

**Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.**

komplikacije		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. Koncentracija kreatinina povećava se do >50% od početne vrijednosti), a ne učestalost prijava neželjenih događaja.

^e npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

^f npr. epistaksa, hemoptiza

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

^h npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

ⁱ npr. hemartroza, krvarenje mišića

^j npr. hematurija, hemoragijski cistitis

^k npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopauzalno krvarenje

^l npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

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

Opis odabranih neželjenih reakcija

Krvarenje

Zaključci o krvarenju iz studije PLATO

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

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

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

Definicija kategorije krvarenja:

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

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

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

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

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

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

Tikagrelor i klopidogrel nisu se 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 javio se sa tikagrelorom u poređenju sa klopidogrelom. Nekolicina pacijenata iz PLATO studije imala je 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 javilo se 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 klopidogrel nisu se 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 bila su češća sa tikagrelorom. Slično tome, pošto su eliminisana sva krvarenja koja su bila u vezi sa procedurom, veći broj krvarenja javio se kod grupe koja je dobijala tikagrelor nego kod grupe koja je dobijala klopidogrel (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 klopidogrel (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 klopidogrel ($n=14$ krvarenja, 0,2%), od čega je 11 krvarenja u grupi koja je dobijala tikagrelor i 1 u grupi koja je dobijala klopidogrel bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS

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

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

Sigurnosni ishodi	Tikagrelor 60 mg dva puta na dan + acetilsalicilna kiselina N = 6958		Samo acetilsalicilna kiselina N = 6996	<i>p-vrijednost</i>
	KM%	<i>Razmer opasnosti</i> (95% CI)	KM%	
Kategorije krvarenja definisane po TIMI				
TIMI velika	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatalna	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Ostala TIMI velika	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI velika ili mala	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI velika ili mala ili koja zahtijevaju medicinsku pažnju	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
Kategorije krvarenja definisane po PLATO				
PLATO velika	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatalna/opasna po život	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Ostala PLATO velika	1,1	3,37	0,3	< 0,0001

**Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.**

		(1,95; 5,83)		
PLATO velika ili mala	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Definicije kategorija krvarenja:

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

Fatalna: Događaj krvarenja koji je direktno doveo do smrti u roku od 7 dana.

ICH: Intrakranijalno krvarenje

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

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

TIMI koja 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 smanjenjem hemoglobina od >50 g/L ili transfuzijom ≥ 4 jedinice eritrocita.

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

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

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

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika krvarenja, primjećeni 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 60 mg, u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaža (klasifikovana kao TIMI krvarenja koja zahtijevaju medicinski nadzor), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja kod terapije tikagrelorom 60 mg bio je isti u višestrukim prethodno definisanim podgrupama (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 spontanih intrakranijalnih krvarenja prijavljene su kod terapije tikagrelorom 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 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 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, zabilježena je kod pacijenata liječenih tikagrelorom. U PLATO studiji, neželjeni događaji u vidu dispnee (dispneja, dispneja pri mirovanju, dispneja pri fizičkom naporu, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja), kada su rezultati kombinovani, zabilježeni su 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 liječenjem 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 dispnee bila je blagog do umjerenog intenziteta i u većini slučajeva zabilježena je 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 dispnee koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor prema 0,53% klopidogetrel) i ozbiljne dispnee (0,38% tikagrelor prema 0,00% klopidogetrel). U apsolutnom smislu, ovaj rizik je bio veći nego kod ukupne PLATO populacije. Tikagrelor treba oprezno koristiti kod pacijenata sa astmom i/ili HOBP u anamnezi (vidjeti odjeljak 4.4).

Oko 30% epizoda riješeno je u roku od 7 dana. PLATO studija uključivala je pacijente sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća ili astmom na početku studije; kod ovih pacijenata, kao i kod starijih pacijenata postojala je veća vjerovatnoća za pojavu dispnee. Što se tiče grupe koja je dobijala tikagrelor, kod 0,9% pacijenata prekinuta je primjena ovog lijeka zbog dispnee u odnosu na 0,1% pacijenata koji su dobijali klopidogrel. Viša incidenca dispnee 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 dva puta na dan 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, HOPB ili astmu.

Ispitivanja

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

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom 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 bezbjedonosnog 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 nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu 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 elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Tikagrelor se dobro podnosi u pojedinačnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost bila je dozno ograničavajuća u studiji sa pojedinačnim dozama koje su povećavane. Druge klinički relevantne neželjene reakcije koje mogu da se jave pri predoziranju uključuju dispneju 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 potrebno je pridržavati se lokalne standardne medicinske prakse. Očekivano dejstvo prekomerne doze tikagrelora je rizik od produženog krvarenja povezan sa inhibicijom trombocita. Mala je vjerovatnoća da će transfuzija trombocita biti od kliničke koristi kod bolesnika sa krvarenjem (vidi odjeljak 4.4). Ukoliko dođe do krvarenja treba primijeniti druge odgovarajuće suportivne mere.

5. Farmakološki podaci

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin, ATC šifra: B01AC24

Mehanizam dejstva

Lijek Ticagrex sadrži tikagrelor koji pripada hemijskoj grupi ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP) i on je oralni, direktno djelujući, selektivni i reverzibilni antagonist receptora P2Y12 koji sprečava adenozin difosfatom (ADP) posredovanu P2Y12 zavisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprečava vezivanje ADP, ali kada se veže sa P2Y12

Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.

receptorom sprečava ADP indukovano prenošenje signala. Pošto trombociti učestvuju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotskih bolesti, pokazano je da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja kao što je smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Tikagrelor povećava i lokalni endogeni nivo adenozina 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 humanoju punoj krvi *in vitro*) i dispneju. Međutim, veza između primjećenog povećanja adenozina i kliničkih ishoda (npr. morbiditeta-mortaliteta) nije u potpunosti razjašnjena.

Farmakodinamska dejstva

Početak dejstva

Kod pacijenata sa stabilnim oboljenjem koronarnih arterija koji dobijaju ASA, farmakološko dejstvo tikagrelora se brzo javlja što se dokazuje srednjom inhibicijom agregacije trombocita (IPA, engl. *Inhibition of Platelet Aggregation*) za tikagrelor pola sata poslije udarne doze od 180 mg od 41%, gdje se maksimalno IPA dejstvo od 89% dostiže 2-4 sata poslije primjene doze i održava između 2-8 sati. 90% pacijenata imalo je 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 klopidogetrel kada se primjena lijeka prekine manje od 96 sati prije procedure.

Podaci o prelasku sa jednog na drugi lijek

Prelazak sa klopidogetrela 75 mg na tikagrelor 90 mg dva puta dovodi do apsolutnog povećanja IPA od 26,4%, a prelazak sa tikagrelora na klopidogetrel dovodi do apsolutnog smanjenja IPA od 24,5%. Pacijenti se mogu prebacivati sa klopidogetrela na tikagrelor bez prekidanja antiagregacionog dejstva (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 klopidogetrela, oba primjenjena 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 18.624 pacijenta koji su se javili u roku od 24 sata nakon javljanja simptoma nestabilne angine (UA), infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), koji su inicijalno zbrinuti nehirurškim metodama ili uz pomoć perkutane koronarne intervencije (PCI) ili koronarnog arterijskog bajpas grafta (CABG).

Klinička efikasnost

Nakon prethodne svakodnevne primjene ASA, tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta na dan pokazao se superiornijim od klopidogetrela koji je primjenjivan u dozi od 75 mg na dan u prevenciji ukupnog primarnog cilja kardiovaskularne [KV] smrti, infarkta miokarda [IM] ili moždanog udara, sa razlikama koje su u vezi sa kardiovaskularnom smrću i infarktom miokarda. Pacijenti su dobili udarnu dozu klopidogetrela 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 ARR od 1,9% i RRR od 16%. Ovo ukazuje da je adekvatno liječiti pacijente tikagrelorom 90 mg dva puta dnevno do 12 mjeseci (vidjeti odjeljak 4.2). Liječenje 54 pacijenta sa AKS tikagrelorom umesto klopidogetrelom će spriječiti 1 aterotrombotski događaj; liječenje 91 pacijenta će spriječiti 1 kardiovaskularnu smrt (vidjeti Sliku 1 i Tabelu 4).

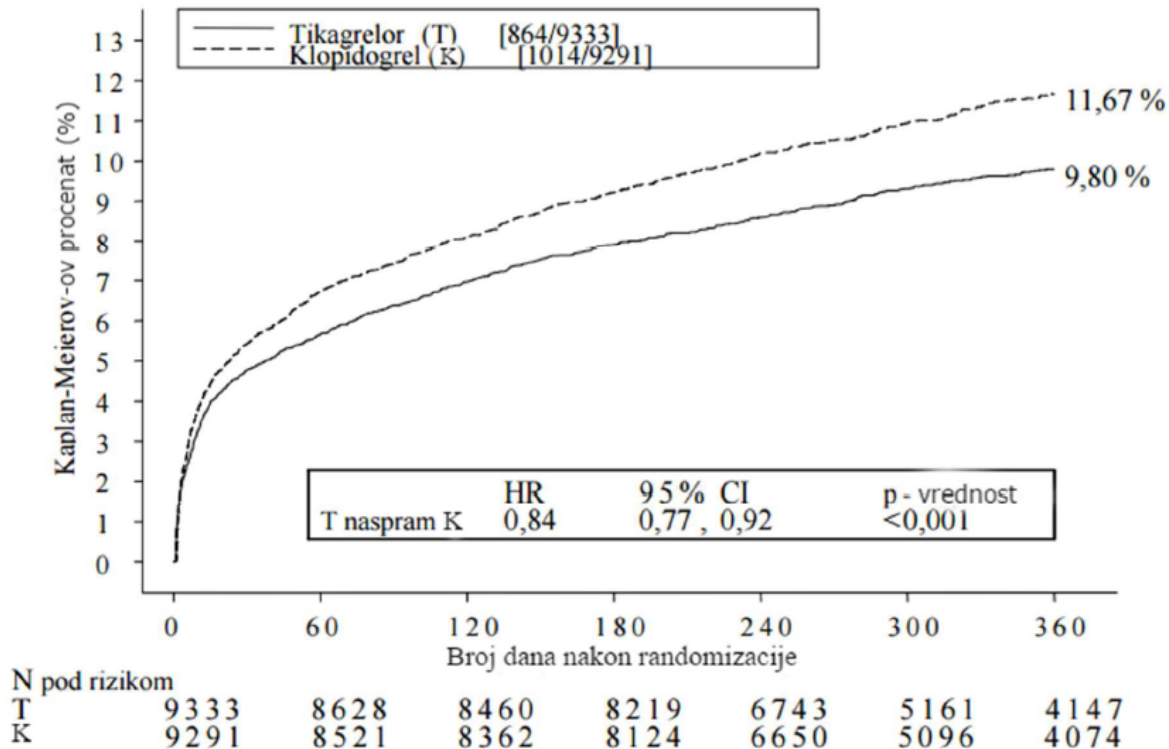
Terapijski efekat tikagrelora u odnosu na klopidogetrel izgleda konzistentan kod mnogih podgrupa, uključujući one podijeljene na osnovu tjelesne mase, pola, medicinske istorije dijabetes melitusa, tranzitornog ishemijskog ataka ili nehemoragijskog moždanog udara ili revaskularizacije, istovremenih terapija 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, gdje je HR (engl. hazard ratio) za primarni cilj bio povoljniji za tikagrelor u ostatku svijeta, ali povoljniji za klopidogetrel u Severnoj 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 tikagrelor treba da budu 75-150 mg (vidjeti odjeljak 4.2 i 4.4).

Slika 1 prikazuje procjenu rizika za prvo pojavljivanje bilo kog događaja složene mjere ishoda efikasnosti.

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



Tikagrelor je smanjio pojavu primarnog složenog parametra praćenja ishoda u poređenju sa klopidogetrelom kako kod UA/NSTEMI tako i kod STEMI populacije (Tabela 4). Prema tome, Ticagrex 90 mg dva puta na dan 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 premoščavanjem koronarne arterije graftom (CABG).

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

	Tikagrelor 90 mg Dva puta na dan (% pacijenata sa događajem) N=9333	Klopidogetrel 75 mg Jednom dnevno (% pacijenata sa događajem N=9291)	ARR ^a (%/godina)	RRR ^a (%) (95% CI)	<i>p-vrijednost</i>
KV smrt, IM (isklj. Asimptomatski - tihan 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)	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045

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

^aARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika= (1-HR) x 100%. Negativno RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

^bisključuje asimptomatski (tihi) infarkt miokarda.

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

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

Genetska PLATO substudija

CYP2C19 i ABCB1 genotipizacija 10.285 pacijenata u PLATO studiji omogućila je da se utvrdi povezanost grupa genotipova sa ishodima PLATO studije. Na superiornost tikagrelora u odnosu na klopidogrel u smanjenju velikih kardiovaskularnih događaja nije značajno uticao CYP2C19 ili ABCB1 genotip pacijenata. Slično kao i u ukupnoj PLATO studiji, ukupna velika krvarenja u PLATO studiji nisu se značajno razlikovala za tikagrelor i klopidogrel, bez obzira na CYP2C19 ili ABCB1 genotip. Ne-CABG PLATO veliko krvarenje bilo je povećano sa tikagrelorom u poređenju sa klopidogrelom kod pacijenata sa gubitkom jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je bilo slično kao i kod klopidogrela kod pacijenata bez gubitka funkcionalnih alela.

Kombinovani složeni parametar praćenja efikasnosti i 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 klopidogrelom 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 substudija

Da bi ispitali javljanje ventrikularne pauze i drugih aritmijskih epizoda tokom PLATO studije, istraživači su sproveli 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 klopidogrelom (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 koji su primali tikagrelor sa prethodnom istorijom CHF (9,2% prema 5,4% kod pacijenata bez prethodne CHF); kod pacijenata koji su primali klopidogrel, 4,0% kod onih sa u odnosu na 3,6% onih bez prethodne CHF. Ovakav disbalans se nije javio poslije mjesec dana: 2,0% u odnosu 2,1% pacijenata koji su primali tikagrelor sa odnosno bez prethodne CHF; i 3,8% u odnosu na 1,4% pacijenata koji su primali klopidogrel. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući ugradnju pejsmejkera) u ovoj populaciji pacijenata.

Studija PEGASUS (infarkta miokarda u anamnezi)

Studija PEGASUS TIMI-54 bila je događajima uslovljena, randomizovana, dvostruko slepa, placebom 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 sa acetilsalicilnom kiselinom u maloj dozi (75 - 150 mg), u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom kod pacijenata sa infarktomiokarda 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: starost ≥ 65 godina, dijabetes

Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.

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 složenog parametra praćenja ishoda koji se sastoji od KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PEGASUS)

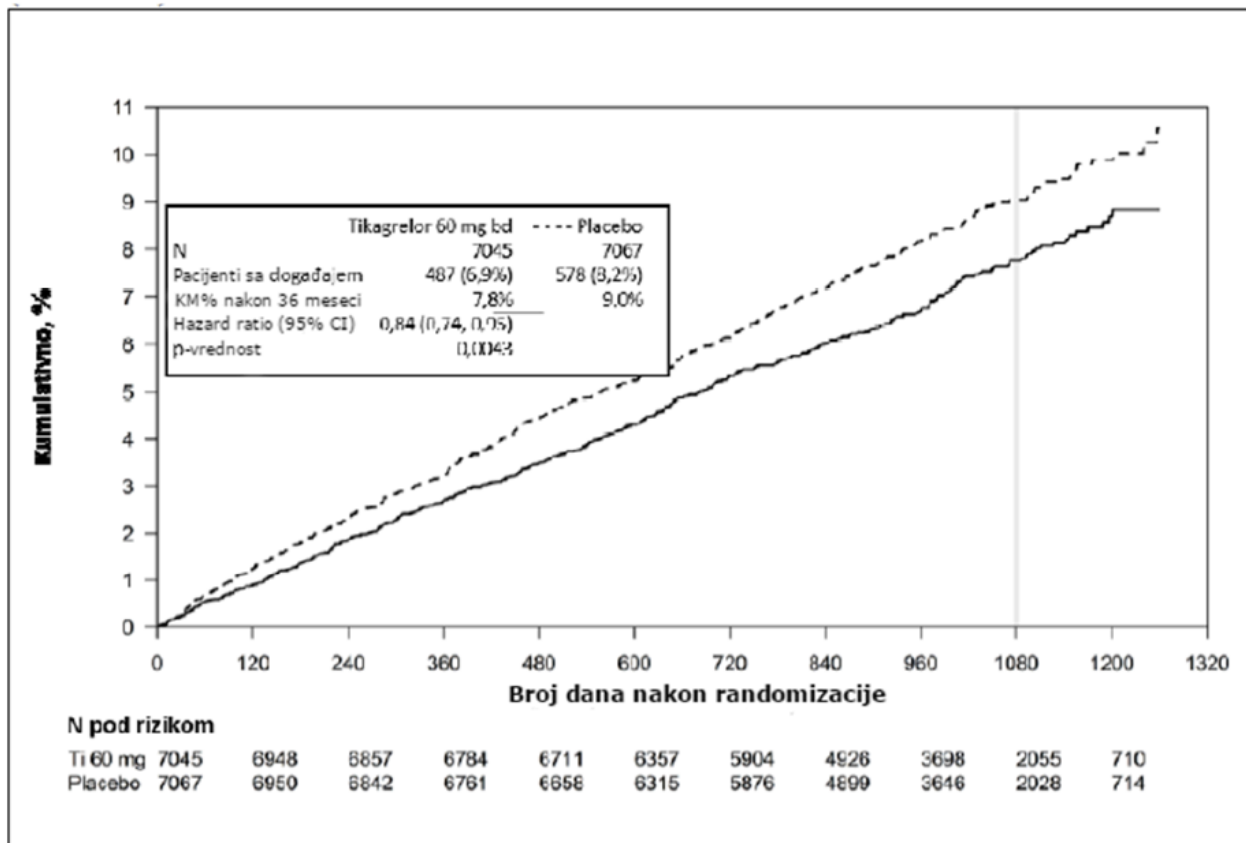


Tabela 5 - Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (PEGASUS)

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

			(0,57; 0,98)			
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%	-

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

KM procenat izračunat nakon 36 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*; 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 16% RRR i 1,27% ARR za tikagrelor 60 mg i 15% RRR i 1,19% ARR za tikagrelor 90 mg.

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

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

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

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

Klinička bezbjednost

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

Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji faze III sa paralelnim grupama (HESTIA 3), 193 pedijatrijska pacijenta (starosti od druge do osamnaeste godine) koji boluju od srpaste anemije, nasumično su primali placebo ili tikagrelor u dozama od 15 mg do 45 mg dva puta dnevno, u zavisnosti od tjelesne težine. Tikagrelor je doveo do srednje vrijednosti inhibicije trombocita od 35% prije primjene doze, odnosno 56% 2 sata nakon primjene doze u stanju dinamičke ravnoteže.

Nije zabilježen koristan efekat liječenja tikagrelorom na stopu vazookluzivnih kriza u poređenju sa placebom.

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu za podnošenje rezultata ispitivanja lijeka Ticagrex u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) ili infarkt 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 dozi do 1260 mg.

Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.

Resorpcija

Resorpcija tikagrelora je brza, sa medijanom t_{max} od približno 1,5 sat. Stvaranje glavnog cirkulišućeg metabolita AR-C124910XX (takođe aktivnog) tikagrelora je brzo sa medijanom t_{max} od približno 2,5 sata. Poslije oralne primjene tikagrelora u pojedinačnoj dozi od 90 mg na prazan stomak, C_{max} iznosi 529 nanograma/mL, a PIK iznosi 3451 nanograma*h/mL. Odnos metabolita i osnovnog jedinjenja je 0,28 za C_{max} i 0,42 za PIK. 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 tikagrelora C_{max} iznosila je 391 nanograma/mL, a PIK 3801 nanograma*h/mL u stanju ravnoteže za tikagrelor od 60 mg. Za tikagrelor od 90 mg, vrijednost C_{max} bila je 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 21% povećanja PIK tikagrelora i 22% smanjenja C_{max} aktivnog metabolita, ali to nije imalo nikakav uticaj na C_{max} tikagrelora ili PIK aktivnog metabolita. Smatra se da ove male 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.

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

Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju ravnoteže je 87,5 L. Tikagrelor i njegov aktivan metabolit se u velikoj 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. Kada se daje radioobeleženi tikagrelor, 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. Srednje $t_{1/2}$ je bilo približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za njegov aktivan metabolit.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni podaci za djecu koja boluju od srpaste anemije (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.1).

U HESTIA 3 studiji, ispitanici starosti od druge do osamnaeste godine tjelesne težine ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg, i > 48 kg primali su tikagrelor u obliku disperzibilnih tableta za djecu jačine 15 mg, a u dozama od 15 mg, 30 mg i 45 mg dva puta dnevno. Na osnovu 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.

Pol

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti na hemodijalizi, AUC i C_{max} tikagrelora u dozi od 90 mg primjenjenog u danu bez dijalize bili su 38% i 51% viši u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Slično povećanje izloženosti zabilježeno je kod primjene tikagrelora neposredno pre dijalize (49% i 61%), što pokazuje da se tikagrelor ne može dijalizirati. Izloženost aktivnom metabolitu povećana je u manjoj meri (AUC 13-14% i C_{max} 17-36%). Efekat tikagrelora na inhibiciju agregacije trombocita (engl. inhibition of platelet aggregation, IPA) nezavistan je

Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.

od dijalize kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti i sličan kao kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega (vidi deo 4.2)

Oštećenje funkcije jetre

C_{max} i PIK vrijednosti tikagrelora bile su 12% odnosno 23% više kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na usklađene zdrave ispitanike, međutim IPA učinak tikagrelora bio je sličan između dvije grupe. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije ispitan 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 studije imali umjereno ili teško povećanje za jednu 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 39% višu srednju biološku raspoloživost u odnosu na pacijente bijele rase. Pacijenti koji su se sami izjasnili kao pripadnici crne rase imali su 18% nižu biološku raspoloživost tikagrelora u poređenju sa pacijentima bijele rase. U kliničkim farmakološkim studijama izloženost (C_{max} i PIK) tikagreloru je kod ispitanika japanskog porekla bila približno 40% (20% nakon prilagođavanja po pitanju tjelesne mase) viša u poređenju sa onom kod ispitanika bijele rase. Izloženost kod ispitanika koji se smatraju hispanskog ili latino porekla bila je slična onoj kod ispitanika bijele rase.

5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

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

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

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

6. Farmaceutski podaci

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Ticagrex 60 mg, film tablete

Jezgro:

Manitol

Kalcijum hidrogen fosfat dihidrat

Hidroksipropil celuloza

Karmeloza kalcijum

Magnezijum stearat

Film:

Opadry® Pink 03F24044

Ticagrex 90 mg, film tablete

**Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.**

Jezgro

Manitol

Kalcijum hidrogen fosfat dihidrat

Hidroksipropil celuloza

Karmeloza kalcijum

Magnezijum stearat

Film

Opadry® Yellow 03F82964

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Ticagrex 60 mg, film tablete: 3 godine

Ticagrex 90 mg, film tablete: 3 godine

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30° C.

Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

PVC/PVDC//Al blister sa 15 film tableta od po 60 mg. Pakovanje sadrži 4 blistera.

PVC/PVDC//Al blister sa 15 film tableta od po 90 mg. Pakovanje sadrži 4 blistera.

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

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

8. Broj i datum rješenja za stavljanje lijeka u promet

Ticagrex, 60x60 mg, film tablete: 04-07.3-2-5199/24 od 30.12.2024. god

Ticagrex, 60x90 mg, film tablete: 04-07.3-2-5198/24 od 30.12.2024. god

Datum revizije teksta:

30.12.2024.godine

**Odobreno
ALMBIH
30.12.2024.**