

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Atixarso, 60 mg, film tablete

INN: tikagrelor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 60 mg tikagrelora.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Atixarso 60 mg film tablete: okrugle, bikonveksne film tablete, svetloružičaste boje sa utisnutom oznakom „60“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Atixarso, primenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom, je indikovano za prevenciju aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata sa:

- akutnim koronarnim sindromima (AKS) ili
- infarktom miokarda u anamnezi (IM) i visokim rizikom za razvoj aterotrombotičkog događaja (videti odeljke 4.2 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Pacijenti koji uzimaju lek Atixarso treba takođe svakodnevno da uzimaju acetilsalicilnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 – 150 mg, osim ukoliko to nije kontraindikovano.

Akutni koronarni sindrom

Terapiju lekom Atixarso treba započeti inicijalnom udarnom, pojedinačnom dozom od 180 mg (dve tablete od 90 mg), a zatim nastaviti dozom od 90 mg dva puta na dan. Preporučuje se da terapija lekom Atixarso 90 mg dva puta dnevno traje 12 meseci kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, osim ukoliko je prekid primene leka Atixarso klinički indikovano (videti odeljak 5.1).

Infarkt miokarda u anamnezi

Kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi u periodu od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotičkih događaja potrebno je produženo lečenje, preporučena doza je 60 mg leka Atixarso dva puta dnevno (videti odeljak 5.1). Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa visokim rizikom od aterotrombotičkog događaja, lečenje se može započeti bez prekida lečenja kao nastavak terapije nakon prvobitnog jednogodišnjeg lečenja lekom Atixarso 90 mg ili drugim inhibitorima receptora za adenoindifosfat (ADP). Lečenje se takođe može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda ili

unutar jedne godine nakon prekida prethodnog lečenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog lečenja.

Ako je potrebna zamena, prva doza leka Atixarso se mora primeniti 24 sata nakon poslednje doze drugog antitrombotičnog leka.

Propuštena doza

Privremene prekide terapije takođe treba izbegavati. Pacijent koji propusti neku dozu leka Atixarso treba da uzme samo jednu tabletu (svoju narednu dozu) u za to predviđeno vreme.

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih osoba (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost tikagrelora kod dece mlađe od 18 godina nije ustanovljena. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Atixarso se može uzimati sa ili bez hrane.

Za pacijente koji ne mogu da progutaju cele 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 mešavina se može primeniti putem nazogastrične sonde (CH8 ili veće). Važno je isprati nazogastričnu sondu dva puta sa 50 mL vode posle primene razmućenog leka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (videti odeljak 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Prerthodno intrakranijalno krvarenje (videti odeljak 4.8).
- Teško oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2).
- Istovremena primena tikagrelora sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) je kontraindikovana, s obzirom na to da istovremena primena može da dovede do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od krvarenja

Upotrebu tikagrelora kod pacijenata sa poznatim rizikom od krvarenja treba uskladiti u odnosu na koristi od prevencije aterotrombotičkih događaja (videti odeljke 4.8 i 5.1). Ukoliko je klinički indikovano, tikagrelor treba oprezno koristiti kod sledećih grupa pacijenata:

- Pacijenata sklonih krvarenju (npr. zbog nedavne traume, nedavne hirurške intervencije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja). Upotreba tikagrelora je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim patološkim krvarenjem, kod pacijenata sa ranijom intrakranijalnom hemoragijom i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).
- Pacijenata kod kojih se istovremeno primenjuju lekovi koji mogu da povećaju rizik od krvarenja (npr. nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od primene tikagrelora.

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko dejstvo kod zdravih dobrovoljaca i malo je verovatno da bi bila od kliničke koristi kod pacijenata sa krvarenjem. S obzirom na to da istovremena primena tikagrelora i dezmopresina nije smanjila vreme krvarenja određeno standardizovanim metodama, nije verovatno da će dezmopresin biti efikasan u zbrinjavanju kliničkih događaja krvarenja (videti odeljak 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 primenjuje pošto se uzrok krvarenja identifikuje i stavi pod kontrolu.

Hirurška intervencija

Pacijentima treba savetovati da obaveste svoje lekare i stomatologe ukoliko uzimaju tikagrelor pre nego što se zakaže bilo kakva hirurška intervencija i pre nego što uzmu bilo koji novi lek.

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

Pacijenti sa prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Pacijente sa akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar mogu biti lečeni tikagrelorom najduže tokom 12 meseci (studija PLATO).

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

Oštećenje funkcije jetre

Primena tikagrelora je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.3). Ograničeno je iskustvo sa primenom tikagrelora kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, stoga se savetuje oprez kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti kod kojih postoji rizik od bradikardijskih događaja

S obzirom na to da su primećene uglavnom asimptomatske ventrikularne pauze u jednoj ranijoj kliničkoj studiji, pacijenti sa povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. pacijenti bez pejsmejke 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 procenjivani bezbednost i efikasnost tikagrelora. Stoga, zbog ograničenog kliničkog iskustva, tikagrelor treba koristiti oprezno kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Osim toga, treba biti oprezan pri istovremenoj primeni tikagrelora sa lekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju. Međutim, u PLATO studiji nisu zabeleženi bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim reakcijama nakon istovremene primene sa jednim ili više lekova za koje se zna da izazivaju bradikardiju. (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (videti odeljak 4.5).

Tokom Holter podstudije u okviru PLATO studije, više pacijenata je imalo ventrikularne pauze ≥ 3 sekunde sa tikagrelorom nego sa klopidogrelom tokom akutne faze AKS. Produženje ventrikularne pauze utvrđeno Holterom pri primeni tikagrelora bilo je veće kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (CHF, engl. *chronic heart failure*) nego kod opšte ispitivane populacije tokom akutne faze AKS, ali ne i posle mesec dana primene tikagrelora ili u poređenju sa klopidogrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posledica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući sinkopu ili ugradnju pejsmejкера) kod ove populacije pacijenata (videti odeljak 5.1).

Dispnea

Dispnea je zabeležena kod pacijenata lečenih tikagrelorom. Dispnea je obično blagog do umerenog intenziteta i često se povlači bez potrebe za prekidom terapije. Kod pacijenata sa astmom/hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) može postojati povećani apsolutni rizik od pojave dispnee pri primeni tikagrelora. Tikagrelor treba koristiti oprezno kod pacijenata sa ranijom istorijom astme i/ili HOBP. Ovaj mehanizam još uvek nije 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 videti odeljak 4.8.

Povećanje koncentracije kreatinina

Koncentracije kreatinina mogu da se povećaju tokom terapije tikagrelorom. Ovaj mehanizam još uvek nije objašnjen. Bubrežnu funkciju treba proveriti u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) preporučuje se provera bubrežne funkcije mesec dana nakon početka terapije tikagrelorom, posvećujući posebnu pažnju pacijentima ≥ 75 godina, pacijentima sa umerenim/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 (videti odeljak 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.

Trombotička Trombocitopenijska Purpura (TTP)

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) je veoma retko bila zabeležena prilikom primene leka tikagrelor. Karakteriše je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija udružena ili sa neurološkim simptomima, oštećenom renalnom funkcijom ili povišenom telesnom temperaturom. TTP predstavlja potencijalno fatalno stanje koje zahteva brzo lečenje, uključujući i plazmaferezu.

Interference prilikom testiranja funkcije trombocita u dijagnostikovanju trombocitopenije izazvane heparinom (HIT)

U heparin-indukovanoj aktivaciji trombocita (HIPA), testu koji se koristi za dijagnostikovanje HIT-a, antitela anti-trombocitnog faktora 4/heparina, u serumu pacijenta, aktiviraju trombocite zdravih donora u prisustvu heparina. Zabeleženi su lažno negativni rezultati prilikom ispitivanja funkcije trombocita (što uključuje, ali ne mora biti ograničeno HIPA testom) za HIT kod pacijenata kod kojih je primenjivan tikagrelor. Ovo je povezano sa inhibicijom P2Y₁₂-receptora na trombocitima zdravih donora u u serumu/plazmi pacijenata kod testa sa tikagrelorom. Informacije o istovremenoj primeni sa tikagrelorom su neophodne za tumačenje HIT test funkcije trombocita.

Kod pacijenata kod kojih je razvijena HIT, trebalo bi proceniti odnos koristi i rizika za nastavak terapije tikagrelorom, uzimajući u obzir i protrombinsko stanje HIT-a i povećanje rizika od krvarenja tokom istovremenog lečenja antikoagulansima i tikagrelorom.

Ostalo

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

Preвременi prekid terapije

Preвременi prekid antitrombotične terapije, uključujući i lek Atixarso, može dovesti do povećanog rizika od nastanka kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda zbog postojeće bolesti. Stoga pre vremena prekid terapije treba izbegavati.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Atixarso sadrži natrijum. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, što odgovara esencijalnom "slobodnom natrijumu".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste 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 lekova na tikagrelor

Inhibitori CYP3A4

- Snažni inhibitori CYP3A4 – Istovremena primena 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 (videti odeljak 4.3).
- Umereni inhibitori CYP3A4 – Istovremena primena 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 nepromenjena. Tikagrelor nije imao nikakav uticaj na koncentracije diltiazema u plazmi. Može se očekivati da drugi umereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) imaju slično dejstvo i da se isto tako mogu istovremeno davati sa tikagrelorom.
- Primećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpfruta (3x200 mL). Ne očekuje se da je ovo povećanje izloženosti klinički relevantno za većinu pacijenata.

Induktori CYP3A

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

Ciklosporin (P-gp i CYP3A inhibitor)

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

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primeni tikagrelora s ostalim lekovima koji su takođe snažni inhibitori P-glikoproteina i umereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i hinidin) koji takođe mogu da povećaju izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lekova ne može izbeći, potreban je oprez prilikom njihove istovremene primene.

Drugi lekovi

Kliničke studije farmakoloških interakcija su pokazale da istovremena primena tikagrelora sa heparinom, enoksaparinom i acetilsalicilnom kiselinom ili dezmozpresinom nema nikakav uticaj na farmakokinetiku tikagrelora ili njegovog aktivnog metabolita, kao ni na agregaciju trombocita izazvanu sa ADP u poređenju sa samim tikagrelorom.

Ukoliko je klinički indikovano, lekove koji menjaju hemostazu treba oprezno koristiti u kombinaciji sa tikagrelorom.

Zapažena je odložena ili smanjena izloženost oralnim P2Y₁₂ inhibitorima, uključujući i tikagrelor i njegove aktivne metabolite kod pacijenata sa AKS lečenih morfinom (35% smanjenje izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta i odnosi se i na druge opioide. Klinički značaj nije poznat, međutim podaci ukazuju na potencijalno smanjenje efikasnosti tikagrelora kod pacijenata koji su istovremeno primenjivali tikagrelor i morfin. Kod pacijenata sa AKS kod kojih se primena morfina ne može obustaviti, a brza inhibicija P2Y₁₂ je neophodna, može se razmotriti parenteralna primena P2Y₁₂ inhibitora.

Uticaj tikagrelora na druge lekove

Lekovi koje metaboliše CYP3A4

Simvastatin – Istovremena primena 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 primena tikagrelora sa dozama simvastatina većim od 40 mg na dan može da izazove neželjena dejstva simvastatina i njih treba odmeriti u odnosu na potencijalne koristi. Simvastatin nije imao nikakav uticaj na vrednosti tikagrelora u plazmi. Tikagrelor bi mogao da ima sličan uticaj na lovastatin. Istovremena upotreba tikagrelora sa simvastatinom ili lovastatinom u dozama većim od 40 mg se ne preporučuje.

Atorvastatin – Istovremena primena atorvastatina i tikagrelora povećala je C_{max} atorvastatinske kiseline za 23% i PIK za 36%. Slična povećanja PIK i C_{max} su zabeležena kod svih metabolita atorvastatinske kiseline. Ova povećanja se ne smatraju klinički značajnim.

Sličan uticaj na druge statine koji se metabolišu putem CYP3A4 se ne može isključiti. Pacijenti iz PLATO studije koji su dobijali tikagrelor uzimali su različite statine, bez zabrinutosti da je to moglo da utiče na bezbednost statina u 93% kohorte PLATO studije koja je uzimala ove lekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Istovremena primena tikagrelora i supstrata CYP3A4 sa uskim terapijskim indeksima (tj. cisaprida ili ergot alkaloida) se ne preporučuje, s obzirom na to da tikagrelor može da poveća izloženost ovim lekovima.

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

Istovremena primena tikagrelora povećala je C_{max} digoksina za 75%, a PIK za 28%. Srednje vrednosti koncentracija digoksina neposredno pred primenu sledeće doze (engl. *trough levels*) su se povećale za oko 30% pri istovremenoj primeni tikagrelora, sa individualnim maksimalnim povećanjima do 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 lekovi sa malim terapijskim indeksom, kao što su digoksin ili ciklosporin, istovremeno sa tikagrelorom.

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

Lekovi koji se metabolišu putem CYP2C9

Istovremena primena tikagrelora sa tolbutamidom nije dovela do promene koncentracije bilo kog od ovih lekova u plazmi, što ukazuje da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 i da nije verovatno da može da promeni metabolizam lekova kao što su varfarin i tolbutamid koji je posredovan sa CYP2C9.

Oralni kontraceptivi

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

Lekovi za koje se zna da izazivaju bradikardiju

Zbog primećenih uglavnom asimptomatskih ventrikularnih pauza i bradikardije, treba biti oprezan kada se tikagrelor daje istovremeno sa lekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju (videti odeljak 4.4). Međutim, u PLATO studiji nisu zabeleženi bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim reakcijama

nakon istovremene primene jednog ili više lekova za koje se zna da izazivaju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

Druge istovremene terapije

U kliničkim studijama, tikagrelor je istovremeno davan sa acetilsalicilnom kiselinom, 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 (videti odeljak 5.1). Nisu zabeleženi bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželjenim interakcijama sa ovim lekovima.

Istovremena primena tikagrelora sa heparinom, enoksaparinom ili dezmopresinom nije imala nikakav uticaj na aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), aktivirano vreme koagulacije (ACT) ili određivanje faktora Xa. Međutim, zbog potencijalnih farmakodinamskih interakcija, treba biti oprezan pri istovremenoj primeni tikagrelora i lekova za koje se zna da menjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih abnormalnih kožnih krvarenja pri primeni lekova iz grupe selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, SSRI (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), savetuje se oprez kada se SSRI primenjuju sa tikagrelora, s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije kako bi izbegle trudnoću tokom terapije tikagrelorom.

Trudnoća

Ne postoje podaci ili su vrlo ograničeni o primeni tikagrelora kod trudnica. U studijama na životinjama je primećena reproduktivna toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena tikagrelora se ne preporučuje tokom trudnoće.

Laktacija

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se tikagrelor i njegovi aktivni metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3). Rizik po novorođenče/dete se ne može isključiti. Neophodno je doneti 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.

Fertilitet

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil tikagrelora procenjivan je u dve studije faze 3 (PLATO i PEGASUS) na više od 39000 pacijenata (videti odeljak 5.1).

U studiji PLATO, incidenca prekida lečenja zbog neželjenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali klopidogrel (7,4% naprema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidenca prekida lečenja 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 beležene neželjene reakcije kod pacijenata lečenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispnea (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti i MedRA klasi sistema organa (SOC, engl. *System organ class*). Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

Klasifikacija po sistemima organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nepoznato
Neoplazme benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Krvarenja tumora ^a	
Poremećaj krvi i limfnog sistema	Krvarenja povezana s poremećajima krvi ^b			Trombotična trombotična purpura ^c
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost, uključujući angioedem ^c	
Endokrini poremećaji				
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperurikemija ^d	Giht/Urični artritis		
Psihijatrijski poremećaji			Konfuzija	
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja	Intrakranijalno krvarenje	
Poremećaji vida			Krvarenje oka ^e	
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica	Krvarenje iz uha	
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea	Krvarenja u respiratornom sistemu ^f		
Gastrointestinalni poremećaji		Gastrointestinalno krvarenje ^g , dijareja, mučnina, dispepsija, konstipacija	Retroperitonealna hemoragija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Potkožno ili dermalno krvarenje, osip, pruritus ^h		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mišićna krvarenja ⁱ	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Krvarenje u urinarnom traktu ^j		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke			Krvarenja u reproduktivnom sistemu ^k	

Ispitivanja		Povišena koncentracija kreatinina u krvi ^d		
Povrede i trovanja i proceduralne komplikacije		Postproceduralno krvarenje, traumatska krvarenja ^l		

^anpr. krvarenje raka mokraćne bešike, raka želuca ili raka debelog creva

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

^c Identifikovano nakon stavljanja leka u promet

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

^e npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

^f npr. epistaksa, hemotiza

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

^h npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

ⁱ npr. hemartroza, krvarenje mišića

^j npr. hematurija, hemoragijski cistitis

^k npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopausalno krvarenje

^l npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

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 procena nakon 12 meseci (PLATO)

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

Velika druga: Klinički očigledna sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/L ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno 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-vrednost 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 klopidogetrelom. Nekolicina pacijenata iz PLATO studije je imala fatalna krvarenja: 20 (0,2%) koji su dobijali tikagrelor i 23 (0,3%) koji su dobijali klopidogetrel (videti odeljak 4.4).

Na osnovu starosti, pola, telesne mase, rase, geografske oblasti, istovremenih stanja, istovremene terapije i medicinske istorije, uključujući i prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, nisu mogla da se predvide ukupna ili neproceduralna velika krvarenja u PLATO studiji. Tako nijedna grupa nije identifikovana kao posebno rizična za bilo koju podgrupu krvarenja.

Krvarenje vezano za CABG:

U PLATO studiji, 42% od 1584 pacijenta (12% kohorte) koji su podvrgnuti 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 (videti odeljak 4.4).

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

Tikagrelor i klopidogetrel se nisu razlikovali po PLATO-definisanim velikim fatalnim/po život opasnim krvarenjima koja nisu bila u vezi sa CABG, ali 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 procena nakon 36 meseci (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilna kiselina N = 6958		Samo acetilsalicilna kiselina N = 6996	
Sigurni ishodi	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	KM%	p-vrednost
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 zahtevaju medicinsku pažnju	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO- Kategorije krvarenja definisane prema PLATO				
PLATO velika	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Fatalna/опасna 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 smanjenjem hemoglobina (Hgb) od ≥ 50 g/L, ili, kada Hgb nije dostupan, smanjenjem hematokrita (Hct) od 15%.

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

ICH: Intrakranijalno krvarenje

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

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

TIMI koja zahtevaju medicinsku pažnju: Koja zahtevaju intervenciju, ILI koja su dovela do hospitalizacije, ILI koja zahtevaju hitnu medicinsku procenu.

PLATO Velika Fatalna/опасna po život: Fatalna krvarenja, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI intraperikardijalno krvarenje sa srčanom tamponadom, ILI sa hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahteva lekove za povišenje krvnog pritiska ili 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: Zahteva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili lečenje krvarenja.

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

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika krvarenja, primećeni su i za kategorije TIMI velika ili mala krvarenja i PLATO velika i PLATO velika ili manja krvarenja (videti tabelu 3). Prekid lečenja zbog krvarenja bio je češći kod terapije tikagrelorom od 60 mg, u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaža (klasifikovana kao TIMI krvarenja koja zahtevaju medicinski nadzor), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja kod terapije tikagrelorom od 60 mg bio je isti u višestrukim prethodno definisanim podgrupama (npr. po starosti, polu, telesnoj masi, rasi, geografskoj regiji, po prisutnim stanjima i primenjivanim lekovima i po anamnezi) za krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili mala i PLATO velika krvarenja.

Intrakranijalno krvarenje:

Slične stope 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%).

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

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

Dispnea

Dispnea, osećaj nedostatka daha, je zabeležena kod pacijenata lečenih tikagrelorom. U PLATO studiji, neželjeni događaji u vidu dispnee (dispnea, dispnea pri mirovanju, dispnea pri fizičkom naporu, paroksizmalna noćna dispnea i noćna dispnea) su, kada su rezultati kombinovani, zabeležene kod 13,8% pacijenata lečenih tikagrelorom i kod 7,8% pacijenata lečenih klopidogrelom. Kod 2,2% pacijenata koji su uzimali tikagrelor i kod 0,6% koji si uzimali klopidogrel istraživači su smatrali da je dispnea uzročno povezana sa tretmanom u PLATO studiji, a kod malog broja pacijenata ona je bila ozbiljna (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogrel) (videti odeljak 4.4). Većina zabeleženih simptoma dispnee je bila blagog do umerenog intenziteta i u većini slučajeva je zabeležena kao pojedinačna epizoda ubrzo nakon započinjanja terapije.

U poređenju sa pacijentima lečenim klopidogrelom, pacijenti sa astmom/HOBP lečeni tikagrelorom mogu da imaju povećan rizik od javljanja dispnee koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor prema 0,53% klopidogrel) i ozbiljne dispnee (0,38% tikagrelor prema 0,00% klopidogrel). U apsolutnom smislu, ovaj rizik je bio veći nego kod ukupne PLATO populacije. Tikagrelor treba oprezno koristiti kod pacijenata sa prethodnom istorijom astme i/ili HOBP (videti odeljak 4.4).

Oko 30% epizoda je rešeno 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 starijih pacijenata postojala je veća verovatnoća za javljanje dispnee. Što se tiče grupe koja je dobijala tikagrelor, kod 0,9% pacijenata je prekinuta primena ovog leka zbog dispnee u odnosu na 0,1% pacijenata koji su dobijali klopidogrel. Viša incidenca dispnee pri primeni tikagrelora nije bila udružena sa novim ili pogoršanim bolestima srca ili pluća (videti odeljak 4.4). Tikagrelor ne utiče na rezultate testa funkcije pluća.

In U studiji PEGASUS, dispnea 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 dispnee bilo je blage do umerene jačine (videti odeljak 4.4). Pacijentii koji su prijavljivali dispneu češće su bili starije dobi i češće su na početku ispitivanja imali dispneu, HOPB ili astmu.

Ispitivanja

Povećanje koncentracije mokraćne kiseline: U PLATO studiji se koncentracija mokraćne kiseline u serumu povećala preko gornje granice normalne vrednosti kod 22% pacijenata koji su dobijali tikagrelor u odnosu na 13% pacijenata koji su dobijali klopidogrel. Odgovarajuće vrednosti u studiji PEGASUS bile su 9,1%, 8,8% odnosno 5,5% za tikagrelor u dozi od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo. Srednja koncentracija mokraćne kiseline u serumu se povećala za približno 15% posle primene tikagrelora u odnosu na približno 7,5% posle primene klopidogrela, a posle prekida terapije se smanjila za približno 7% kod grupe koja je dobijala tikagrelor, ali bilo kakvo smanjenje nije zabeleženo kod grupe koja je dobijala klopidogrel. 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 klopidogrel. Odgovarajuće vrednosti za giht/urični artritis u studiji PEGASUS bile su 1,6%, 1,5% i 1,1% za tikagrelor od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

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

Terapija

Trenutno nije poznat antidot koji bi poništio dejstva tikagrelora, a ne očekuje se da tikagrelor može da se eliminiše dijalizom (videti odeljak 4.4). Pri lečenju predoziranja se treba pridržavati lokalne standardne medicinske prakse. Očekivano dejstvo prekomerne doze tikagrelora je rizik od produženog krvarenja povezan sa inhibicijom trombocita. Ukoliko dođe do krvarenja treba primeniti druge odgovarajuće suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

ATC šifra: B01AC24

Mehanizam dejstva:

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

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

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

Farmakodinamski efekti

Javljanje 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 posle udarne doze od 180 mg od 41%, gde se maksimalno IPA dejstvo od 89% dostiže 2-4 sata posle primene doze i održava između 2-8 sati. 90% pacijenata je imalo finalnu vrednost IPA >70% 2 sata posle primene doze.

Prestanak dejstva

Ukoliko se planira CABG postupak, rizik od krvarenja je kod tikagrelora povećan u odnosu na klopidogetrel kada se primena leka prekine manje od 96 sati pre procedure.

Podaci o prelasku sa jednog na drugi lek

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 (videti odeljak 4.2).

Klinička efikasnost i bezbednost

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

Studija PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], poređenje tikagrelora i klopidogetrela, oba primenjena u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.

Studija PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], poređenje kombinacije tikagrelora i acetilsalicilne kiseline sa samostalnom terapijom acetilsalicilnom kiselinom.

Studija PLATO (akutni koronarni sindromi)

PLATO studija je uključivala 18624 pacijenta koji su se javili u roku od 24 sata nakon javljanja simptoma nestabilne angine (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 primene acetilsalicilne kiseline, tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta na dan se pokazao superiornijim od klopidogetrela koji je primenjivan u dozi od 75 mg na dan u prevenciji ukupnog primarnog cilja kardiovaskularne [KV] smrti, infarkta miokarda [IM] ili moždanog udara, sa razlikama koje su u vezi sa kardiovaskularnom smrću i infarktomiokarda. Pacijenti su dobili udarnu dozu klopidogetrela od 300 mg (moguće i 600 mg ukoliko su podvrgnuti PCI) ili 180 mg tikagrelora.

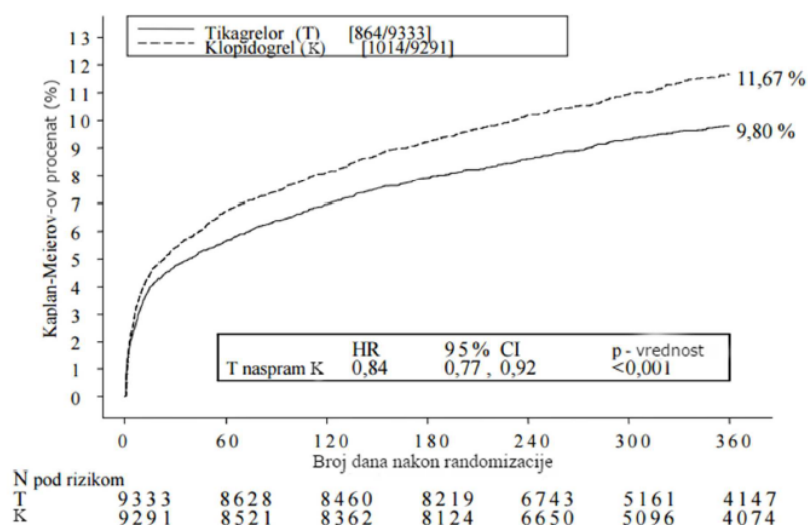
Rezultat se pojavio rano (smanjenje apsolutnog rizika – *absolute risk reduction* [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika- *Relative Risk Reduction* [RRR] od 12% posle 30 dana), sa konstantnim terapijskim efektom tokom celokupnog perioda od 12 meseci, što je dalo godišnje ARR od 1,9% i RRR od 16%. Ovo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

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

Slabo značajne terapijske interakcije zabeležene su po regionima, gde je HR (engl. *hazard ratio*) za primarni cilj bio povoljniji za tikagrelor u ostatku sveta, ali povoljniji za klopidogetrel u Severnoj Americi, što je predstavljalo približno 10% ukupne ispitivane populacije (p-vrednost interakcije =0,045). Eksplorativne analize su ukazale na moguću povezanost sa dozom acetilsalicilne kiseline, tako da je smanjena efikasnost zabeležena kada je tikagrelor primenjivan zajedno sa povećanim dozama ASA. Hronične dnevne doze acetilsalicilne kiseline koje treba davati istovremeno sa lekom Atixarso treba da budu 75-150 mg (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Slika 1 prikazuje procenu rizika za prvu pojavu bilo kog događaja u kombinovanoj krajnjoj tački efikasnosti.

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



Tikagrelor je smanjio pojavljivanje primarnog složenog parametra praćenja ishoda u poređenju sa klopidoogrelom kako kod UA/NSTEMI tako i kod STEMI populacije (Tabela 4). Prema tome, lek Atixarso od 90 mg primenjen dva puta dnevno zajedno sa niskom dozom acetilsalicilne kiseline može se primenjivati kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, infarkt miokarda bez ST elevacije [NSTEMI] ili infarkt miokarda sa ST elevacijom [STEMI]); uključujući pacijente koji su lečeni lekovima kao i one koji su lečeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili premoščavanjem koronarne arterije graftom (CABG).

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

	Tikagrelor 90 mg Dva puta dnevno (% pacijenata sa događajem) N=9333	Klopidoogrel 75 mg Jednom dnevno (% pacijenata sa događajem) N=9291	ARRa (%/godina)	RRRa (%) (95% CI)	p- vrednost
KV smrt, IM (isklj. asimptomatski (tihi) IM) ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Planirana intenzivna 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
(isklj. asimptomatski i 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 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 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 = $(1 - HR) \times 100\%$. 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 trombotički događaj. Ukupni IM uključuju i asimptomatske (tihe) IM, gde se datum otkrivanja događaja smatra datumom događaja.

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

Genetska PLATO substudija

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 klopidogrel u smanjenju velikih kardiovaskularnih događaja nije značajno uticao CYP2C19 ili ABCB1 genotip pacijenata. Slično kao i u ukupnoj PLATO studiji, ukupna velika krvarenja u PLATO studiji nisu se značajno razlikovala za tikagrelor i klopidogrel, bez obzira na CYP2C19 ili ABCB1 genotip. Ne-CABG PLATO veliko krvarenje je bilo povećano sa tikagrelorom u poređenju sa klopidogrelom kod pacijenata sa gubitkom jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je bilo slično kao i kod klopidogrela kod pacijenata bez gubitka funkcionalnih alela.

Kombinovani složeni parametar praćenja efikasnosti i bezbednosti

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

Klinička bezbednost

Holter substudija

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 zabeleženi nalazi kako u akutnoj fazi AKS, tako i posle mesec 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 posle mesec dana (videti odeljak 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 posle mesec 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 posledica povezanih sa ovim disbalansom (uključujući ugradnju pejsmejke) u ovoj populaciji pacijenata.

Studija PEGASUS (infarkta miokarda u anamnezi)

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uslovljena, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolirana, međunarodna, multicentrična studija sa paralelnim grupama koja je uključivala 21162 pacijenata, za procenu prevencije aterotrombotičkih događaja sa tikagrelorom primenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dva puta dnevno ili 60 mg dva puta dnevno) u kombinaciji sa 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 pre randomizacije) i koji su imali najmanje jedan od sledećih faktora rizika za aterotrombozu: starost ≥ 65

godina, dijabetes mellitus koji treba lečiti, drugi prethodni IM, dokazanu bolest koronarnih arterija koja zahvata višestruke krvne sudove ili hronično oštećenje funkcije bubrega koje nije u završnom stadijumu.

Pacijenti nisu bili pogodni za učešće ako je postojala planirana primena antagonista 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 meseci ili veliku hiruršku intervenciju tokom prethodnih 30 dana.

Klinička efikasnost

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

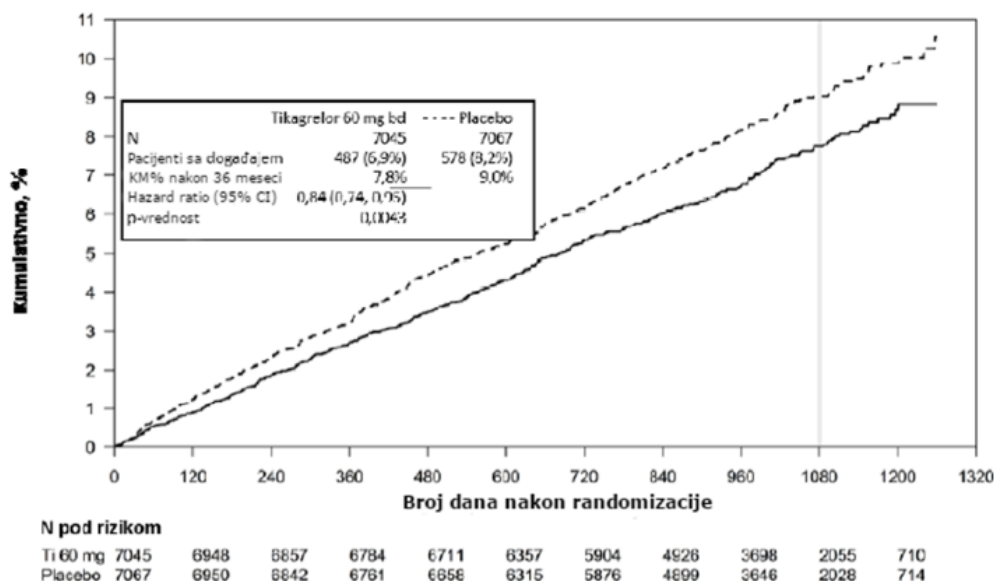


Tabela 5 – Analiza primarnih i sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (PEGASUS)

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dva puta dnevno + acetilsalicilna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilna kiselina N = 7067		P-vrednost
	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 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dva puta dnevno + acetilsalicilna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilna kiselina N= 7067		p- vrednost
	Pacijenti s događajem	KM %	HR (95% CI)	Pacijenti s događajem	KM %	
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*-vrednosti su izračunate 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 meseci.

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

(s) označava statističku značajnost

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

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

Iako su profili efikasnosti za doze od 90 mg i 60 mg bili slični, postoje dokazi da se niža doza bolje podnosi i ima bolji bezbednosni 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 primena leka Atixarso 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 bezbednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog lečenja.

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

Klinička bezbednost

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

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

Resorpcija tikagrelora je brza, sa medijanom t_{max} od približno 1,5 sat. Stvaranje glavnog cirkulišućeg metabolita AR-C124910XX (takođe aktivnog) tikagrelora je brzo sa medijanom t_{max} od približno 2,5 sata. Posle oralne primene 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, vrednost C_{max} je bila 627 nanograma/mL, a PIK-a 6255 nanograma*h/mL u stanju ravnoteže.

Procenjeno 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 promene 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 primeni oralno ili preko nazogastrične sonde u želudac, ima bioraspoloživost koja odgovara celim 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 cele 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 meri vezuju za proteine humane plazme (>99,0%).

Biotransformacija

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

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

Izlučivanje

Primarni put eliminacije tikagrelora je metabolizam u jetri. Kada se daje radioobeleženi tikagrelor, srednja vrednost izlučene radioaktivnosti iznosi približno 84% (57,8% u fecesu, 26,5% u urinu). Količine tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita izlučene urinom su bile manje od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najverovatnije bilijarna sekrecija. 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 zabeležene 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 (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Tikagrelor nije procenjivan kod pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2).

Pol

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Kod pacijenata sa krajnjim stadijumom bubrežne bolesti koji su na hemodijalizi, PIK i C_{max} tikagrelora od 90mg, primenjenog danima kada pacijent nije na dijalizi bio je 38%, odnosno 51% veći u poređenju sa ispitanicima sa normalnom renalnom funkcijom. Sličan porast izloženosti je primećen primenom tikagrelora neposredno pre dijalize (49% i 61%, redom), čime se pokazalo da tikagrelor ne podleže dijalizi. Izloženost aktivnim metabolitima raste u manjoj meri (AUC 13-14% and C_{max} 17-36%). Inhibicija agregacije trombocita tikagrelorom nije zavisila od dijalize kod pacijenata sa krajnjim stadijumom bolesti bubrega slično kao i kod osoba sa normalnom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

C_{max} i PIK tikagrelora su bile 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 dve grupe. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i ne postoje podaci o farmakokinetici kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata koji su na početku studije imali umereno ili teško povećanje za jednu ili više analiza funkcije jetre, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u proseku slične ili veće od onih kod pacijenata bez početnog povećanja. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Etnička pripadnost

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Gastrointestinalna iritacija je zabeležena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički relevantnim nivoima izloženosti (videti odeljak 4.8).

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

Kod pacova su zabeležene manje razvojne anomalije pri primeni maternalnih toksičnih doza (granica bezbednosti 5,1). Kod kunića je zabeleženo blago kašnjenje u sazrevanju jetre i razvoju skeleta na fetusima majki koje su dobijale visoke doze bez ispoljavanja toksičnosti za majku (granica bezbednosti 4,5).

Studije na pacovima i kunićima su pokazale reproduktivnu toksičnost sa blago smanjenim povećanjem telesne 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 radioobeleganim tikagrelorom su pokazale da se osnovno jedinjenje i njegovi metaboliti izlučuju u mleko pacova (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat
Hipromeloza
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat

Pomoćne supstance u omotaču tablete:

Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Talk
Propilenglikol
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne postoje posebni zahtevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVC/PVDC//Al) sa 14 film tableta. Blister je obeležen kalendarski i ima simbole sunca i meseca.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 4 blistera (ukupno 56 film tableta) od po 14 film tableta i Uputstvom za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Juriya Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-05156-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OB-NOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

26.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.