

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AGRİLOR® 60 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tikagrelor 60 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli bir yüzü “60T” yazılı yuvarlak film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Asetil salisilik asit (ASA) ile birlikte uygulanan AGRİLOR®, yetişkinlerde; miyokard infarktüsü (Mİ) hikayesi olan (1-3 yıl içinde) ve aterotrombotik olay açısından yüksek risk taşıyan hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

AGRİLOR® kullanan hastalar ayrıca, spesifik olarak kontrendike olmadıkça günde bir kez ASA'nın 75-150 mg'lık düşük idame dozunu da kullanmalıdır.

Miyokart infarktüsü öyküsü:

1-3 yıl içinde Mİ öyküsü olan ve bir aterotrombotik olay açısından yüksek riskin söz konusu olduğu hastalarda uzatılmış tedavi gerektiğinde günde iki kez AGRİLOR® 60 mg doz önerilir (bkz. Bölüm 5.1). Aterotrombotik olay açısından yüksek riske sahip AKS hastalarında AGRİLOR® 90 mg veya başka adenozin difosfat (ADP) reseptör inhibitörü ile ilk bir yıllık tedaviden sonra tedaviye ara vermeden devam tedavisi olarak başlanabilir. Tedaviye ayrıca Mİ geçirdikten sonraki 2 yıla kadar veya önceki ADP reseptör inhibitörü tedavisi durdurulduktan sonraki bir yıl içinde de başlanabilir. 3 yılın ötesinde uzatılmış tedavide tikagrelor'un etkililiği ve güvenliliği ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Eğer tedavinin değiştirilmesi gerekli olursa ilk AGRİLOR® dozu, diğer antitrombotik ilacın son dozundan 24 saat sonra uygulanmalıdır.

Unutulan doz

Tedavide kesintilerden de kaçınılmalıdır. AGRİLOR®'un bir dozunu almayı unutan hastalar, planlanmış olan zamanda yalnızca bir adet tablet olan bir sonraki dozu almalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

AGRİLOR® yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Tablet(ler)i bir bütün olarak yutamayan hastalar için, tabletler ince toz haline gelecek şekilde ezilip yarım bardak suda karıştırılarak hemen içilebilir. Takibinde boş bardak yarım bardak su ile çalkalanıp kalan içerik de içilmelidir. Karışım ayrıca nazogastrik tüp (CH8 veya daha büyüğü) ile uygulanabilir. Karışımın uygulanmasından sonra nazogastrik tüpü su ile durulamak önemlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tikagrelor çalışılmamıştır ve tikagrelorun bu hastalarda kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaların tedavisinde sınırlı bilgi mevcuttur. Doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak tikagrelor dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Tikagrelorun 18 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Tikagrelor veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.8),
- Aktif patolojik kanama,
- İntrakraniyal hemoraji öyküsü (bkz. Bölüm 4.8),
- Ağır derecede karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).
- Eşzamanlı uygulama tikagrelor maruziyette belirgin bir artışa neden olabileceği için, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol, klaritromisin, nefazodon, ritonavir ve atazanavir) ile tikagrelorun birlikte kullanılması.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama riski:

Bilinen kanama riski artmış olan hastalarda tikagrelor kullanımı, aterotrombotik olayların önlenmesinden elde edilecek yarara karşı dengelenmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1). Eğer klinik olarak endike ise, tikagrelor aşağıdaki hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır:

- Kanama eğilimi olan hastalar (örn., yeni travma, yeni ameliyat, koagülasyon bozuklukları, aktif veya yeni gastrointestinal kanama). Aktif patolojik kanaması olan hastalarda ve intrakraniyal hemoraji öyküsü ve ağır derecede karaciğer yetmezliği olanlarda tikagrelor kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
- Kanama riskini artırabilen tıbbi ürünleri (örn., nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), oral antikoagülanlar ve/veya fibrinolitikler) tikagrelor dozundan sonra 24 saat içinde eşzamanlı kullanan hastalar.

Trombosit transfüzyonu sağlıklı gönüllülerde tikagrelorun antitrombosit etkisini tersine çevirmez ve kanaması bulunan hastalarda klinik yarar sağlaması mümkün değildir. Tikagrelorun desmopressin ile eşzamanlı olarak uygulanması temel kanama zamanını azaltmadığı için, desmopressinin klinik kanama olaylarının tedavisinde etkili olması mümkün değildir (bkz. Bölüm 4.5).

Antifibrinolitik tedavi (aminokaproik asit veya traneksamik asit) ve/veya rekombinant faktör VIIa tedavisi hemostazı artırabilir. Kanamanın sebebi tanımlanıp kontrol altına alındıktan sonra tikagrelor tedavisi yeniden başlatılabilir.

Cerrahi:

Hastalara, herhangi bir cerrahi işlem planlanmadan önce ve herhangi bir yeni tıbbi ürün kullanmadan önce, tikagrelor aldıkları konusunda hekimlerini ve diş hekimlerini bilgilendirmeleri konusunda tavsiye verilmelidir.

Koroner arter bypass greft (KABG) operasyonu geçiren PLATO hastalarında, ameliyattan önceki birinci gün içinde ilaç kullanımı durdurulduğunda tikagrelor ile, klopidoğrelden daha fazla kanama meydana gelmiş; ancak ameliyattan 2 veya daha fazla gün önce tedavi durdurulduktan sonra majör kanama olaylarının oranı klopidoğrel ile karşılaştırıldığında benzer olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Eğer hastaya elektif cerrahi uygulanacaksa ve antitrombositik etki istenmiyorsa, tikagrelor ameliyattan 5 gün önce kesilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Daha önce iskemik inme geçirmiş hastalar:

Daha önce iskemik inme geçirmiş AKS hastaları, 12 aya kadar tikagrelor ile tedavi edilebilir (PLATO çalışması).

PEGASUS çalışmasına daha önce iskemik inme geçirmiş Mİ öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle, veri yokluğu nedeniyle bu hastalarda bir yılı aşan tedavi önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Tikagrelor kullanımı ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.3). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tikagrelor ile

deneyim sınırlı olduğundan bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Bradikardik olaylar için risk altında olan hastalar:

Holter EKG takibi klopidoğrele kıyasla tikagrelor ile uygulanan tedavi sırasında genellikle asemptomatik olan ventriküler duraklamaların sıklığında artış olduğunu göstermiştir. Bradikardik olay riski artan hastalar (örn., hasta sinüs sendromu, 2. veya 3. derece AV blok veya bradikardiye bağı senkop gözlenen pacemaker olmayan hastalar) tikagrelorun etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği ana çalışmalardan hariç tutulmuştur. Bu sebeple sınırlı klinik deneyim nedeniyle, tikagrelor bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Ek olarak, tikagrelor, bradikardiyi uyardığı bilinen tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, PLATO çalışmasında bradikardiyi uyardığı bilinen bir ya da daha fazla tıbbi ürünün (örn., % 96 beta blokörler, % 33 kalsiyum kanal blokörleri diltiazem ve verapamil ve % 4 digoksin) eşzamanlı uygulanmasının ardından klinik açıdan anlamlı advers reaksiyon kanıtı gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5).

PLATO’da Holter alt çalışması sırasında, AKS’lerin akut fazı süresince klopidoğrele kıyasla tikagrelor ile daha fazla hastada ≥ 3 saniyelik ventriküler duraklamalar ortaya çıkmıştır. Tikagrelor ile Holter tespitli ventriküler duraklamalardaki artış, genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında AKS’nin akut fazı sırasında kronik kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur; fakat bu etki, tikagrelor ile birinci ayda ya da klopidoğrel ile karşılaştırıldığında gözlenmemiştir. Bu hasta popülasyonundaki bu dengesizlik ile ilişkili (senkop ya da pacemaker yerleştirmesi dahil) advers klinik sonuç bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Dispne:

Dispne, tikagrelor ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Şiddeti genellikle hafif ila orta arasında değişmiş ve sıklıkla tedavinin kesilmesini gerektirmeden düzelmiştir. Astım/KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) hastalarında tikagrelor ile dispne olayının meydana gelmesindeki mutlak risk artmış olabilir. Tikagrelor, astım ve/veya KOAH öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Mekanizma henüz aydınlatılmamıştır. Bir hastanın yeni, uzun süreli veya ağırlaşan dispne olayını bildirmesi durumunda, bu olay detaylıca araştırılmalı ve tolere edilemezse tikagrelor tedavisi durdurulmalıdır. Daha fazla bilgi için Bölüm 4.8’e bakınız.

Kreatinin yükselmeleri:

Tikagrelor ile tedavi sırasında kreatinin düzeyleri yükselebilir. Mekanizma henüz aydınlatılmamıştır. Rutin tıbbi uygulamalara göre böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Ayrıca AKS hastalarında böbrek fonksiyonlarının, tikagrelor ile tedaviye başladıktan bir ay sonra, ≥ 75 yaş hastalara, orta/şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ve bir anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ile eşzamanlı tedavi alan hastalara özel dikkat gösterilerek kontrol edilmesi önerilir.

Ürik asit artışı:

Tikagrelor ile tedavi sırasında hiperürisemi oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hiperürisemi ya da gut artriti öyküsü olan hastalarda dikkat edilmesi önerilir. İhtiyati tedbir olarak ürik asit nefropatisi olan hastalarda tikagrelor kullanımı tavsiye edilmez.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP):

Tikagrelor kullanımıyla ilgili olarak çok nadiren Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) bildirilmiştir. Nörolojik bulgular, böbrek disfonksiyonu ya da ateş ile ilişkili olabilen trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. TTP, plazmaferez de dahil acil tedavi gerektiren potansiyel olarak ölümcül bir durumdur.

Diğer:

İdame ASA dozu ve klopidoğrele kıyasla tikagrelorun bağıl etkililiğinin araştırıldığı PLATO çalışmasında gözlenmiş olan bir ilişki temel alınarak, tikagrelor ve 300 mg üzerindeki ASA'nın yüksek idame dozunun eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavinin erken kesilmesi:

AGRİLOR® dahil herhangi bir antitrombotik tedavinin erken kesilmesi, hastanın altta yatan hastalığına bağlı olarak kardiyovasküler (KV) ölüm, MI veya inme riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle tedavinin erken kesilmesinden kaçınılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tikagrelor esasen bir CYP3A4 substratıdır ve zayıf bir CYP3A4 inhibitörüdür. Tikagrelor aynı zamanda bir P-glikoprotein (P-gp) substratı ve zayıf bir P-gp inhibitörüdür ve P-gp substratlarına maruziyeti artırabilir.

Tıbbi ve diğer ürünlerin tikagrelor üzerindeki etkisi

CYP3A4 inhibitörleri

- Güçlü CYP3A4 inhibitörleri - Ketokonazolün tikagrelor ile birlikte uygulanması tikagrelorun C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2,4 kat ve 7,3 kat artırmış; aktif metabolitin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla % 89 ve % 56 azaltmıştır. Diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (klaritromisin, nefazadon, ritonavir ve atanazavir) benzer etki göstermesi beklenmektedir ve bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin tikagrelor ile aynı anda kullanılmaları kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
- Orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri - Diltiazemin tikagrelor ile birlikte uygulanması tikagrelorun C_{maks} değerini % 69, EAA değerini 2,7 kat artırmıştır ve aktif metabolitin C_{maks} değerini % 38 azaltmış, EAA değerini değiştirmemiştir. Tikagrelorun diltiazemin plazma düzeyleri üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Diğer orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin (örn., amprenavir, aprepitant, eritromisin ve flukonazol) benzer bir etkiye sahip olacağı beklenmektedir ve tikagrelor ile aynı anda uygulanabilirler.
- Her gün yüksek miktarlarda (3x200 ml) greyfurt suyu tüketimlerinin ardından tikagrelor maruziyetinde 2 kat artış gözlenmiştir. Bu boyutta bir maruziyet artışının çoğu hastada klinik anlama sahip olması beklenmemektedir.

CYP3A4 indükleyicileri

Rifampisin tikagrelor ile birlikte uygulanması, tikagrelorun C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla % 73 ve % 86 azaltmıştır. Aktif metabolitin C_{maks} değeri değişmemiş ve EAA değeri % 46 azalmıştır. Diğer CYP3A4 indükleyicilerinin (örn., fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital)

tikagrelor maruziyeti azaltması beklenmektedir. Tikagrelorun güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulanması, tikagrelor maruziyetini ve etkililiğini azaltabilir; bu nedenle tikagrelor ile eşzamanlı olarak uygulanmaları tercih edilmez.

Siklosporin (P-gp ve CYP3A inhibitörü)

Tikagrelor ile siklosporinin (600 mg) birlikte uygulanması, tikagrelorun C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2,3 kat ve 2,8 kat artırmıştır. Siklosporin varlığında aktif metabolitin EAA değeri % 32 artarken, C_{maks} değeri % 15 azalmıştır.

Tikagrelorun, potent P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ve orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (örn., verapamil, kinidin) olan ve tikagrelor maruziyetini de artırabilecek diğer etkin maddelerle eşzamanlı kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Eğer bu tür bir birliktelikten kaçınılamıyorsa, eşzamanlı uygulama dikkatle yapılmalıdır.

Diğerleri

Klinik farmakoloji etkileşim çalışmaları, tikagrelorun heparin, enoksaparin ve ASA veya desmopressin ile birlikte uygulanmasının, tek başına tikagrelor uygulanmasına kıyasla tikagrelor ya da aktif metabolitinin farmakokinetiği üzerinde veya ADP'nin (adenozin difosfat) indüklediği trombosit agregasyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Klinik olarak endike olduğu takdirde, hemostazı değiştiren tıbbi ürünler tikagrelor ile kombinasyon halinde uygulanırken dikkatle kullanılmalıdır.

Morfinle tedavi uygulanan AKS'li hastalarda tikagrelor ve aktif metabolitinin de aralarında olduğu oral P2Y 12 inhibitörlerine gecikmiş ve azalmış maruziyet gözlenmiştir (tikagrelor maruziyetinde % 35 azalma). Bu etkileşim azalmış gastrointestinal motiliteyle ilişkili olabilir ve diğer opioidler için de geçerli olabilir. Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir fakat veriler tikagrelor ve morfinin eşzamanlı uygulandığı hastalarda tikagrelorun etkililiğinde azalma olması potansiyeline işaret etmiştir. Morfinin durdurulamayacağı ve hızlı P2Y 12 inhibisyonunun gerekli görüldüğü AKS'li hastalarda parenteral bir P2Y 12 inhibitörünün kullanılması düşünülebilir.

Tikagrelorun diğer tıbbi ürünler üzerinde etkisi

CYP3A4 ile metabolize olan tıbbi ürünler

- *Simvastatin* – Tikagrelor ile simvastatinin birlikte uygulanması, simvastatinin C_{maks} değerini % 81, EAA değerini % 56 artırmıştır ve bazı bireysel 2 ila 3 kat artışlarla birlikte simvastatin asidin C_{maks} değerini % 64 ve EAA değerini % 52 artırmıştır. Tikagrelorun günlük 40 mg'ı aşan simvastatin dozları ile birlikte uygulanması, simvastatinin advers etkilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir ve böyle uygulamalara potansiyel yararlarla karşılaştırma yapılarak karar verilmelidir. Simvastatinin tikagrelor plazma düzeyleri üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Tikagrelor lovastatin üzerinde de benzer etki gösterebilir. Tikagrelorun 40 mg'ın üzerindeki simvastatin veya lovastatin dozları ile eşzamanlı kullanılması önerilmez.
- *Atorvastatin* - Atorvastatin ve tikagrelorun birlikte uygulanması, atorvastatin asidin C_{maks} değerini % 23 ve EAA değerini % 36 artırmıştır. Tüm atorvastatin asit metabolitleri için EAA ve C_{maks} 'ta benzer artışlar gözlenmiştir. Bu artışların klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

- CYP3A4 tarafından metabolize olan diğer statinler üzerinde benzer bir etki çıkması ayrı tutulamaz. PLATO çalışmasında yer alan ve tikagrelor kullanan hastalar çeşitli statinler kullanmış olup, bu tıbbi ürünleri alan PLATO kohort grubunun % 93'ünde statin güvenliliği ile ilişkili endişe söz konusu olmamıştır.

Tikagrelor hafif bir CYP3A4 inhibitörüdür. Tikagrelor ile dar terapötik indekse sahip CYP3A4 substratlarının (yani sisaprid veya ergot alkaloidleri) birlikte uygulanması önerilmez; çünkü tikagrelor bu tıbbi ürünlere maruziyeti artırabilir.

P-glikoprotein (P-gp) substratları (digoksin, siklosporin dahil)

Eşzamanlı tikagrelor uygulaması digoksinin C_{maks} değerini % 75 ve EAA değerini % 28 artırmıştır. Tikagrelor ile eşzamanlı uygulamanın ardından ortalama taban digoksin düzeyleri yaklaşık olarak % 30 artmış, bazı kişilerdeki artış maksimum 2 kata kadar ulaşmıştır. Digoksin varlığında tikagrelorun ve aktif metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri etkilenmemiştir. Bu nedenle, digoksin gibi dar terapötik indekse sahip olan ve P-gp bağımlı tıbbi ürünlerin tikagrelor ile eşzamanlı uygulanmasında uygun klinik ve/veya laboratuvar takibinin yapılması önerilmektedir.

Tikagrelorun siklosporin kan düzeyleri üzerinde etkisi olmamıştır. Tikagrelorun diğer P-gp substratları üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

CYP2C9 ile metabolize olan tıbbi ürünler

Tikagrelorun tolbutamid ile birlikte uygulanması, her iki tıbbi ürünün de plazma düzeylerini değiştirmemiş, bu da tikagrelorun CYP2C9 inhibitörü olmadığı ve varfarin ve tolbutamid gibi CYP2C9 bağımlı metabolize olan tıbbi ürünlerin metabolizmasını değiştirmeyeceği izlenimini vermiştir.

Oral kontraseptifler

Tikagrelorun levonorgestrel ve etinil estradiol ile birlikte uygulanması etinil estradiol maruziyetini yaklaşık % 20 artırmış; fakat levonorgestrelin farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Levonorgestrel ve etinil estradiol tikagrelor ile birlikte uygulandığında oral kontraseptifin etkililiği üzerinde klinik olarak ilişkili bir etki beklenmemektedir.

Bradikardiyi indüklediği bilinen tıbbi ürünler

Çoğunlukla asemptomatik olan ventriküler duraklamalar ve bradikardi gözlemleri nedeniyle, tikagrelorun bradikardiyi uyardığı bilinen tıbbi ürünler ile eşzamanlı uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bununla birlikte, PLATO çalışmasında bradikardiyi uyardığı bilinen bir ya da daha fazla tıbbi ürünün (örn., % 96 beta blokörler, % 33 kalsiyum kanal blokörleri diltiazem ve verapamil ve % 4 digoksin) eşzamanlı uygulanmasının ardından klinik açıdan anlamlı advers reaksiyon kanıtı gözlenmemiştir.

Diğer eşlik eden tedavi

Klinik çalışmalarda tikagrelor, uzun vadede eşzamanlı hastalıklar için gerekli oldukça ASA, proton pompası inhibitörleri, statinler, beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri ile birlikte ve heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve intravenöz GpIIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte kısa süreler için yaygın şekilde

uygulanmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu tıbbi ürünlerle klinik olarak anlamlı advers etkileşimler gözlemlendiğine dair bulgu yoktur.

Tikagrelorun heparin, enoksaparin veya desmopressin ile eşzamanlı uygulanmasının aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) veya faktör Xa miktar testleri üzerinde etkisi olmamıştır. Bununla birlikte, potansiyel farmakodinamik etkileşimler nedeniyle tikagrelorun, hemostazı değiştirdiği bilinen tıbbi ürünler ile bir arada uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (örn., paroksetin, sertralin ve sitaloqram) ile kutanöz kanama anomalilerini içeren raporlar nedeniyle, kanama riskini artırabileceğinden tikagrelor ile SSRI'lar uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tikagrelor ile tedavi süresince gebe kalmamak için uygun doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Tikagrelorun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Tikagrelor gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakokinetik/toksikolojik veriler, tikagrelorun ve aktif metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Çocuk için emzirmenin yararları ve kadın için tedavinin yararları dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesine ya da tikagrelor tedavisinin kesilmesine/bu tedaviden kaçınılmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Tikagrelorun deney hayvanlarında erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tikagrelorun araç ve makine kullanma yetisi üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir etkilere sahiptir. Tikagrelor ile tedavi süresince sersemlik ve konfüzyon bildirilmiştir. Bu nedenle, bu semptomların görüldüğü hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Tikagrelorun güvenlik profili 39,000'in üzerinde hastayı içeren iki büyük faz 3 sonuç çalışmasında (PLATO ve PEGASUS) değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

PLATO çalışmasında tikagrelor tedavisi alan hastalarda advers olaylar sebebiyle tedaviyi bırakma insidansı, klopidoğrel kullanan hastalara göre daha yüksek olmuştur (% 7,4'e karşın % 5,4). PEGASUS çalışmasında tikagrelor tedavisi alan hastalarda advers olaylar sebebiyle tedaviyi bırakma insidansı, tek başına ASA tedavisi ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (tikagrelor 60 mg + ASA için % 16,1'e karşın tek başına ASA tedavisi için % 8,5). Tikagrelor ile tedavi edilen hastalarda en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar kanama ve dispnedir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolanmış özeti

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, tikagrelor ile yapılan çalışmaları takiben ya da pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiş olanlara göre tanımlanmıştır.

Advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) göre listelenmiştir. Advers reaksiyonlar, her bir SOC içinde sıklık kategorilerine göre sıralanmıştır ve azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İyi huylu, kötü huylu ve belirtilmemiş neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan: Tümör kanamaları^a

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kan hastalığı kanamaları^b

Bilinmiyor: Trombotik Trombositopenik Purpura^c

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem^c içeren hipersensivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi^d

Yaygın: Gut/Gut artriti

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, senkop, baş ağrısı

Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz hemorajisi^e

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Kulak hemorajisi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne

Yaygın: Solunum sistemi kanamaları^f

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrointestinal hemoraji^g, diyare, bulantı, dispepsi, konstipasyon

Yaygın olmayan: Retroperitoneal hemoraji

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri altı veya deride kanama^h, kaşıntı, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kasta kanamalarⁱ

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yolunda kanama^j

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Üreme sistemi kanamaları^k

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatininde artış^d

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar

Yaygın: Post-prosedürel hemoraji, travmatik kanamalar^l

^a örn., mesane kanseri, gastrik kanser, kolon kanseri nedeniyle kanama.

^b örn., morarmaya, spontan hematoma, hemorajik diatez eğilimde artış.

^c Pazarlama sonrası teşhis edilmiş deneyim

^d Sıklıklar laboratuvar gözlemlerinden elde edilmiştir (Başlangıçta referans aralığının altında ya da referans aralığı dahilinde değerden ürik asit artışı > normalin üst sınırı. Başlangıca göre > % 50 kreatinin artışları) ve ham advers olay bildirim sıklığı değildir.

^e örn., konjonktival, retinal, intraoküler kanama.

^f örn., burun kanaması, hemoptizi.

^g örn., dişeti kanaması, rektal hemoraji, gastrik ülser hemorajisi.

^h örn., ekimoz, cilt hemorajisi, peteşi.

ⁱ örn., hemartroz, kas hemorajisi.

^j örn., hematüri, hemorajik sistit.

^k örn., vajinal hemoraji, hematospermi, post-menopozal hemoraji.

^l örn., kontüzyon, travmatik hematoma, travmatik hemoraji.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı***Kanama******PLATO çalışmasındaki kanama bulguları***

PLATO çalışmasındaki genel kanama oranları sonuçları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1 – Genel kanama olaylarının analizi, 12 ayda Kaplan-Meier tahminleri (PLATO)

	Günde iki kez Tikagrelor 90 mg N=9235	Klopidogrel N=9186	<i>p-değeri*</i>
PLATO Toplam majör	11,6	11,2	0,4336
PLATO Majör Ölümcül/Yaşamı tehdit edici	5,8	5,8	0,6988
CABG olmayan PLATO Majör	4,5	3,8	0,0264
Prosedürel olmayan PLATO Majör	3,1	2,3	0,0058
PLATO Toplam majör + Minör	16,1	14,6	0,0084
Prosedürel olmayan PLATO Majör + Minör	5,9	4,3	<0,0001
TIMI tanımlı Majör	7,9	7,7	0,5669
TIMI tanımlı Majör + Minör	11,4	10,9	0,3272

Kanama kategorisi tanımları:

Majör Ölümcül/Yaşamı Tehdit Edici Kanama: Hemoglobinde >50 g/L azalma veya ≥ 4 birim eritrosit transfüzyonu ile klinik olarak belirgin; veya ölümcül; veya intrakraniyal; veya kardiyak tamponad ile intraperikardiyal; veya presörler veya ameliyat gerektiren şiddetli hipotansiyon veya hipovolemik şokun eşlik ettiği.

Majör Diğer: Hemoglobinde 30-50 g/L azalma veya 2-3 birim eritrosit transfüzyonu ile klinik olarak belirgin; veya anlamlı derecede engelleyici.

Minör Kanama: Kanamayı durdurmak veya tedavi etmek için tıbbi müdahale gerektiren.

TIMI Majör Kanama: Hemoglobinde >50 g/L azalma veya intrakraniyal hemoraji ile klinik olarak belirgin.

TIMI Minör Kanama: Hemoglobinde 30-50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin.

*Tek açıklayıcı değişken olarak tedavi grubu ile Cox orantısız tehlike modelinden hesaplanan *p*-değeri.

Tikagrelor ve klopidogrel PLATO Majör Ölümcül/Yaşamı tehdit edici kanama, PLATO toplam majör kanama, TIMI Majör kanama ya da TIMI Minör kanama oranları bakımından farklılık göstermemiştir (Tablo 1). Ancak klopidogrel ile karşılaştırıldığında tikagrelor ile daha fazla PLATO Majör + Minör kanama bileşimi meydana gelmiştir. PLATO’da daha az sayıda hastada ölümcül kanama olmuştur: Tikagrelor için 20 (% 0,2) ve klopidogrel için 23 (% 0,3) (bkz. Bölüm 4.4).

Yaş, cinsiyet, ağırlık, ırk, coğrafi bölge, eşzamanlı hastalıklar, eşlik eden tedavi ve önceki inme veya geçici iskemik atak dahil tıbbi öykü parametrelerinden hiçbirisi genel ya da prosedürel olmayan PLATO Majör kanamayı öngörmemiştir. Dolayısıyla, herhangi bir kanama alt grubu için belirli bir grubun risk altında olduğu teşhis edilmemiştir.

CABG ilişkili kanama: PLATO çalışmasında, koroner arter bypass graft (CABG) ameliyatı geçiren 1584 hastanın (kohortun % 12’si) % 42’sinde tedavi grupları arasında fark olmaksızın

PLATO Majör Ölümcül/Yaşamı tehdit edici kanama meydana gelmiştir. Ölümcül CABG kanaması her tedavi grubunda 6 kişide meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

CABG ile ilişkili olmayan kanama ve prosedürel ilişkili olmayan kanama: Tikagrelor ve klopidoğrel CABG olmayan PLATO tanımlı Majör Ölümcül/Yaşamı tehdit edici kanama açısından farklılık göstermemiştir; fakat PLATO tanımlı Toplam Majör, TIMI Majör ve TIMI Majör + Minör kanama tikagrelor ile daha yaygın olarak görülmüştür. Benzer şekilde, prosedürle ilişkili tüm kanamalar çıkarıldığında, klopidoğrelle kıyasla tikagrelor ile daha fazla kanama meydana gelmiştir (Tablo 1). Prosedürel olmayan kanama nedeniyle tedaviyi kesme, klopidoğrel (% 1,2; p<0,001) ile karşılaştırıldığında tikagrelor (% 2,9) ile daha yaygın olarak görülmüştür.

Intrakraniyal kanama: Klopidoğrel (n=14 kanama, % 0,2) ile karşılaştırıldığında tikagrelor (26 hastada n=27 kanama, % 0,3) ile daha fazla prosedürel olmayan intrakraniyal kanama meydana gelmiştir; bunlar arasında tikagrelor ile 11 kanama ve klopidoğrel ile 1 kanama ölümcüldür. Genel ölümcül kanamalarda farklılık bulunmamıştır.

PEGASUS çalışmasında kanama bulguları

PEGASUS çalışmasındaki genel kanama olaylarının sonuçları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2 – Genel kanama olaylarının analizi, 36 ayda Kaplan-Meier tahminleri (PEGASUS)

	Günde iki kez tikagrelor 60 mg + ASA N=6958		Tek başına ASA N=6996	
Güvenlilik sonlanım noktaları	% KM	Tehlike oranı (% 95 GA)	% KM	p-değeri
TIMI tanımlı kanama kategorileri				
TIMI Majör	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Ölümcül	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
İntrakraniyal Kanama (İK)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Diğer TIMI majör	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Majör veya Minör	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Majör veya Minör veya Tıbbi müdahale gerektiren	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO tanımlı kanama kategorileri				
PLATO Majör	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Ölümcül/Yaşamı tehdit edici	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Diğer PLATO Majör	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Majör veya Minör	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Kanama kategorisi tanımları:

TIMI Majör: Ölümcül kanama VEYA herhangi bir intrakraniyal kanama VEYA hemoglobinde (Hgb) ≥ 50 g/L'lik düşme veya Hgb mevcut olmadığında hemotokritte (Hct) % 15'lik düşme ile ilişkili klinik olarak belirgin hemoraji bulguları.

Ölümcül: 7 gün içinde doğrudan ölüme yol açan bir kanama olayı.

İK: İntrakraniyal Kanama (İntrakraniyal hemoraji).

Diğer TIMI Majör: Ölümcül olmayan İK dışı TIMI Majör kanama.

TIMI Minör: Hemoglobinde 30-50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin.

Tıbbi müdahale gerektiren TIMI: Müdahale gerektiren VEYA hastaneye yatışa yol açan VEYA değerlendirmeyi gerektiren.

PLATO Majör Ölümcül/Yaşamı tehdit edici: Ölümcül kanama VEYA herhangi bir intrakraniyal kanama VEYA kardiyak tamponad ile intraperikardiyal VEYA presör/inotrop veya ameliyat gerektiren hipovolemik şok veya şiddetli hipotansiyon ile VEYA hemoglobinde >50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin VEYA ≥ 4 ünite eritrosit transfüzyonu.

PLATO Majör Diğer: Anlamli derecede engelleyici VEYA hemoglobinde 30-50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin VEYA 2-3 ünite eritrosit transfüzyonu.

PLATO Minör: Kanamayı durdurmak veya tedavi etmek için tıbbi girişim gerektiren.

PEGASUS çalışmasında, günde iki kez tikagrelor 60 mg için TIMI Majör kanama tek başına ASA için olandan daha yüksektir. Ölümcül kanama için kanama riskinde artış görülmemiş ve tek başına ASA tedavisine kıyasla sadece intrakraniyal hemorajilerde küçük bir artış gözlenmiştir. Çalışmada birkaç ölümcül kanama olayı yaşanmıştır: Tikagrelor 60 mg için 11 (% 0,3) ve tek başına ASA tedavisi için 12 (% 0,3). Tikagrelor 60 mg ile TIMI Majör kanama riskinde gözlenen artışın nedeni, başlıca gastrointestinal sistem organ sınıfındaki olaylardan kaynaklanan Diğer TIMI Majör kanama sıklığının daha yüksek olmasıdır.

TIMI Majöre benzer kanama paternlerinde artış, TIMI Majör veya Minör ve PLATO Majör ve PLATO Majör veya Minör kanama kategorileri için görülmüştür (bkz. Tablo 2). Kanama nedeniyle tedavinin kesilmesi tek başına ASA tedavisine kıyasla tikagrelor 60 mg ile daha yaygındır (sırasıyla % 6,2 ve % 1,5). Bu kanamaların büyük çoğunluğu burun kanaması, morarma ve hematomlar gibi daha düşük ciddiyette (TIMI tıbbi müdahale gerektiren olarak sınıflandırılmış) kanamalardır.

Tikagrelor 60 mg'ın kanama profili TIMI Majör, TIMI Majör veya Minör ve PLATO Majör kanama olayları için çoklu önceden tanımlanmış alt gruplar arasında (örn., yaş, cinsiyet, kilo, ırk, coğrafik bölge, eşzamanlı rahatsızlıklar, eşzamanlı tedavi ve tıbbi öykü) tutarlı bulunmuştur.

İntrakraniyal kanama: Spontan intrakraniyal hemorajiler tikagrelor 60 mg ve tek başına ASA tedavisi için benzer oranlarda bildirilmiştir (her iki tedavi grubunda da $n=13$, % 0,2). Travmatik ve prosedürle ilişkili intrakraniyal hemorajiler tek başına ASA tedavisine ($n=10$, % 0,1) kıyasla tikagrelor 60 mg tedavisi ile küçük bir artış göstermiştir ($n=15$, % 0,2). Tikagrelor 60 mg ile 6 ölümcül intrakraniyal kanama ve tek başına ASA tedavisi ile 5 ölümcül intrakraniyal kanama meydana gelmiştir. İntrakraniyal kanama insidansı, araştırma altındaki popülasyonun anlamlı komorbidite ve kardiyovasküler risk faktörleri dikkate alındığında her iki tedavi grubunda da düşük olmuştur.

Dispne

Tikagrelor ile tedavi edilen hastalarda bir tür nefessizlik hissi olan dispne bildirilmiştir. PLATO çalışmasında dispne advers olayları (AO'lar) (dispne, istirahat halinde dispne, efora bağlı dispne, paroksizmal noktürnal dispne ve noktürnal dispne) bir arada ele alındığında, tikagrelor

ile tedavi edilen hastaların % 13,8'i ve klopidoğrel ile tedavi edilen hastaların % 7,8'si tarafından bildirilmiştir. Tikagrelor kullanan hastaların % 2,2'sinde ve klopidoğrel kullanan hastaların % 0,6'sında araştırmacılar dispnenin PLATO çalışmasındaki tedavi ile nedensellik ilişkisi içinde olduğunu ve azının ciddi olduğunu (% 0,14 tikagrelor; % 0,02 klopidoğrel) düşünmüştür (bkz. Bölüm 4.4). En çok bildirilen dispne semptomları hafif ila orta şiddette olup çoğu tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra tek bir epizot olarak bildirilmiştir.

Klopidoğrel ile karşılaştırıldığında tikagrelor ile tedavi edilen astım/KOAH hastalarında ciddi olmayan dispne (tikagrelor ile % 3,29'a karşın klopidoğrel ile % 0,53) ve ciddi dispne (tikagrelor ile % 0,38'e karşın klopidoğrel ile % 0,00) yaşama riski artmış olabilir. Mutlak terimlere göre, bu risk genel PLATO popülasyonundakinden daha yüksek bulunmuştur. Tikagrelor, astım ve/veya KOAH öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Epizotların yaklaşık % 30'u 7 gün içerisinde düzelmiştir. PLATO çalışmasına başlangıçta konjestif kalp yetmezliği, KOAH veya astımı olan hastalar dahil edilmiştir; bu hastalar ve yaşlılarda dispne bildirme olasılığı daha muhtemeldir. Klopidoğrel alanlar için % 0,1 oranı ile karşılaştırıldığında tikagrelor için hastaların % 0,9'u dispne nedeniyle çalışma ilacını bırakmıştır. Tikagrelor ile daha yüksek dispne insidansına yeni veya kötüleşen kalp veya akciğer hastalığı eşlik etmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Tikagrelor pulmoner fonksiyon testlerini etkilemez.

PEGASUS çalışmasında dispne, günde iki kez tikagrelor 60 mg alan hastaların % 14,2'sinde ve tek başına ASA alan hastaların % 5,5'inde bildirilmiştir. PLATO çalışmasında en çok bildirilen dispne olayları hafif ila orta şiddete olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Dispne bildiren hastalar daha yaşlı olma ve daha sık olarak da temelde dispne, KOAH veya astım hastası olma eğilimindedir.

Araştırmalar

Ürik asit yükselmeleri: PLATO çalışmasında, klopidoğrel alan hastalar ile % 13 olan oran ile kıyaslandığında tikagrelor alan hastaların % 22'sinde serum ürik asit, normalin üst sınırından daha fazla yükselmiştir. PEGASUS çalışmasında karşılık gelen değerler tikagrelor 90 mg, 60 mg ve plasebo için sırasıyla % 9,1, % 8,8 ve % 5,5 olmuştur. Ortalama serum ürik asit klopidoğrel ile yaklaşık % 7,5 olan oran ile karşılaştırıldığında tikagrelor ile yaklaşık % 15 artmış ve tedavi durdurulduktan sonra tikagrelor tedavisinde yaklaşık % 7'ye düşmüştür; ancak klopidoğrel ile bir azalma gözlenmemiştir. PEGASUS çalışmasında tikagrelor 90 mg ve 60 mg için ortalama serum ürik asit düzeylerinde sırasıyla % 6,3 ve % 5,6'lık geri dönüşlü yükselmeler bulunmuş, plasebo grubunda ise % 1,5'lik bir azalma yaşanmıştır. PLATO çalışmasında gut artriti sıklığı tikagrelor için % 0,2'ye karşın klopidoğrel için % 0,1 bulunmuştur. PEGASUS çalışmasında gut/gut artriti için karşılık gelen değerler tikagrelor 90 mg, 60 mg ve plasebo için sırasıyla % 1,6, % 1,5 ve % 1,1'dir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tikagrelor 900 mg'a kadar olan tekli dozlarda iyi tolere edilir. Gastrointestinal toksisitenin, tekli yükselen doz çalışmasında doz sınırlayıcı olduğu belirlenmiştir. Doz aşımı ile ortaya çıkabilecek diğer klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar arasında dispne ve ventriküler duraklamalar mevcuttur (bkz. Bölüm 4.8).

Doz aşımı durumunda yukarıdaki potansiyel advers reaksiyonlar meydana gelebilir ve bu durumda EKG takibi düşünülmelidir.

Tikagrelorun etkilerini tersine çevirecek bilinen bir antidot halihazırda mevcut değildir ve tikagrelor diyalizle temizlenebilir değildir (bkz. Bölüm 5.2). Doz aşımı tedavisinde yerel standart tıbbi uygulamalar takip edilmelidir. Aşırı tikagrelor dozunda, beklenen etki trombosit inhibisyonu ile ilişkili olarak kanama riski süresinin uzamasıdır. Trombosit transfüzyonunun kanama bulunan hastalarda klinik yarar sağlaması mümkün değildir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kanama gözlenirse, uygun destekleyici tedbirler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri (Heparin hariç)

ATC kodu: B01AC24

Etki mekanizması:

AGRİLOR®, oral, doğrudan etkili, P2Y₁₂ reseptör antagonistine selektif ve geri dönüşümlü olarak bağlanan ve ADP-aracılı P2Y₁₂'ye bağımlı trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu engelleyen, siklopentiltiazolopirimidin (SPTP) kimyasal sınıfının bir üyesi olan tikagrelor içermektedir. Tikagrelor ADP'nin bağlanmasını engellemez; ancak P2Y₁₂ reseptörüne bağlandığı zaman ADP-uyarılı sinyal iletimini engeller. Trombositler aterosklerotik hastalığın trombotik komplikasyonlarının başlaması ve/veya gelişmesinde yer aldıklarından, trombosit fonksiyon inhibisyonunun ölüm, MI veya inme gibi KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir.

Tikagrelor aynı zamanda, dengeleyici nükleozit taşıyıcısı-1'i (ENT-1) inhibe ederek lokal endojen adenosin düzeylerini de artırır.

Tikagrelorun sağlıklı gönüllülerde ve AKS hastalarında adenosin kaynaklı aşağıdaki etkileri güçlendirdiği belirlenmiştir: vazodilatasyon (sağlıklı gönüllülerde ve AKS hastalarında koroner kan akışı artışları ile ölçülür; baş ağrısı), trombosit fonksiyonu inhibisyonu (in vitro koşullarda insan tam kanında) ve dispne. Bununla birlikte, adenosinde gözlenen artışlar ve klinik sonuçlar (örn., morbidite-mortalite) arasındaki bağ henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir.

Farmakodinamik etkiler:

Etkinin başlaması

Tikagrelor için 180 mg yükleme dozundan 0,5 saat sonra yaklaşık % 41'lik ortalama trombosit agregasyon inhibisyonu (TAİ) değeri ile gösterildiği üzere, ASA tedavisi görmekte olan stabil koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda tikagrelor hızlı bir farmakolojik etki başlangıcı

gösterir; % 89'luk maksimum TAI etkisi dozdan 2-4 saat sonra ortaya çıkar ve 2-8 saat arasında sürer. Hastaların % 90'ında son uzatılmış TAI, dozdan 2 saat sonra > % 70 olmuştur.

Etkinin sonlanması

Eğer bir KABG prosedürü planlanıyorsa, tikagrelorun prosedürden önce 96 saatten daha kısa bir süre içerisinde kesilmesi durumunda tikagrelor kanama riski klopidoğrelle göre artmaktadır.

Geçiş verileri

Klopidoğrel 75 mg'dan günde iki kez tikagrelor 90 mg'a geçiş, % 26,4 mutlak TAI (IPA) artışı ile sonuçlanır ve tikagrelordan klopidoğrelle geçiş % 24,5 mutlak TAI azalması ile sonuçlanır. Hastalar antitrombotik etkide herhangi bir kesinti olmaksızın klopidoğrelden tikagrelorle geçebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Tikagrelorun etkililiği ve güvenliliği için klinik bulgular iki faz 3 çalışmasından elde edilmiştir:

- PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes] çalışması, her ikisi de ASA ve diğer standart tedavi ile kombinasyon halinde verilen tikagrelorun klopidoğrel ile karşılaştırılması
- PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients] çalışması, ASA ile kombinasyon halinde tikagrelor tedavisinin tek başına ASA tedavisi ile karşılaştırılması

PLATO çalışması (Akut Koroner Sendromlar)

PLATO çalışmasına stabil olmayan anjina (UA), ST yükselmesiz miyokart infarktüsü (NSTEMI) veya ST yükselmeli miyokart infarktüsü (STEMI) semptomları başladıktan sonraki 24 saat içerisinde gelen ve ilk tedavisi medikal veya perkütan koroner müdahale (PKM) ya da KABG olan 18.624 hasta dahil edilmiştir.

Klinik etkililik

Arka plan tedavisi olarak günde bir kez ASA kullanıldığında, günde iki kez tikagrelor 90 mg, KV ölüm, Mİ veya inmeden oluşan birleşik sonlanım noktasını önlemede günde bir kez 75 mg klopidoğrelle göre üstünlük göstermiş, oluşan farka ise KV ölüm ve Mİ sebebiyet vermiştir. Hastalar 300 mg klopidoğrel yükleme dozu (PKM varsa 600 mg olması mümkündür) veya 180 mg tikagrelor dozu almıştır.

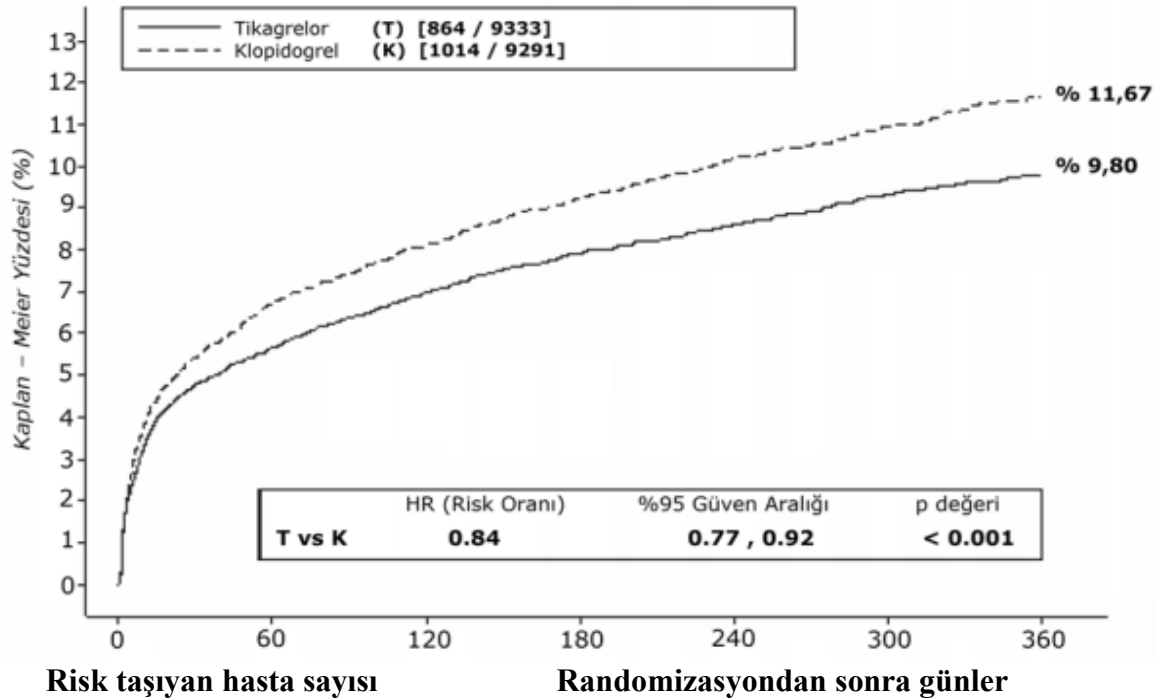
Bu sonuç erken dönemde ortaya çıkmış (30 günde mutlak risk azalması [MRA] % 0,6 ve nispi risk azalması [NRA] % 12), 12 aylık dönemin tamamında sabit bir tedavi etkisi söz konusu olmuş, % 16'lık NRA ile yıl başına % 1,9 MRA verimini sağlamıştır. Bu bulgu, hastaların 12 ay süreyle günde iki kez tikagrelor 90 mg ile tedavisinin uygun olduğunu düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.2). 54 AKS hastasının klopidoğrel yerine tikagrelor ile tedavi edilmesi 1 aterosklerotik olayı önleyecektir; 91 hastanın tedavisi ile bir KV ölüm önlenecektir (bkz. Şekil 1 ve Tablo 3).

Tikagrelorun, klopidoğrelin üzerindeki tedavi etkisi kilo; cinsiyet; diabetes mellitus, geçici iskemik atak veya hemorajik olmayan inme veya revaskülarizasyon dahil tıbbi öykü; heparinler, GpIIb/IIIa inhibitörleri ve proton pompa inhibitörlerini içeren eşzamanlı tedaviler

(bkz. Bölüm 4.5); son indeks olay tanısı (STEMI, NSTEMI veya UA); ve randomizasyonda hedeflenen tedavi yolağı (invazif veya medikal) dahil bir çok alt grup arasında tutarlı olmuştur.

Bölge ile zayıf anlamlılığa sahip bir tedavi etkileşimi gözlenmiş olup bunun neticesinde birincil sonlanım noktasının tehlike oranı (TO), dünyanın geri kalanında tikagrelor lehine iken incelenen toplam popülasyonun yaklaşık % 10'unu temsil eden Kuzey Amerika'da klopidoğrel lehinedir (etkileşim p-değeri=0.045). Keşif amaçlı analizler ASA dozu ile olası bir etkileşim akla getirmektedir: Artan ASA dozları ile tikagrelorda azalan etkililik gözlenmiştir. Tikagrelor ile verilecek kronik günlük ASA dozları 75-150 mg olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). Şekil 1'de bileşik etkililik sonlanım noktasında herhangi bir olayın ilk meydana gelmesine ait riskin tahmini gösterilmektedir.

Şekil 1 – KV ölüm, Mİ ve inmenin birincil klinik bileşik sonlanım noktası analizi (PLATO)



T	9333	8628	8640	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Tikagrelor hem UA/NSTEMI hem de STEMI popülasyonunda (Tablo 3) klopidoğrel ile karşılaştırıldığında birincil bileşik sonlanım noktasının oluşma oranını azaltmıştır. Dolayısıyla, medikal tedavi gören hastalar ve perkutan koroner müdahale (PKM) ya da koroner bypass grefti (CABG) ile tedavi edilen hastalar dahil olmak üzere AKS hastalarında (stabil olmayan anjina, ST yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü [NSTEMI] ve ST yükselmeli Miyokart İnfarktüsü [STEMI]) düşük doz ASA ile birlikte günde iki kez AGRİLOR® 90 mg kullanılabilir.

Tablo 3 – Birincil ve ikincil etkililik sonlanım noktalarının analizi (PLATO)

	Günde iki kez tikagrelor 90 mg (% olay yaşayan hasta yüzdesi) N=9333	Günde bir kez klopidogrel 75 mg (% olay yaşayan hasta yüzdesi) N=9291	MRA^a (%/yr)	NRA^a (%) (% 95 GA)	<i>p-değeri</i>
KV ölüm, Mİ (sessiz Mİ hariç) veya inme	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
İnvazif müdahale	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medikal müdahale	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV ölüm	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Mİ (sessiz Mİ hariç) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
İnme	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Tüm nedenlere bağlı ölüm, Mİ (sessiz Mİ hariç) veya inme	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV ölüm, toplam Mİ, inme, CRİ, Rİ, GİA veya diğer ATO ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Tüm nedenlere bağlı ölüm	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Belirli stent trombozu	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aMRA=mutlak risk azalması; NRA=nispi risk azalması= 1-tehlike oranı) x %100. Negatif NRA nispi risk artışını gösterir.

^bSessiz Mİ hariç.

^cCRİ=ciddi reküren iskemik; Rİ=reküren iskemik; GİA=geçici iskemik atak; ATO=arteriyel trombotik olay. Toplam Mİ, sessiz Mİ'yi içerir ve olayın tarihi, keşfedildiği tarih olarak belirlenir.

^dNominal anlamlılık değeri; tüm diğerleri önceden belirlenmiş hiyerarşi testlerine göre resmi olarak ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

PLATO genetik alt çalışması

PLATO çalışmasında 10,285 hastanın CYP2C19 ve ABCB1 genotiplerinin belirlenmesi, genotip grupları ile PLATO sonuçları arasındaki ilişkileri göstermiştir. Majör KV olayları azaltmada tikagrelorun klopidogrele üstünlüğü, hasta CYP2C19 veya ABCB1 genotipinden

anlamli derecede etkilenmemiştir. Genel olarak PLATO çalışmasına benzer şekilde, toplam PLATO Majör kanama, CYP2C19 veya ABCB1 genotipinden bağımsız olarak tikagrelor ve klopidoğrel arasında farklılık göstermemiştir. CABG olmayan PLATO Majör kanama, bir veya daha fazla CYP2C19 işlev kaybı alleleline sahip hastalarda klopidoğrel ile karşılaştırıldığında tikagrelor ile artmıştır fakat işlev kaybı alleli olmayan hastalarda klopidoğrel ile benzer olmuştur.

Kombine etkililik ve güvenlielik bileşimi

Kombine etkililik ve güvenlielik bileşimi (KV ölüm, Mİ, inme veya PLATO tanımlı “Toplam Majör” kanama), klopidoğrel ile karşılaştırıldığında tikagrelorun etkililiğindeki faydanın, AKS’den sonraki 12 ayda majör kanama olayları ile dengelenmediğini göstermektedir (MRA % 1,4, NRA % 8, TO 0,92; p=0,0257).

Klinik güvenlielik

Holter alt çalışması

PLATO çalışması sırasında ventriküler duraklamaların ve diğer aritmik epizotların ortaya çıkışını incelemek üzere araştırmacılar yaklaşık 3000 hastadan oluşan bir alt grupta Holter izlemi yapmıştır; bu hastaların yaklaşık 2000’nininde hem AKS’lerinin akut fazında hem de bir ay sonrasında kayıtlar mevcuttur. İncelenen ana değişken ≥ 3 saniyelik ventriküler duraklamaların meydana gelmesi olmuştur. Akut fazla klopidoğrel (% 3,5) ile karşılaştırıldığında tikagrelor (% 6,0) ile daha fazla hastada ventriküler duraklamalar olmuştur; ve 1 ay sonrasında sırasıyla % 2,2 ve % 1,6 olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). AKS’nin akut fazında ventriküler duraklamalardaki artış, KKY öyküsü olan tikagrelor hastalarında daha belirgin olmuştur (KKY öyküsü olmayan hastalarda % 9,2’ye karşın % 5,4; klopidoğrel hastaları için, % 4,0’a karşın KKY öyküsü olmayan hastalarda % 3,6’dır). Bu dengesizlik bir ayda meydana gelmemiştir: tikagrelor hastalarında KKY öyküsü olan ve olmayanlarda sırasıyla % 2,0’a karşın % 2,1 ve klopidoğrel ile % 3,8’e karşın % 1,4’tür. Bu hasta popülasyonunda bu dengesizlik ile ilişkili advers klinik sonuçlar söz konusu olmamıştır (pacemaker yerleştirilmesi durumları dahil).

PEGASUS Çalışması (Miyokart İnfarktüsü Öyküsü)

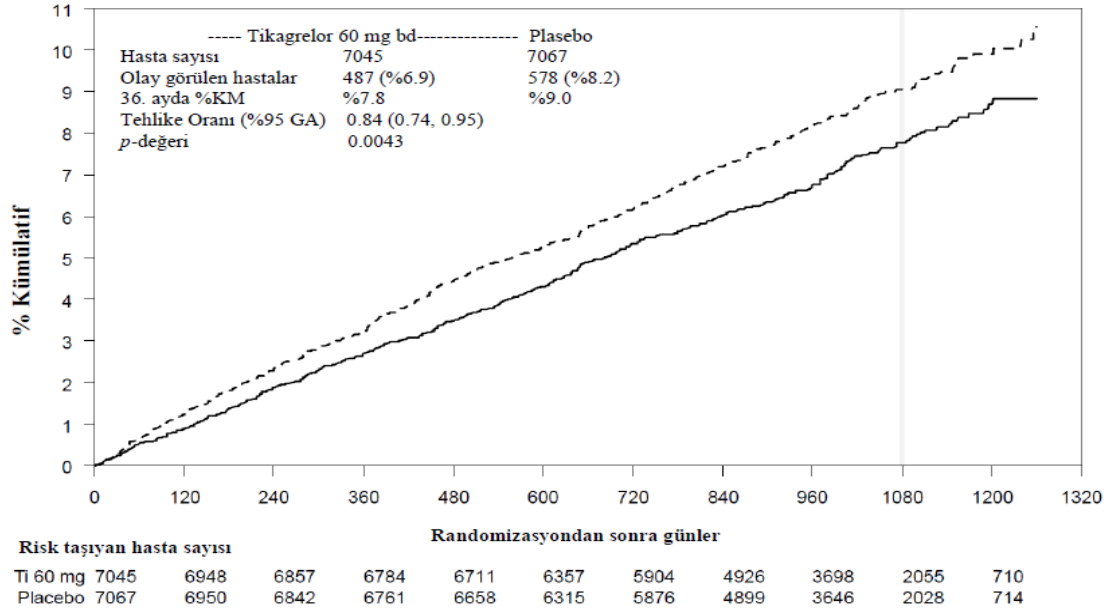
PEGASUS TIMI-54 çalışması, Mİ öyküsü ve aterotromboz açısından ek risk faktörleri olan hastalarda tek başına ASA tedavisi ile karşılaştırıldığında düşük doz ASA (75-150 mg) ile kombinasyon halinde 2 doz şeklinde (ya günde iki kez 90 mg ya da günde iki kez 60 mg) verilen tikagrelor ile aterotrombotik olayların önlenmesini değerlendiren 21,162 hastalı, olayların yön verdiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, uluslararası çok merkezli bir çalışmadır.

50 yaş veya üzeri, Mİ öyküsü (randomizasyondan 1 ila 3 yıl önce) ve aşağıdaki aterotromboz risk faktörlerinden en azından birine sahip hastalar çalışmaya katılım açısından uygun bulunmuştur: ≥ 65 yaş, ilaç tedavisi gerektiren diabetes mellitus, önceden geçirilmiş ikinci bir Mİ, çoklu damar KAH bulgusu veya son evre olmayan kronik böbrek fonksiyon bozukluğu.

Hastalar şu durumlarda çalışmaya katılım açısından uygunsuz bulunmuştur: Çalışma süresince P2Y12 reseptör antagonisti, dipiridamol, silostazol veya antikoagülan tedavisi planlanmışsa; pıhtılaşma bozukluğu varsa veya iskemik inme veya intrakraniyal kanama öyküsü varsa, santral sinir sistemi tümörü veya bir intrakraniyal vasküler anomali varsa; önceki 6 ay içinde gastrointestinal kanamaları olmuşsa veya önceki 30 gün içinde majör ameliyat geçirmişlerse.

Klinik etkililik

Şekil 2 – KV ölüm, Mİ ve inmenin birincil klinik bileşik sonlanım noktası analizi (PEGASUS)



Tablo 4 – Birincil ve İkincil Etkililik Sonlanım Noktalarının Analizi (PEGASUS)

	Günde iki kez tikagrelor 60 mg + ASA N=7045			Tek başına ASA N=7067		p-değeri
Özellikler	Olay görülen hastalar	% KM	TO (% 95 GA)	Olay görülen hastalar	% KM	
Birincil sonlanım noktası						
KV ölüm/Mİ/İnme bileşimi	487 (% 6,9)	% 7,8	0,84 (0,74, 0,95)	578 (% 8,2)	% 9,0	0,0043 (s)
KV ölüm	174 (% 2,5)	% 2,9	0,83 (0,68, 1,01)	210 (% 3,0)	% 3,4	0,0676
Mİ	285 (% 4,0)	% 4,5	0,84 (0,72, 0,98)	338 (% 4,8)	% 5,2	0,0314
İnme	91 (% 1,3)	% 1,5	0,75 (0,57, 0,98)	122 (% 1,7)	% 1,9	0,0337

Tablo 4 – Birincil ve İkincil Etkililik Sonlanım Noktalarının Analizi (PEGASUS) (Devam)

	Günde iki kez tikagrelor 60 mg + ASA N=7045			Tek başına ASA N=7067		p-değeri
Özellikler	Olay görülen hastalar	% KM	TO (%95 GA)	Olay görülen hastalar	%KM	
İkincil sonlanım noktası						
KV ölüm	174 (% 2,5)	% 2,9	0,83 (0,68, 1,01)	210 (% 3,0)	% 3,4	-
Tüm nedenlere bağlı mortalite	289 (% 4,1)	% 4,7	0,89 (0,76, 1,04)	326 (% 4,6)	% 5,2	-

Tehlike oranı ve p-değerleri, tek açıklayıcı değişken olarak tedavi grubu ile Cox orantılı tehlikeler modelinden hareketle tek başına ASA tedavisine karşın tikagrelor için ayrı ayrı hesaplanır.

36. ayda hesaplanan Kaplan-Meier yüzdesi. Not: KV ölüm, Mİ ve İnme bileşenleri için ilk olayların sayısı her bir bileşen için ilk olayların gerçek sayısı olup, bileşik sonlanım noktasındaki olay sayısına ilave edilmez. (s) İstatistiksel anlamı belirtir.

GA=Güven aralığı; KV=Kardiyovasküler; TO=Tehlike oranı; KM=Kaplan-Meier; Mİ=Miyokard infarktüsü.

ASA ile kombinasyon halinde hem günde iki kez 60 mg hem de günde iki kez 90 mg tikagrelor rejimleri çalışma periyodu boyunca tutarlı bir tedavi etkisi ile aterotrombotik olayların önlenmesinde (bileşik sonlanım noktası: KV ölüm, Mİ ve inme) tek başına ASA'dan üstün olup, tikagrelor 60 mg için % 16 nispi risk azalması (NRA) ve % 1,27 mutlak risk azalması (MRA) ve tikagrelor 90 mg için % 15 NRA ve % 1,19 MRA değerlerini vermektedir.

90 mg ve 60 mg'ın etkililik profili benzer olmasına rağmen, daha düşük dozun kanama ve dispne riski ile ilişkili olarak daha iyi güvenlik profili ve tolerabiliteye sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, ASA ile birlikte yalnızca günde iki kez uygulanan AGRİLOR® 60 mg Mİ öyküsü olan ve aterotrombotik olay gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastalarda aterotrombotik olayların (KV ölüm, Mİ ve inme) önlenmesi için önerilmektedir.

Tek başına ASA'ya göre günde iki kez tikagrelor 60 mg KV ölüm, Mİ ve inme birincil bileşik sonlanım noktasını anlamlı olarak azaltır. Bileşenlerin her biri birincil bileşik sonlanım noktasında azalmaya katkıda bulunmuştur (KV ölüm % 17 NRA, Mİ % 16 NRA ve inme % 25 NRA).

Birinci günden 360. güne kadar (% 17 NRA) ve 361 gün ve sonrasındaki (% 16 NRA) bileşik sonlanım noktası NRA'ları benzerdir. Uzatılmış tedaviden 3 yıl sonrasında tikagrelor ait etkililik ve güvenlik verileri sınırlıdır.

Mİ'den 2 yıldan fazla bir sürede klinik olarak stabil olan hastalarda veya önceki ADP reseptör inhibitörü tedavisi bırakıldıktan sonra bir yıldan fazla süre geçtiğinde günde iki kere tikagrelor 60 mg uygulandığında fayda olduğu yönünde kanıt söz konusu olmamıştır (KV ölüm, Mİ ve

inmede birincil bileşik sonlanım noktasında azalma yoktur: ancak majör kanamada artış vardır (ayrıca bkz. Bölüm 4.2.).

Klinik güvenlik

Kanama ve dispne nedeniyle tikagrelor 60 mg ile tedaviyi kesme oranı, >75 yaş hastalarda (% 42), daha genç hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmuş (% 23 - % 31 aralığında), >75 yaş hastalarda plaseboya karşın fark % 10'dan yüksek bulunmuştur (% 42'ye karşın % 29).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, akut koroner sendromlar (AKS) ve miyokard enfarktüsü (Mİ) öyküsüne sahip pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde tikagrelor ile çalışma sonuçlarını sunma zorunluluğunu iptal etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Tikagrelorun emilimi, medyan t_{maks} değeri ile yaklaşık 1,5 saat olup hızlıdır. Tikagrelorun dolaşımdaki başlıca metaboliti AR-C124910XX'in (aynı zamanda aktif metaboliti) oluşumu yaklaşık 2,5 saat medyan t_{maks} değeri ile hızlıdır. 90 mg tikagrelorun sağlıklı gönüllülere aç karnına oral yolla uygulanmasının ardından C_{maks} değeri 529 ng/mL ve EAA değeri 3451 ng*s/mL'dir. Ana metabolit oranları C_{maks} için 0.28 ve EAA için 0,42'dir. Mİ öyküsü olan hastalarda tikagrelor ve AR-C124910XX'in farmakokinetiği, AKS popülasyondaki ile genel olarak benzer olmuştur. PEGASUS çalışmasının popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, medyan tikagrelor C_{maks} değeri 391 ng/mL ve tikagrelor 60 mg için kararlı durumda EAA değeri 3801 ng*s/mL'dir. Tikagrelor 90 mg için kararlı durumda C_{maks} 627 ng/mL ve EAA 6255 ng*s/mL'dir.

Tikagrelorun ortalama mutlak biyoyararlanımı % 36 olarak tahmin edilmektedir. Yüksek oranda yağ içeren bir öğünün alınması, tikagrelor EAA değerinde % 21'lik artışa ve aktif metabolitin C_{maks} değerinde % 22'lik düşüşe neden olmuştur; fakat tikagrelorun C_{maks} değerinde veya aktif metabolitin EAA değeri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu küçük değişikliklerin minimal klinik öneme sahip olduğu düşünülmektedir; bu nedenle tikagrelor aç veya tok karnına alınabilir. Gerek tikagrelor gerekse aktif metaboliti P-gp substratlarıdır.

Ezilmiş ve suyla karıştırılmış tikagrelor tabletler, oral olarak ya da bir nazogastrik tüp aracılığıyla mideye uygulandığında, tikagrelorun ve aktif metabolitin EAA ve C_{maks} değerleri göz önünde bulundurulduğunda tam tabletlerle benzer bir biyoyararlanıma sahip oldukları görülmektedir. Ezilmiş ve suyla karıştırılmış tikagrelor tabletlerden başlangıç maruziyeti (dozdan 0.5 ve 1 saat sonra) tam tabletlere kıyasla daha yüksek olmuş, daha sonra (2 ila 48 saat) genellikle benzer bir konsantrasyon profili ortaya çıkmıştır.

Dağılım:

Tikagrelorun kararlı durum dağılım hacmi 87,5 litredir. Tikagrelor ve aktif metaboliti insan plazma proteinine büyük ölçüde bağlanır (>% 99,0).

Biyotransformasyon:

CYP3A4, tikagrelorun metabolizmasından ve aktif metabolitin oluşumundan sorumlu majör enzimdir ve diğer CYP3A substratları ile etkileşimleri aktivasyondan inhibisyona kadar değişebilir.

Tikagrelorun majör metaboliti AR-C124910XX olup, aynı zamanda trombosit P2Y₁₂ ADP-reseptörüne in vitro bağlanması değerlendirildiğinde aktif olduğu da belirlenmiştir. Aktif metabolite sistemik maruziyet, tikagrelor için elde edilenin yaklaşık olarak % 30-40'ıdır.

Eliminasyon:

Tikagrelor eliminasyonunun primer yolu hepatik metabolizmadır. Radyoaktif işaretli tikagrelor uygulandığında, radyoaktivitenin ortalama geri eldesi yaklaşık olarak % 84'tür (feçeste % 57,8, idrarda % 26,5). Tikagrelor ve aktif metabolitin her ikisinin de idrardan geri eldesi dozun % 1'inden daha azdır. Aktif metabolit için primer eliminasyon yolu ağırlıklı olarak safra ile atılımdır. Ortalama t_{1/2} tikagrelor için yaklaşık olarak 7 saat ve aktif metabolit için 8,5 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tikagrelor doğrusal farmakokinetik sergiler ve tikagrelor ve aktif metabolite (AR-C124910XX) maruziyet 1260 mg'a kadar yaklaşık olarak dozla orantılıdır.

Özel popülasyonlar

Yaşlı hastalarda:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre yaşlı (≥ 75 yaş) AKS hastalarında daha genç hastalara kıyasla tikagrelor (C_{maks} ve EAA'nın her ikisi için yaklaşık % 25) ve aktif metabolite daha yüksek maruziyetler gözlenmiştir. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalarda:

Tikagrelor pediyatrik popülasyonda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1).

Cinsiyet:

Erkeklere kıyasla kadınlarda tikagrelor ve aktif metabolite daha yüksek maruziyetler gözlenmiştir. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) tikagrelor maruziyet yaklaşık % 20 daha düşüktür ve aktif metabolite maruziyet yaklaşık % 17 daha yüksektir.

Hemodiyaliz uygulanmakta olan terminal evre böbrek hastalığına sahip hastalarda diyaliz uygulanmayan bir günde uygulanan tikagrelor 90 mg'nin EAA ve C_{maks} değerinin normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerdekine kıyasla % 38 ve % 51 daha yüksek olduğu görülmüştür. Tikagrelorun diyalizle temizlenebilir olmadığını gösterir şekilde, tikagrelor diyalizden hemen önce uygulandığında maruziyette benzer bir artış gözlenmiştir (sırasıyla %

49 ve % 61). Aktif metabolite maruziyet daha düşük boyutta artış sergilemiştir (EAA % 13-14, C_{maks} % 17-36). Terminal evre böbrek hastalığı bulunan hastalarda tikagrelorun trombosit agregasyonu inhibisyonu (IPA) etkisinin diyalizden bağımsız olduğu ve normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerdekiyle benzer olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Eşlenmiş sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tikagrelor için C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla % 12 ve % 23 daha yüksektir; bununla birlikte tikagrelorun TAI etkisi iki grup arasında benzerdir. Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Tikagrelor, ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamış olup, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır. Başlangıçta bir veya daha fazla karaciğer fonksiyonu testinde orta veya şiddetli yükselmesi olan hastalarda tikagrelor plazma konsantrasyonları, başlangıçta yükselmeleri olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında ortalama olarak benzer veya hafif şekilde daha yüksek olmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

İrk:

Beyaz ırktan hastalarla kıyaslandığında Asya kökenli hastalarda ortalama biyoyararlanım % 39 daha yüksektir. Beyaz ırktan hastalarla kıyaslandığında tikagrelorun biyoyararlanımı kendilerini siyah ırk olarak tanımlayan hastalarda % 18 daha düşük; klinik farmakoloji çalışmalarında beyaz ırkla kıyaslandığında Japon gönüllülerde tikagrelöre maruziyet (C_{maks} ve EAA) yaklaşık % 40 (vücut ağırlığı için ayarlandıktan sonra % 20) daha yüksektir. Kendilerini İspanyol veya Latin kökenli olarak tanımlayan hastalarda maruziyet beyaz ırk ile benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tikagrelor ve majör metaboliti için klinik öncesi veriler, güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksik potansiyel konvansiyonel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için kabul edilemez riskli advers etkiler göstermemiştir.

Çeşitli hayvan türlerinde klinik açıdan anlamlı maruziyet düzeylerinde gastrointestinal iritasyon gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Dişi sıçanlarda yüksek dozda tikagrelor uterus tümörleri (adenokarsinomalar) insidansında artış ve hepatik adenomların insidansında artış göstermiştir. Uterus tümörlerinin mekanizması olasılıkla sıçanlarda tümörlere neden olan hormonal dengesizliktir. Hepatik adenomların mekanizması olasılıkla karaciğerde kemirgenlere özgü enzim indüksiyonudur. Dolayısıyla, karsinogenite bulgularının insanlarla ilişkisinin olası olmadığı düşünülmektedir.

Sıçanlarda maternal toksik dozda (güvenlik sınırı 5,1) minör gelişimsel anomaliler görülmüştür. Tavşanlarda yüksek dozda dişilerin fetüslerinde, maternal toksisite görülmezsizin (güvenlik sınırı 4,5) karaciğer olgunlaşmasında ve iskelet gelişiminde hafif bir gecikme görülmüştür.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yürütülen çalışmalar, anne vücut ağırlığı artışında hafif azalma ve gecikmiş doğum ile yenidoğan yaşama kapasitesi ve doğum ağırlığında azalma ile üreme toksisitesi göstermiştir. Tikagrelor dişi sıçanlarda düzensiz sıklıslara (genellikle uzamış sıklıslar) neden olmuş; fakat erkek ve dişi sıçanlarda genel fertilitiyi etkilememiştir.

Radyoaktif işaretli tikagrelor ile yürütülen farmakokinetik çalışmalar, ana bileşiğin ve metabolitlerinin, sıçanların sütü ile atıldığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol 25 C
Sodyum Nişasta Glikolat
Dibazik Kalsiyum Fosfat Dihidrat
Magnezyum Stearat
Hidroksipropil Metil Selüloz
Titanyum Dioksit
Polietilen Glikol 400/ Makrogol 400
Talk
Kırmızı Demir Oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/PVDC (250 µm /40 g/m²) Şeffaf – Alu Folyo (20 µm) blister ambalajlarda 56 film tablet.

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No: 4
34418 Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

2019/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 10.01.2019

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: