**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

Tingora

60 mg film tablete

90 mg film tablete

*tikagrelor*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tingora, 60 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 60 mg tikagrelora.

Tingora, 90 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 90 mg tikagrelora.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tingora, 60 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne, film tablete ružičaste boje sa utisnutom oznakom ,,EL1” na jednoj strani tablete.

Tingora, 90 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne, film tablete žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Lijek Tingora, primjenjen istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASA), je indikovan za prevenciju aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata sa:

- akutnim koronarnim sindromom (AKS) ili

- infarktom miokarda u anamnezi (IM) i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja (pogledati dijelove 4.2 i 5.1)

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

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

Akutni koronarni sindrom

Terapiju lijekom Tingora treba započeti inicijalnom udarnom, pojedinačnom dozom od 180 mg (dvije tablete od 90 mg), a zatim nastaviti dozom od 90 mg dva puta na dan. Preporučuje se da terapija lijekom Tingora, 90 mg dva puta dnevno traje 12 mjeseci kod pacijenata sa AKS, osim ukoliko je prekid primjene lijeka Tingora klinički indikovan (pogledati dio 5.1).

Infarkt miokarda u anamnezi

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

Ako je potrebno prebacivanje, prva doza lijeka Tingora mora se primjeniti 24 sata nakon posljednje doze drugog antitrombocitnog lijeka.

Propuštena doza

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

Posebne populacije

*Stariji pacijenti*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih pacijenata (pogledati dio 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (pogledati dio 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*

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

*Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost tikagrelora kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovlјene. Ne postoji relevantna upotreba tikagrelora kod djece koja imaju anemiju srpastih ćelija (pogledati dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za oralnu upotrebu.

Lijek Tingora se može uzimati sa ili bez hrane.

Pacijenti koji ne mogu da progutaju cijelu tabletu(e), tablete mogu smrviti do finog praha i razmutiti u pola čaše vode i odmah popiti. Čašu je potrebno isprati sa još pola čaše vode i popiti sadržaj. Smješa se takođe može primjeniti preko nazogastrične sonde (CH8 ili veće). Važno je isprati nazogastričnu sondu vodom nakon davanja smješe.

**4.3. Kontraindikacije**

Preosjetlјivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 (pogledati dio 4.8).

* Aktivno patološko krvarenje.
* Prethodno intrakranijalno krvarenje (pogledati dio 4.8).
* Teško oštećenje funkcije jetre (pogledati dijelove 4.2, 4.4 i 5.2)
* Istovremena primjena tikagrelora sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol,

klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) jer istovremena primjena može da dovede do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (pogledati dio 4.5).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Rizik od krvarenja

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

* Pacijenti skloni krvarenju (npr. zbog nedavne traume, nedavne hirurške intervencije,

poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja) ili kod kojih postoji povećan rizik od traume. Upotreba tikagrelora je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim patološkim krvarenjem, kod pacijenata sa ranijom intrakranijalnom hemoragijom i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dio 4.3).

* Pacijenti kod kojih se istovremeno primjenjuju lijekovi koji mogu da povećaju rizik od

krvarenja (npr. nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od primjene tikagrelora.

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

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

Hirurška intervencija

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

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

Pacijenti sa prethodnim ishemijskim moždanim udarom

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

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pacijenti kod kojih postoji rizik od bradikardijskih događaja

Holter EKG monitoring je pokazao povećanu učestalost uglavnom asimptomatske ventrikularne pauze tokom terapije tikagrelolom u poređenju sa klopidogrelom. Pacijenti sa povećanim rizikom od bradikardnih događaja (npr. pacijenti bez pejsmejkera koji imaju sindrom bolesnog sinusa (eng. *sick sinus syndrome*), AV blok drugog i trećeg stepena, ili sinkopu koji su u vezi sa bradikardijom) isklјučeni su iz glavnih studija u kojima su procjenjivane bezbjednost i efikasnost tikagrelora. Stoga, zbog ograničenog kliničkog iskustva, tikagrelor treba koristiti oprezno kod ovih pacijenata (pogledati dio 5.1).

Osim toga, treba biti oprezan pri istovremenoj primjeni tikagrelora sa lijekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju. Međutim, u PLATO studiji nisu zabilježeni bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželјenim reakcijama nakon istovremene primjene sa jednim ili više lijekovi za koje se zna da izazivaju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (pogledati dio 4.5).

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

U postmarketinškom periodu kod pacijenata koji su uzimali tikagrelor prijavljeni su bradiaritmični događaji i AV blokovi (pogledati dio 4.8), prvenstveno kod pacijenata sa AKS-om, gde su srčana ishemija i lijekovi koji se koriste istovremeno a koji smanjuju srčanu frekvencu ili utiču na srčanu provodljivost potencijalni zbunjujući faktor.

Kliničko stanje pacijenta i istovremeno uzimanje lijekova trebaju biti procijenjenji kao potencijalni uzroci prije prilagođavanja terapije.

Dispnea

Dispnea je zabilježena kod pacijenata liječenih tikagrelorom. Dispnea je obično blagog do umjerenog intenziteta i često se povlači bez potrebe za prekidom terapije. Kod pacijenata sa astmom/hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) može postojati povećani apsolutni rizik od pojave dispnee pri primjeni tikagrelora. Tikagrelor treba koristiti oprezno kod pacijenata sa ranijom istorijom astme i/ili HOBP. Ovaj mehanizam još uvek nije objašnjen. Ukoliko pacijent prijavi novonastalu, produženu ili pogoršanu dispneu to treba potpuno ispitati i ukoliko je pacijent ne podnosi, terapiju tikagrelorom treba prekinuti. Za više detalјa pogledati dio 4.8.

Centralna apneja u snu

Centralna apneja u snu, uključujući Cheine-Stokesovo disanje, prijavljena je u postmarketinškom periodu kod pacijenata koji su uzimali tikagrelor. Ako se sumnja na centralnu apneju u snu, treba razmotriti dalju kliničku procjenu.

Povećanje koncentracije kreatinina

Koncentracije kreatinina mogu da se povećaju tokom terapije tikagrelorom. Ovaj mehanizam još uvek nije objašnjen. Funkciju bubrega treba provjeriti u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) preporučuje se kontrola funkcije bubrega mjesec dana nakon početka terapije tikagrelorom, posvećujući posebnu pažnju pacijentima ≥ 75 godina, pacijentima sa umjerenim/teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i onima koji istovremeno dobijaju terapiju nekim antagonistom angiotenzinskih receptora (ARB, engl. *angiotensin receptor blocker*).

Povećanje koncentracije mokraćne kiseline

Hiperurikemija se može javiti kod pacijenata na terapiji tikagrelorom (pogledati dio 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.

Trombocitna trombocitopenijska purpura (eng. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* (TTP))

Trombocitna trombocitopenijska purpura (TTP) se rijetko javlјa kod primjene lijeka tikagrelor. Karakteriše je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija povezane sa neurološkim nalazima, bubrežnom disfunkcijom ili groznicom. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtjeva brzo liječenje, uklјučujući plazmaferezu.

Ometanje testova funkcije trombocita u dijagnostikovanju heparinom indukovane trombocitopenije (eng. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT))

Ispitivanjem aktiviranja trombocita izazvanim heparinom (eng. heparin induced platelet activation (HIPA)) koji se koristi za dijagnozu HIT-a, anti-trombocitnog faktora 4/ antitijela heparina u serumu pacijenta aktiviraju trombocite zdravih donora u prisustvu heparina.

Lažno negativni rezultati testa funkcije trombocita (uklјučuju, ali ne moraju biti ograničeni na HIPA test) na HIT testu su zabilježeni kod pacijenata koji su primjenjivali tikagrelor. Ovo je povezano sa inhibicijom P2Y12-receptora na trombocitima zdravih donora u testu tikagrelorom u pacijentovom serumu / plazmi. Za tumačenje HIT testova trombocita su potrebne informacije o istovremenom liječenju tikagrelorom.

Kod pacijenata koji su razvili HIT, korist-rizik od nastavka liječenja tikagrelorom trebalo bi procijeniti, uzimajući u obzir i protrombotsko stanje HIT-a i povećani rizik od krvarenja sa istovremenim liječenjem antikoagulansima i tikagrelorom.

Ostalo

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

Prevremeni prekid terapije

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

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

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

Uticaj drugih lijekovi na tikagrelor

*Inhibitori CYP3A4*

* *Snažni inhibitori CYP3A4* – Istovremena primjena ketokonazola i tikagrelora povećala je Cmax i PIK tikagrelora za 2,4 puta odnosno 7,3 puta. Cmax 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 (pogledati dio 4.3).
* *Umjereni inhibitori CYP3A4* – Istovremena primjena diltiazema sa tikagrelorom povećala je Cmax tikagrelora za 69% i PIK za 2,7 puta, a smanjila je Cmax aktivnog metabolita za 38%, dok je PIK bila nepromijenjena. Tikagrelor nije imao nikakav uticaj na koncentracije diltiazema u plazmi. Može se očekivati da drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) imaju slično dejstvo i da se isto tako mogu istovremeno davati sa tikagrelorom.
* Primijećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon svakodnevne velike konzumacije soka od grejpfruta (3 x 200 ml). Ne očekuje se da će ova povećana izloženost biti klinički značajna za većinu pacijenata.

*Induktori CYP3A*

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

*Ciklosporin (P-gp i CYP3A inhibitor)*

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

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

*Drugi lijekovi*

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

Odloženo i smanjeno izlaganje oralnim inhibitorima P2Y12, uklјučujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, primjećeno je kod pacijenata sa AKS, liječenim morfinom (35% smanjenje u izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenom gastrointestinalnom pokretlјivošću i može se primjeniti na druge opioide. Klinička važnost nije poznata, ali podaci ukazuju na potencijalno smanjenje efikasnosti tikagrelora kod pacijenata koji su istovremeno primali tikagrelor i morfin. Kod pacijenata sa AKS, kod kojih se morfin ne može isklјučiti, brza inhibicija P2Y12 se smatra klјučnom, treba razmotriti upotrebu parenteralnog P2Y12 inhibitora.

Uticaj tikagrelora na druge lijekove

*Lijekovi koje metaboliše CYP3A4*

* *Simvastatin* - Istovremena primjena tikagrelora i simvastatina povećala je Cmax simvastatina za 81%, a PIK za 56% i povećala je Cmax simvastatinske kiseline za 64%, a PIK za 52%, a u nekim individualnim slučajevima došlo je do povećanja za 2 do 3 puta. Istovremena primjena tikagrelora sa dozama simvastatina većim od 40 mg na dan može da izazove neželјena djelovanja simvastatina i njih treba odmjeriti u odnosu na potencijalne koristi. Simvastatin nije imao nikakav uticaj na nivoe tikagrelora u plazmi. Tikagrelor bi mogao da ima sličan uticaj na lovastatin. Istovremena upotreba tikagrelora sa simvastatinom ili lovastatinom u dozama većim od 40 mg se ne preporučuje.
* *Atorvastatin -* Istovremena primjena atorvastatina i tikagrelora povećala je Cmax atorvastatinske kiseline za 23% i PIK za 36%. Slična povećanja PIK i Cmax su zabilježena kod svih metabolita atorvastatinske kiseline. Ova povećanja se ne smatraju klinički značajnim.
* Sličan uticaj na druge statine koji se metabolišu putem CYP3A4 se ne može isklјučiti. Pacijenti iz PLATO studije koji su dobijali tikagrelor uzimali su različite statine, bez zabrinutosti da je to moglo da utiče na bezbjednost statina u 93% kohorte PLATO studije koja je uzimala ove lijekove.

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

*Supstrati P-glikoproteina (P-gp) (uklјučujući digoksin, ciklosporin)*

Istovremena primjena tikagrelora povećala je Cmax digoksina za 75%, a PIK za 28%. Srednje vrijednosti koncentracija digoksina neposredno pred primjenu sljedeće doze (engl. *trough levels*) su se povećale za oko 30% pri istovremenoj primjeni tikagrelora, sa individualnim maksimalnim povećanjima do 2 puta. U prisustvu digoksina nije bilo uticaja na Cmax i PIK tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se daju P-gp zavisni lijekovi sa malim terapijskim indeksom, kao što su digoksin ili ciklosporin, istovremeno sa tikagrelorom.

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

*Lijekovi koji se metabolišu putem CYP2C9*

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

*Rosuvastatin*

Tikagrelor može uticati na izlučivanje rosuvastatina preko bubrega, povećavajući rizik od akumulacije rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima je istovremena primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja funkcije bubrega, povećanja nivoa CPK i rabdomiolize.

*Oralni kontraceptivi*

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

*Lijekovi za koje se zna da izazivaju bradikardiju*

Zbog primjećenih uglavnom asimptomatskih ventrikularnih pauza i bradikardije, treba biti oprezan kada se tikagrelor daje istovremeno sa lijekovima za koje se zna da izazivaju bradikardiju (pogledati dio 4.4). Međutim, u PLATO studiji nisu zabilježeni bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželјenim reakcijama nakon istovremene primjene jednog ili više lijekovi za koje se zna da izazivaju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijumovih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

*Druge istovremene terapije*

U kliničkim studijama, tikagrelor je istovremeno davan sa ASA, inhibitorima protonske pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) 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 (pogledati dio 5.1). Nisu zabilježeni bilo kakvi dokazi o klinički značajnim neželјenim interakcijama sa ovim lijekovima.

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

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

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije kako bi izbjegle trudnoću tokom terapije lijekom Tingora.

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rada na mašinama**

Tikagrelor nema uticaja ili ima zanemarlјiv uticaj na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama. Tokom liječenja tikagrelorom prijavlјena je vrtoglavica i konfuzija. Stoga, pacijenti koji osete ove simptome treba da budu oprezni prilikom upravlјanja vozilima ili rukovanja mašinama.

**4.8. Neželјena djelovanja**

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbjednosni profil tikagrelora procjenjivan je u dvije studije 3. faze (PLATO i PEGASUS) na više od 39000 pacijenata (pogledati dio 5.1).

U studiji PLATO, incidenca prekida liječenja zbog neželјenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego kod onih koji su primali klopidogrel (7,4% naprema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidenca prekida liječenja zbog neželјenih događaja bila je viša kod pacijenata koji su primali tikagrelor nego kod onih koji su primali samo acetilsalicilnu kiselinu (16,1% za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom prema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom). Najčešće prijavlјene neželјene reakcije kod pacijenata, koji su liječeni tikagrelorom bile su krvarenje i dispnea (pogledati dio 4.4).

Tabelarni prikaz neželјenih reakcija

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

Neželјene reakcije su klasifikovane prema učestalosti i MedDRA klasi sistema organa (SOC, engl. System organ class). Kategorije učestalosti su definisane na sljedeći način: veoma česte (≥1/10), česte (≥1/100 do <1/10), povremene (≥1/1000 do<1/100), rijetke (≥1/10000 do <1/1000), veoma rijetke (<1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

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

| **Klasifikacija sistema organa** | **Veoma česte** | **Česte** | **Povremene** | **Nepoznate** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Neoplazme benigne, maligne i neodređene**(uklјučujući ciste i**polipe)* |  |  | Krvarenja tumoraa |  |
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* | Krvarenja povezana sa poremećajima krvib |  |  | Trombotička trombocitope-nijska purpurac |
| *Poremećaji imunog sistema* |  |  | Preosjetlјivost uklјučujući angioedemc |  |
| *Poremećaji metabolizma i ishrane* | Hiperurikemijad | Giht/Urični artritis |  |  |
| *Psihijatrijski poremećaji* |  |  | Konfuzija |  |
| *Poremećaji nervnog sistema* |  | Vrtoglavica, sinkopa, glavobolјa | Intrakranija-lno krvarenjem |  |
| *Poremećaji oka* |  |  | Krvarenje okae |  |
| *Poremećaji uha i labirinta* |  | Vrtoglavica | Krvarenje iz uha |  |
| *Kardiološki poremećaji* |  |  |  | Bradiaritmija,AV blokc |
| *Vaskularni poremećaji* |  | Hipotenzija |  |  |
| *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* | Dispnea | Krvarenja u respiratornom sistemuf |  |  |
| *Gastrointestinalni poremećaji* |  | Gastrointesti-nalno krvarenjeg,dijareja,mučnina,dispepsija,konstipacija | Retroperitone-alna hemoragija |  |
| *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* |  | Potkožno ili dermalno krvarenjeh, osip,pruritus |  |  |
| *Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva* |  |  | Krvarenja u mišićimai |  |
| *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema* |  | Krvarenja u urinarnom traktuj |  |  |
| *Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki* |  |  | Krvarenja u reproduktivnom sistemuk |  |
| *Ispitivanja* |  | Povišena koncentracija kreatinina u krvid |  |  |
| *Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije* |  | Postprocedu-ralno krvarenje, traumatska krvarenjal |  |  |

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

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

c Identifikovano nakon stavlјanja lijeka u promet

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

e npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

f npr. epistaksa, hemoptiza

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

h npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

i npr. hemartroza, krvarenje mišića

j npr. hematurija, hemoragijski cistitis

k npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopauzalno krvarenje

l npr. kontuzija, traumatski hematom, traumatsko krvarenje

 mnpr. spontana, povezana sa procedurom ili traumatska intrakranijalna hemoragija

Opis odabranih neželјenih reakcija

*Krvarenje*

*Zaklјučci o krvarenju iz studije PLATO*

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

**Tabela 2 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meier-ova procjena nakon 12 mjeseci (PLATO)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Tikagrelor 90 mg****Dva puta dnevno****N=9235** | **Klopidogrel****N=9186** | ***p*-vrijednost\*** |
| PLATO ukupna velika | 11.6 | 11.2 | 0.4336 |
| PLATO velika fatalna/opasna po život | 5.8 | 5.8 | 0.6988 |
| Ne-CABG PLATO velika | 4.5 | 3.8 | 0.0264 |
| Ne-proceduralna PLATO velika | 3.1 | 2.3 | 0.0058 |
| PLATO ukupna velika + mala | 16.1 | 14.6 | 0.0084 |
| Ne-proceduralna PLATO velika + mala | 5.9 | 4.3 | <0.0001 |
| TIMI-definisana velika | 7.9 | 7.7 | 0.5669 |
| TIMI-definisana velika + mala | 11.4 | 10.9 | 0.3272 |

**Definicija kategorije krvarenja:**

**Velika fatalna/opasna po život krvarenja**: Klinički vidlјiva 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 krvarenja:** Klinički očigledna sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposoblјujuća.

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

**TIMI Veliko krvarenje:** Klinički vidlјiva sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili

intrakranijalnom hemoragijom.

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

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

Tikagrelor i klopidogrel se nisu razlikovali po stopi PLATO velikih fatalnih/opasnih po život krvarenja, PLATO ukupnih velikih krvarenja, TIMI velikih krvarenja ili TIMI malih krvarenja (Tabela 2). Međutim, veći broj PLATO kombinovanih velikih + malih krvarenja se javio sa tikagrelorom u poređenju sa klopidogrelom.

Nekoliko pacijenata iz PLATO studije je imalo fatalna krvarenja: 20 (0,2%) koji su dobijali tikagrelor i 23 (0,3%) koji su dobijali klopidogrel (pogledati dio 4.4).

Na osnovu starosti, pola, tjelesne mase, rase, geografske oblasti, istovremenih stanja, istovremene terapije i medicinske istorije, uklјučujući 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 (pogledati dio 4.4).

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

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

Intrakranijalno krvarenje:

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

*Zaklјučci o krvarenju iz studije PEGASUS*

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

**Tabela 3 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meier-ova procjena nakon 36 mjeseci (PEGASUS)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Tikagrelor 60 mg dva puta****dnevno + acetilsalicilna kiselina****N=6958** | **Samo acetilsalicilna kiselina****N=6996** |  |
| **Sigurnosni ishodi** | **KM%** | **Hazard****Ratio****(95% CI)** | **KM%** | ***p*-vrijednost** |
| **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 zahtjevaju medicinsku pažnju | 16.6 | 2.64(2.35, 2.97) | 7.0 | <0.0001 |
| **Kategorije krvarenja definisane po PLATO** |
| PLATO velika | 3.5 | 2.57(1.95, 3.37) | 1.4 | <0.0001 |
| Fatalna/Opasna po život | 2.4 | 2.38(1.73, 3.26) | 1.1 | <0.0001 |
| Ostala PLATO velika | 1.1 | 3.37(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 vidlјiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

**TIMI koja zahtjevaju medicinsku pažnju**: Koja zahtjevaju intervenciju, ILI koja su dovela do hospitalizacije, ILI koja zahtjevaju podsticanje procjene.

**PLATO Velika Fatalna/opasna po život:** Fatalna krvarenja, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI intraperikardijalno krvarenje sa srčanom tamponadom, ILI sa hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtjeva lijekove za povišenje krvnog

pritiska ili operaciju, ILI klinički vidlјivo sa smanjenjem hemoglobina od >50 g/l ili transfuzijom ≥4 jedinice eritrocita.

**Ostala PLATO velika:** Značajno onesposoblјenje osobe, ILI klinički vidlјiva sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l, ILI transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita.

**PLATO mala:** Zahtjeva medicinsku intervenciju za zaustavlјanje ili liječenje krvarenja.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja su bila češća za tikagrelor od 60 mg dva puta dnevno, nego kod primjene samo acetilsalicilne kiseline. Nije primjećen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je kod intrakranijalnih krvarenja primjećeno samo malo povećanje, u poređenju sa terapijom samo acetilsalicilnom kiselinom. Bilo je nekoliko fatalnih događaja krvarenja tokom studije, 11 (0,3%) kod terapije tikagrelorom od 60 mg i 12 (0,3%) kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom.

Primjećeni povećani rizik od TIMI velikih krvarenja kod pacijenata koji su bili na terapiji tikagrelorom od 60 mg, bio je primarno posljedica veće učestalosti drugih TIMI velikih krvarenja, nastalih kao posljedica događaja u gastrointestinalnom sistemu.

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika krvarenja, primjećeni su i za kategorije TIMI velika ili mala krvarenja i PLATO velika i PLATO velika ili manja krvarenja (vidjeti tabelu 3). Prekid liječenja zbog krvarenja bio je češći kod terapije tikagrelorom 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 zahtjevaju 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, tjelesnoj masi, rasi, geografskoj regiji, po prisutnim stanjima i primjenjivanim lijekovima i po anamnezi) za krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili mala i PLATO velika krvarenja.

Intrakranijalno krvarenje:

Slične stope spontanih intrakranijalnih krvarenja prijavlјene su kod terapije tikagrelorom od 60 mg i kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom (n = 13, 0,2% u obje terapijske grupe).

Učestalost pojave traumatskih i proceduralnih intrakranijalnih krvarenja bila je nešto veća kod terapije tikagrelorom od 60 mg (n= 15, 0,2%), u poređenju sa terapijom samo

acetilsalicilnom kiselinom (n = 10, 0,1%). Zabilježeno je 6 fatalnih intrakranijalnih krvarenja kod terapije tikagrelorom od 60 mg i 5 fatalnih intrakranijalnih krvarenja kod terapije samo acetilsalicilnom kiselinom. Učestalost intrakranijalnih krvarenja bila je niska u obje terapijske grupe, uzevši u obzir značajne faktore komorbiditeta i kardiovaskularne faktore rizika ispitivane populacije.

*Dispnea*

Dispnea, osjećaj nedostatka daha, je zabilježena kod pacijenata liječenh tikagrelorom. U PLATO studiji, neželјeni događaji u vidu dispnee (dispnea, dispnea pri mirovanju, dispnea pri fizičkom naporu, paroksizmalna noćna dispnea i noćna dispnea) su, kada su rezultati kombinovani, zabilježeni kod 13,8% pacijenata liječenh tikagrelorom i kod 7,8% pacijenata liječenih klopidogrelom. Kod 2,2% pacijenata koji su uzimali tikagrelor i kod 0,6% koji su uzimali klopidogrel istraživači su smatrali da je dispnea uzročno povezana sa tretmanom u PLATO studiji, a kod malog broja pacijenata ona je bila ozbilјna (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogrel) (pogledati dio 4.4). Većina zabilježenih simptoma dispnee je bila blagog do umjerenog intenziteta i u većini slučajeva je zabilježena kao pojedinačna epizoda ubrzo nakon započinjanja terapije.

U poređenju sa pacijentima liječenim klopidogrelom, pacijenti sa astmom/HOBP liječen tikagrelorom mogu da imaju povećan rizik od javlјanja dispnee koja nije ozbilјna (3,29% tikagrelor prema 0,53% klopidogrel) i ozbilјne 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 (pogledati dio 4.4).

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

U studiji PEGASUS, dispnea je prijavlјena kod 14,2% pacijenata koji su uzimali tikagrelor od 60 mg dva puta dnevno i kod 5,5% pacijenata koji su uzimali samo acetilsalicilnu kiselinu. Kao i u studiji PLATO, najviše prijavlјenih događaja dispnee bilo je blage do umjerene jačine (pogledati dio 4.4). Pacijenti koji su prijavlјivali dispneu češće su bili starije dobi i češće su na početku ispitivanja imali dispneu, HOBP ili astmu.

*Ispitivanja*

Povećanje koncentracije mokraćne kiseline: U PLATO studiji se koncentracija mokraćne kiseline u serumu povećala preko gornje granice normalne vrijednosti kod 22% pacijenata koji su dobijali tikagrelor u odnosu na 13% pacijenata koji su dobijali klopidogrel. Odgovarajuće vrijednosti u studiji PEGASUS bile su 9,1%, 8,8% odnosno 5,5% za tikagrelor u dozi od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo. Srednja koncentracija mokraćne kiseline u serumu se povećala za približno 15% poslije primjene tikagrelora u odnosu na približno 7,5% poslije primjene klopidogrela, a poslije prekida terapije se smanjila za približno 7% kod grupe koja je dobijala tikagrelor, ali bilo kakvo smanjenje nije zabilježeno kod grupe koja je dobijala klopidogrel. U studiji PEGASUS, zapaženo je reverzibilno povećanje srednje serumske koncentracije mokraćne kiseline od 6,3% odnosno 5,6% za tikagrelor 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 vrijednosti 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 sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

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

**4.9. Predoziranje**

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

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

Trenutno nije poznat antidot koji bi poništio djelovanja tikagrelora, a ne očekuje se da tikagrelor može da se eliminiše dijalizom (pogledati dio 5.2). Pri liječenju predoziranja se treba pridržavati lokalne standardne medicinske prakse. Očekivano dejstvo prekomjerne doze tikagrelora je rizik od produženog krvarenja povezan sa inhibicijom trombocita. Transfuzija trombocita vjerovatno neće biti od kliničke koristi kod pacijenata sa krvarenjem (pogledati dio 4.4). Ukoliko dođe do krvarenja treba primjeniti druge odgovarajuće suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakterisitike

*Farmakoterapijska grupa: Inhibitori agregacije trombocita, isklјučujući heparin*

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): B01AC24*

Mehanizam djelovanja

Lijek Tingora sadrži tikagrelor koji pripada hemijskoj grupi ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP) i on je oralni, direktno djelujući, selektivni i reverzibilni antagonist receptora P2Y12 koji sprječava adenozin difosfatom (ADP) posredovanu P2Y12 zavisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprečava vezivanje ADP-a, 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 vrijednost lokalnog endogenog adenozina inhibicijom ekvilibrativnog nukleozidnog transportera-1 (ENT-1).

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

Farmakodinamska djelovanja

Početak djelovanja

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

Prestanak djelovanja

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

Podaci o prelasku sa jednog na drugi lijek

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

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

* Studija PLATO [eng. PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], poređenje tikagrelora i

klopidogrela, oba primjenjena u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.

* Studija PEGASUS TIMI-54 [eng. 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 uklјučivala 18624 pacijenta koji su se javili u roku od 24 sata nakon javlјanja simptoma nestabilne angine (UA), infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), koji su inicijalno zbrinuti nehirurškim metodama ili uz pomoć perkutane koronarne intervencije (PCI) ili koronarnog arterijskog bajpas grafta (CABG).

*Klinička efikasnost*

Nakon prethodne svakodnevne primjene ASA, tikagrelor u dozi od 90 mg dva puta na dan se pokazao

superiornijim od klopidogrela koji je primjenjivan u dozi od 75 mg na dan u prevenciji ukupnog primarnog cilјa kardiovaskularne [KV] smrti, infarkta miokarda [IM] ili moždanog udara, sa razlikama koje su u vezi sa kardiovaskularnom smrću i infarktom miokarda. Pacijenti su dobili udarnu dozu klopidogrela od 300 mg (moguće i 600 mg ukoliko su podvrgnuti PCI) ili 180 mg tikagrelora.

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

Terapijski efekat tikagrelora u odnosu na klopidogrel izgleda konzistentan kod mnogih podgrupa, uklјučujući one podijelјene na osnovu tjelesne mase, pola, medicinske istorije dijabetes melitusa, tranzitornog ishemijskog ataka ili nehemoragijskog moždanog udara ili revaskularizacije, istovremenih terapija koje su uklјučivale heparine, GpIIb/IIIa inhibitore i inhibitore protonske pumpe (pogledati dio 4.5); završni indeks događaja podijagnozi (STEMI, NSTEMI, ili UA); i načinu liječenja planiranom pri randomizaciji (invazivna ili nehirurška).

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

Slika 1 pokazuje procjenu rizika za prvu pojavu bilo kog događaja u kompozitnoj krajnjoj tački efikasnosti

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



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

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Tikagrelor****90 mg****Dva puta dnevno****(% pacijenata sa događajem)****N=9333** | **Klopidogrel****75 mg****Jednom dnevno****(% pacijenata sa događajem)****N=9291** | **ARRa****(%/godina)** | **RRRa (%)****(95% CI)** | ***p-*vrijednost** |
| KV smrt, IM (isklјučujući asimptomatski- tihi) ili moždani udar | 9.3 | 10.9 | 1.9 | 16 (8, 23) | 0.0003 |
| Planirana invazivna terapija | 8.5 | 10.0 | 1.7 | 16 (6, 25) | 0.0025 |
| Planirana nehirurška terapija | 11.3 | 13.2 | 2.3 | 15 (0.3, 27) | 0.0444d |
| KV smrt | 3.8 | 4.8 | 1.1 | 21 (9, 31) | 0.0013 |
| IM (isklј. Asimptomatski IM)b | 5.4 | 6.4 | 1.1 | 16 (5, 25) | 0.0045 |
| Moždani udar | 1.3 | 1.1 | -0.2 | -17 (-52, 9) | 0.2249 |
| Mortalitet iz svih uzroka, IM (isklј. Asimptomatski-tihi) ili moždani udar | 9.7 | 11.5 | 2.1 | 16 (8, 23) | 0.0001 |
| KV smrt, ukupni IM,Moždani udar, SRI, RI, TIAili drugi ATEc | 13.8 | 15.7 | 2.1 | 12 (5, 19) | 0.0006 |
| Mortalitet iz svih uzroka | 4.3 | 5.4 | 1.4 |  22 (11, 31) | 0.0003d |
| Definitivna tromboza stenta | 1.2 | 1.7 | 0.6 | 32 (8, 49) | 0.0123d |

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

bisklјučuje asimptomatski (tihi) infarkt miokarda.

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

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

*Genetska PLATO podstudija*

CYP2C19 i ABCB1 genotipizacija 10285 pacijenata u PLATO studiji omogućila je da se utvrdi povezanost grupa genotipova sa ishodima PLATO studije. Na superiornost tikagrelora u odnosu na 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 bezbjednosti*

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

*Klinička bezbjednost*

Holter podstudija:

Da bi ispitali javlјanje ventrikularne pauze i drugih aritmijskih epizoda tokom PLATO studije, istraživači su sproveli praćenje uz pomoć Holter-a kod jedne podgrupe koja je uklјučivala skoro 3000 pacijenata, od kojih su kod približno 2000 zabilježeni nalazi kako u akutnoj fazi AKS, tako i poslije mjesec dana. Primarna varijabla od interesa bila je pojavlјivanje ventrikularnih pauza ≥3 sekunde. Više pacijenata je imalo ventrikularne pauze sa tikagrelorom (6,0%) nego sa klopidogrelom (3,5%) u akutnoj fazi, a 2,2% odnosno 1,6% ih je imalo poslije mjesec dana (pogledati dio 4.4). Povećanje ventrikularne pauze u akutnoj fazi AKS bilo je izraženije kod pacijenata koji su primali tikagrelor sa prethodnom istorijom CHF (9,2% prema 5,4% kod pacijenata bez prethodne CHF); kod pacijenata koji su primali klopidogrel, 4,0% kod onih sa u odnosu na 3,6% onih bez prethodne CHF. Ovakav disbalans se nije javio poslije mjesec dana: 2,0% u odnosu 2,1% pacijenata koji su primali tikagrelor sa, odnosno bez prethodne CHF; i 3,8% u odnosu na 1,4% pacijenata koji su primali klopidogrel. Nije bilo neželјenih kliničkih posljedica povezanih sa ovim disbalansom (uklјučujući ugradnju pejsmejkera) u ovoj populaciji pacijenata.

*Studija PEGASUS (infarkta miokarda u anamnezi)*

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uslovlјena, randomizovana, dvostruko slijepa, placebom

kontrolisana, međunarodna, multicentrična studija sa paralelnim grupama koja je uklјučivala 21162 pacijenta, za procjenu prevencije aterotrombotskih događaja sa tikagrelorom primjenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dva puta dnevno ili 60 mg dva puta dnevno) u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom (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, sa IM u anamnezi (1 do 3 godine prije randomizacije) i koji su imali najmanje jedan od sljedećih faktora rizika za aterotrombozu: starost ≥65 godina, dijabetes melitus koji treba liječiti, drugi prethodni IM, dokazanu bolest koronarnih arterija koja zahvata višestruke krvne sudove ili hronično oštećenje funkcije bubrega koje nije u završnom stadijumu.

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

*Klinička efikasnost*

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Tikagrelor 60 mg dva puta dnevno+acetilsalicilna kiselina****N = 7045** | **Samo acetilsalicilna kiselina****N = 7067** | ***p*-vrijednost** |
| **Karakteristika** | **Pacijenti sa događajem** | **KM %** | **HR****(95% CI)** | **Pacijenti sa događajem** | **KM %** |  |
| Primarni parametar praćenja ishoda |
|  | **Tikagrelor 60 mg dva puta dnevno+acetilsalicilna kiselina****N = 7045** | **Samo acetilsalicilna kiselina****N = 7067** | ***p*-vrijednost** |
| **Karakteristika** | **Pacijenti sa događajem** | **KM %** | **HR****(95% CI)** | **Pacijenti sa događajem** | **KM %** |  |
| Složeniparametarpraćenja ishodakoji se sastojiod KV smrti i/IM/moždanogudara | 487 (6.9%) | 7.8% | 0.84(0.74, 0.95) | 578 (8.2%) | 9.0% | 0.0043 (s) |
| KV smrt | 174 (2.5%) | 2.9% | 0.83(0.68, 1.01) | 210 (3.0%) | 3.4% | 0.0676 |
| IM | 285 (4.0%) | 4.5% | 0.84(0.72, 0.98) | 338 (4.8%) | 5.2% | 0.0314 |
| Moždani udar | 91 (1.3%) | 1.5% | 0.75(0.57, 0.98) | 122 (1.7%) | 1.9% | 0.0337 |
| Sekundarni ishod |
| KV smrt | 174 (2.5%) | 2.9% | 0.83(0.68, 1.01) | 210 (3.0%) | 3.4% | - |
| Mortalitet svih uzroka | 289 (4.1%) | 4.7% | 0.89(0.76, 1.04) | 326 (4.6%) | 5.2% | - |

Odnos rizika (Hazard ratio) i p-vrijednosti su izračunate odvojeno za tikagrelor u odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom iz Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda sa terapijskom grupom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

KM procenat izračunat nakon 36 mjeseci.

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

(s) označava statističku značajnost

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

Oba režima tikagrelora, 60 mg dva puta dnevno i 90 mg dva puta dnevno, u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom bili su superiorni u odnosu na terapiju samo acetilsalicilnom kiselinom u prevenciji aterotrombotskih događaja (složeni ishod: KV smrt, IM i moždani udar), uz konzistentan terapijski efekat tokom cijelog perioda ispitivanja, dovodeći do 16% RRR i 1,27% ARR za tikagrelor 60 mg, 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 bolјe podnosi i ima bolјi bezbjednosni profil s obzirom na rizik od krvarenja i dispnee. Stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja (KV smrt, IM i moždani udar) kod pacijenata sa IM u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskih događaja preporučuje samo primjena lijeka tikagrelor 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 nadalјe (16% RRR) bio je sličan. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbjednosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

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

*Klinička bezbjednost*

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

Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji faze III sa paralelnim grupama (HESTIA 3), 193 pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 2 godine do mlađih od 18 godina) sa anemijom srpastih ćelijama su randomizovana da primaju placebo ili tikagrelor u dozama od 15 mg do 45 mg dva puta dnevno u zavisnosti od tjelesne težine. Tikagrelor je doveo do srednje inhibicije trombocita od 35% prije doze i 56% 2 sata poslije doze u stanju ravnoteže. U poređenju sa placebom, nije bilo koristi od terapije tikagrelorom u odnosu na stopu vazookluzivnih kriza.

Evropska agencija za lijekove je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja lijeka Tingora u svim podgrupama pedijatrijske populacije u odobrenim indikacijama (pogledati dio 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

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 tmax od približno 1,5 sati. Stvaranje glavnog cirkulišućeg metabolita AR-C124910XX (takođe aktivnog) tikagrelora je brzo sa medijanom tmax od približno 2,5 sata. Poslije oralne primjene tikagrelora u pojedinačnoj dozi od 90 mg na prazan stomak, Cmax iznosi 529 nanograma/ml, a PIK iznosi 3451 nanograma\*h/ml. Odnos metabolita i osnovnog jedinjenja je 0,28 za Cmax i 0,42 za PIK. Farmakokinetika 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 Cmax iznosila je 391 nanograma/ml, a PIK 3801 nanograma\*h/ml u stanju ravnoteže za tikagrelor od 60 mg. Za tikagrelor od 90 mg, vrijednost Cmax je bila 627 nanograma/ml, a PIK-a 6255 nanograma\*h/ml u stanju ravnoteže. Procjenjeno 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 Cmax aktivnog metabolita, ali to nije imalo nikakav uticaj na Cmax tikagrelora ili PIK aktivnog metabolita. Smatra se da ove male promjene imaju minimalan klinički značaj, pa se stoga tikagrelor može uzimati sa hranom ili bez nje. Tikagrelor kao i njegov aktivan metabolit su supstrati P-gp.

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

Distribucija

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

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i stvaranje aktivnog metabolita, a njihove interakcije sa drugim CYP3A supstratima se kreću od aktivacije do inhibicije. Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je takođe aktivan što je procjenjeno na osnovu in vitro vezivanja za P2Y12 ADP receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% izloženosti tikagreloru.

Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je metabolizam u jetri. Kada se daje radioobilježeni tikagrelor, srednja vrijednost izlučene radioaktivnosti iznosi približno 84% (57,8% u fecesu, 26,5% u urinu). Količine tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita izlučene urinom su bile manje od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najverovatnije bilijarna sekrecija. Srednje t1/2 je bilo približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za njegov aktivni metabolit.

Posebne populacije

*Stariji pacijenti*

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

*Pedijatrijska populacija*

Dostupni su ograničeni podaci za djecu sa anemijom srpastih ćelija (pogledati dio 4.2 i 5 1).

U studiji HESTIA 3, pacijentima starosti od 2 godine do mlađih od 18 godina sa tjelesnom masom ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg i > 48 kg, davan je tikagrelor kao pedijatrijske disperzibilne tablete od 15 mg u dozama redom od 15mg, 30 mg i 45 mg dva puta dnevno. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, srednja vrijednost AUC se kretala od 1095 ng\*h/ml do 1458 ng\*h/ml, a srednja Cmax se kretala od 143 ng/ml do 206 ng/ml u stabilnom stanju.

*Pol*

Veća izloženost tikagreloru i njegovom aktivnom metabolitu je zabilježena 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 (pogledati dio 4.2).

Kod pacijenata u zadnjem stadijumu renalne bolesti koji su na hemodijalizi, PIK i Cmax 90 mg tikagrelola primjenjenog na dan bez dijalize bio je 38% i 51% veći u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom bubrega. Sličan porast izloženosti primjećen je i kada je bio tikagrelor primjenjen neposredno prije dijalize (49% i 61%, respektivno), pokazujući da je tikagrelor nije dijalizabilan. Izloženost aktivnom metabolitu povećala se u manjoj meri (PIK 13-14% i Cmax 17-36%). Inhibicija tikagrelora na agregaciju trombocita (IPA) bila je nezavisna od dijalize kod pacijenata u zadnjem stadijumu bubrežne bolesti i slična kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom (pogledati dio 4.2).

*Oštećenje funkcije jetre*

Cmax i PIK tikagrelora su bili 12% odnosno 23% više kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na usklađene zdrave ispitanike, međutim IPA učinak tikagrelora bio je sličan između dvije grupe. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i ne postoje podaci o farmakokinetici kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata koji su na početku studije imali umjereno ili teško povećanje za jednu ili više analiza funkcije jetre, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u prosjeku slične ili veće od onih kod pacijenata bez početnog povećanja. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

*Etnička pripadnost*

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

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretklinički podaci o tikagreloru i njegovom glavnom metabolitu nisu pokazali neprihvatlјiv rizik od neželјenih dejstava za lјude na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija bezbjednosti, toksičnosti pojedinačnih i ponovlјenih doza i genotoksičnog potencijala.

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

Kod ženki pacova su visoke doze tikagrelora dovele do povećane incidence tumora materice

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

- manitol;

- kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;

- krospovidon (tip A);

- hipromeloza (2910);

- magnezijum-stearat.

*Film obloga:*

Tingora, 60 mg, film tablete - Vivacoat light red PC-3P-578 sadrži:

- hipromeloza 2910;

- titan-dioksid (E171);

- makrogol 400;

- gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Tingora, 90 mg, film tablete - Vivacoat yellow PS-2P-040 sadrži:

- hipromeloza 2910;

- titan-dioksid (E171);

- talk;

- makrogol 400;

- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok trajanja**

Tri (3) godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al ili OPA/Al/PVC//Al blister. Svaki blister sadrži 14 film tableta.

Spolјašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. Proizvođač**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo,

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Tingora 60 mg, 56 film tableta (PVC/PVDC//Al): 04-07.3-1-4512/22 od 30.09.2024. godine

Tingora 90 mg, 56 film tableta (PVC/PVDC//Al): 04-07.3-1-4513/22 od 30.09.2024. godine

Tingora 60 mg, 56 film tableta (OPA/Al/PVC//Al): 04-07.3-1-4514/22 od 30.09.2024. godine

Tingora 90 mg, 56 film tableta (OPA/Al/PVC//Al): 04-07.3-1-4515/22 od 30.09.2024. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Septembar, 2024 godine