

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Igzelym, 60 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg tikagreloru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki powlekane z oznakowaniem „60” po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie, o średnicy 8,6 mm $\pm$ 5%.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Igzelym, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. *acetylsalicylic acid*, ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów:

- z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub
- z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Igzelym powinni codziennie przyjmować również małą dawkę podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego (ASA) 75–150 mg, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane.

Ostre zespoły wieńcowe

Stosowanie produktu leczniczego Igzelym należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (dwie tabletki powlekane o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Igzelym 90 mg dwa razy na dobę powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerwania leczenia (patrz punkt 5.1).

Stwierdzony w wywiadzie zawał mięśnia sercowego.

Zalecaną dawką produktu Igzelym jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużone leczenie pacjentów z przebytym, co najmniej rok temu, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1). Leczenie można rozpocząć natychmiast jako kontynuację trwającego rok leczenia początkowego produktem leczniczym Igzelym 90 mg lub innym lekiem hamującym receptory difosforanu adenozyiny (ang. *adenosine diphosphate*, ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do dwóch lat po zawał serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

tikagreloru powyżej trzech lat długotrwałego leczenia są ograniczone.

Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Igzelym należy podać 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki innego leku przeciwpłytkowego.

Pominięcie przyjęcia dawki

Należy także unikać błędów w dawkowaniu. W przypadku pominięcia dawki produktu Igzelym pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę powlekaną (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i z tego powodu jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak tikagrelor należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stosowania tikagreloru u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie tikagreloru u dzieci nie jest właściwe we wskazaniu niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Do podania doustnego.

Produkt Igzelym może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem tabletki lub tabletek w całości, tabletki można rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast wypić. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość.

Mieszanie można również podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (CH8 lub większy). Ważne jest, aby przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy wodą po podaniu mieszaniny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.8).
- Czynne krwawienie patologiczne.
- Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir i atazanawir), ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia ekspozycji na tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawień

U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy przy stosowaniu tikagreloru rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkty 4.8 i 5.1). W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania tikagreloru należy stosować go z zachowaniem ostrożności u następujących

grup pacjentów:

- pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego) lub u których występuje zwiększone ryzyko urazu. Stosowanie tikagreloru jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3);
- pacjenci stosujący jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe lub leki fibrynolityczne), jeżeli zostały zastosowane w ciągu 24 godzin przed przyjęciem dawki tikagreloru.

Transfuzja płytek nie powodowała odwrócenia działania przeciwplatekowego tikagreloru u zdrowych ochotników i jest mało prawdopodobne, aby była korzystna klinicznie u pacjentów z krwawieniami. Ponieważ zastosowanie desmopresyny wraz z tikagrelorem nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby desmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawień (patrz punkt 4.5).

Leczenie przeciwfibrinolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) lub leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa mogą zwiększać hemostazę. Tikagrelor może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana.

Zabiegi chirurgiczne

Należy poinstruować pacjentów, aby przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu tikagreloru.

U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej kłopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na 1 dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na 2 lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwplatekowe nie jest pożądane, tikagrelor należy odstawić na 5 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1).

Pacjenci po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu

Pacjenci z OZW po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu mogą być leczeni tikagrelorem przez maksymalnie 12 miesięcy (badanie PLATO).

Do badania PEGASUS nie włączano pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z przebytym niedokrwiennym udarem mózgu. Dlatego, z uwagi na brak danych, nie zaleca się leczenia tych pacjentów powyżej roku.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3). Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności u tych chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii

Monitorowanie parametrów EKG w badaniu Holtera wykazało zwiększoną częstość występowania w większości bezobjawowych pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, tikagrelor powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Nie zaobserwowano jednak dowodów na klinicznie istotne działania niepożądane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (np. 96% beta-adrenolityki, 33% blokery kanału wapniowego diltiazem i werapamil oraz 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5).

W podgrupie poddanej badaniu Holtera w badaniu PLATO u pacjentów stosujących tikagrelor częściej niż u pacjentów przyjmujących kłopidogrel obserwowano pauzy komorowe ≥ 3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych w badaniu Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie po miesiącu stosowania tikagreloru, ani w porównaniu z kłopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczepień rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano przypadki bradyarytmii i bloków AV (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z OZW, gdzie niedokrwienie serca i stosowane jednocześnie leki obniżające częstość rytmu serca lub wpływające na przewodzenie w sercu są potencjalnymi czynnikami zakłócającymi. Kliniczny stan pacjenta oraz przyjmowane leki powinny być ocenione, jako potencjalne przyczyny przed dostosowaniem leczenia.

Duszność

Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru. Tikagrelor powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z astmą lub POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został ustalony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub nasilą się objawy duszności, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przerwać leczenie tikagrelorem. Dalsze informacje podano w punkcie 4.8.

Ośrodkowy bezdech senny

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano występowanie ośrodkowego bezdechu sennego, w tym oddychanie Cheyne'a-Stokesa. Jeśli podejrzewa się wystąpienie ośrodkowego bezdechu sennego, należy rozważyć dalszą ocenę kliniczną.

Zwiększenie stężenia kreatyniny

Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonywać badania kontrolne czynności nerek zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. U pacjentów z OZW zaleca się kontrolę czynności nerek również po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tikagrelorem, w szczególności u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują jednocześnie leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB).

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

W trakcie leczenia tikagrelorem może się rozwinąć hiperurykemia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczaniową.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP)

W trakcie leczenia tikagrelorem bardzo rzadko zgłaszano zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP). Charakteryzuje się ona małopłytkowością i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną związaną z objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym schorzeniem wymagającym szybkiego leczenia, w tym plazmaferezy.

Zakłócenia dotyczące testów czynnościowych płytek krwi wykonywanych w celu zdiagnozowania

małopłytkowości zależnej od heparyny (ang. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT).

W czynnościowym teście aktywacji płytek indukowanej heparyną (ang. *heparin induced platelet activation*, HIPA) stosowanym do diagnozowania HIT, przeciwciała przeciwko kompleksowi czynnik płytkowy 4/heparyna w surowicy pacjenta aktywują płytki krwi zdrowych dawców w obecności heparyny.

U pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano fałszywie ujemne wyniki testów czynnościowych płytek krwi (w tym m.in. testu HIPA) mających na celu zdiagnozowania HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora P2Y₁₂ na płytkach zdrowego dawcy przez tikagrelor obecny w surowicy/osoczu pacjenta. Informacje na temat jednoczesnego leczenia tikagrelorem są wymagane do interpretacji wyników testów czynnościowych płytek krwi stosowanych do rozpoznania HIT.

U pacjentów, u których rozwinęła się HIT, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia tikagrelorem, biorąc pod uwagę zarówno prozakrzepowy stan HIT, jak i zwiększone ryzyko krwawienia podczas jednoczesnego leczenia antykoagulantem i tikagrelorem.

Inne

Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do kłopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg), (patrz punkt 5.1).

Przedwczesne przerwanie leczenia

Przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego, również produktem Igzelym, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru spowodowanego chorobą podstawową.

Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tikagrelor jest przede wszystkim substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego łagodnym inhibitorem. Tikagrelor jest również substratem glikoproteiny P (P-gp) i słabym inhibitorem P-gp i może zwiększać ekspozycję na substraty P-gp.

Wpływ produktów leczniczych i innych produktów na działanie tikagreloru

Inhibitory CYP3A4

- *Silne inhibitory CYP3A4 – jednoczesne stosowanie ketokonazolu z tikagrelorem spowodowało 2,4-krotne zwiększenie C_{max} i 7,3-krotne AUC tikagreloru. C_{max} i AUC czynnego metabolitu było zmniejszone odpowiednio o 89% i 56%. Przewiduje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) wywołują podobne działanie i dlatego jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 z tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).*
- *Umiarkowane inhibitory CYP3A4 – jednoczesne zastosowanie diltiazemu i tikagreloru spowodowało zwiększenie C_{max} tikagreloru o 69%, a AUC 2,7-krotnie oraz zmniejszenie C_{max} czynnego metabolitu o 38%, bez wpływu na jego AUC. Tikagrelor nie wpłynął na stężenie diltiazemu w osoczu. Inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, erytromycyna i flukonazol) mogą wykazywać podobne działanie i również mogą być stosowane jednocześnie z tikagrelorem.*
- *Obserwowano 2-krotne zwiększenie ekspozycji na tikagrelor po codziennym spożywaniu dużych ilości soku grejpfrutowego (3x200 ml). Nie należy spodziewać się, by ta wartość zwiększenia ekspozycji na tikagrelor była klinicznie istotna u większości pacjentów.*

Induktory CYP3A

Jednoczesne zastosowanie ryfampicyny i tikagreloru zmniejszyło C_{max} i AUC tikagreloru

odpowiednio o 73% i 86%. C_{max} czynnego metabolitu nie uległo zmianie, a jego AUC zmniejszyło się o 46%. Przewiduje się, że inne induktory CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina i fenobarbital) również zmniejszają ekspozycję na tikagrelor. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych induktorów CYP3A może zmniejszyć stężenie i skuteczność tikagreloru, dlatego jednoczesne stosowanie ich z tikagrelorem nie jest zalecane.

Cyklosporyna (inhibitor P-gp i CYP3A)

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny (600 mg) i tikagreloru podwyższyło 2,3-krotnie C_{max} tikagreloru, a AUC – 2,8-krotnie. W obecności cyklosporyny AUC czynnego metabolitu tikagreloru wzrosło o 32% a C_{max} zmalało o 15%.

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania tikagreloru i innych substancji czynnych będących silnymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. werapamil, chinidyna), które również mogą zwiększać ekspozycję na tikagrelor. Jeśli nie można uniknąć leczenia skojarzonego, ich jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

Inne

Badania dotyczące farmakologii klinicznej interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie tikagreloru z heparyną, enoksaparyną i ASA lub desmopresyną nie wpływało na farmakokinetykę tikagreloru lub jego czynnego metabolitu, lub indukowaną przez ADP agregację płytek w porównaniu ze stosowaniem samego tikagreloru. Jeśli jest to klinicznie wskazane, produkty lecznicze zmieniające hemostazę powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z tikagrelorem.

U pacjentów z OZW leczonych morfiną obserwowano opóźnienie i zmniejszenie ekspozycji na doustne inhibitory P2Y₁₂, w tym tikagrelor i jego aktywny metabolit (zmniejszenie ekspozycji na tikagrelor o 35%).

Interakcja ta może mieć związek z obniżoną motoryką żołądkowo-jelitową i dotyczyć także innych opioidów. Kliniczne znaczenie tego jest nieznane, ale dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności tikagreloru u pacjentów otrzymujących jednocześnie tikagrelor i morfinę. U pacjentów z OZW, u których nie można wstrzymać podawania morfiny a szybkie zahamowanie P2Y₁₂ jest uważane za krytycznie istotne, można rozważyć stosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y₁₂.

Wpływ tikagreloru na działanie innych leków

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4

- *Symwastatyna* – jednoczesne stosowanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie C_{max} symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz zwiększenie C_{max} kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52% z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2- lub 3-krotnego. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je uwzględnić w ocenie potencjalnych korzyści tego skojarzenia. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Tikagrelor może mieć podobny wpływ na stosowanie lowastatyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną lub lowastatyną w dawkach większych niż 40 mg.
- *Atorwastatyna* – jednoczesne stosowanie atorwastatyny i tikagreloru powoduje zwiększenie C_{max} i AUC kwasu atorwastatyny odpowiednio o 23% i 36%. Podobne zwiększenie AUC i C_{max} obserwowano dla wszystkich metabolitów kwasu atorwastatyny. Tych zwiększeń nie uważa się za istotne klinicznie.
- Nie można wykluczyć podobnego wpływu na inne statyny metabolizowane przez CYP3A4. W badaniu PLATO pacjenci stosujący tikagrelor przyjmowali jednak różne statyny i u 93% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w tym badaniu nie było zastrzeżeń co do bezpieczeństwa wynikającego ze stosowania statyn.

Tikagrelor jest łagodnym inhibitorem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. cyzapryd lub alkaloidy sporyszu), ponieważ tikagrelor może powodować zwiększenie ekspozycji na te produkty lecznicze.

Substraty P-gp (w tym digoksyna, cyklosporyna)

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa $C_{\max}$ i AUC digoksyny odpowiednio o 75% i 28%. Średnie stężenia digoksyny w fazie eliminacji zwiększyły się o około 30% po jednoczesnym zastosowaniu z tikagrelorem, z pojedynczymi przypadkami maksymalnie 2-krotnego zwiększenia. Obecność digoksyny nie wpływa na $C_{\max}$ i AUC tikagreloru i jego czynnego metabolitu. Dlatego zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną lub monitorowanie parametrów laboratoryjnych podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, zależnych od P-gp, takich jak digoksyna i tikagrelor.

Tikagrelor nie wpływał na stężenie cyklosporyny we krwi. Nie badano wpływu tikagreloru na inne substraty P-gp.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i tolbutamidu nie spowodowało zmiany stężenia w osoczu żadnego z tych produktów leczniczych, co sugeruje, że tikagrelor nie jest inhibitorem CYP2C9 i jest mało prawdopodobne, aby zaburzał związany z izoenzymem CYP2C9 metabolizm produktów takich jak warfaryna czy tolbutamid.

Rosuwastatyna

Tikagrelor może wpływać na nerkowe wydalanie rosuwastatyny, zwiększając ryzyko akumulacji rosuwastatyny. Chociaż właściwy mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach, równoczesne stosowanie tikagreloru i rosuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, wzrostu aktywności CPK (kinaza fosfokreatynowa) i rhabdmiolizy.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i lewonorgestrelu oraz etynyloestradiolu spowodowało około 20% zwiększenie ekspozycji na etynyloestradiol, ale nie wpływało na farmakokinetykę lewonorgestrelu. Nie przewiduje się klinicznie znaczącego wpływu na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego stosowania lewonorgestrelu i etynyloestradiolu z tikagrelorem.

Produkty lecznicze wywołujące bradykardię

W związku z obserwowanymi, zwykle bezobjawowymi, pauzami komorowymi i bradykardią należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (patrz punkt 4.4.). Nie zaobserwowano jednak dowodów na klinicznie istotne działania niepożądane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (np. 96% leki beta-adrenolityczne, 33% antagoniści wapnia diltiazem i werapamil oraz 4% digoksyna).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych tikagrelor był stosowany jednocześnie z ASA, inhibitorami pompy protonowej, statynami, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE) i antagonistami receptora angiotensyny w razie potrzeby w celu leczenia schorzeń współistniejących przez długi czas jak również z heparyną, heparyną drobnocząsteczkową i dożylnymi inhibitorami GpIIb/IIIa przez krótki czas (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i heparyny, enoksaparyny lub desmopresyny nie wpływało na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) ani na oznaczanie aktywności czynnika Xa. Jednak ze względu na potencjalne interakcje farmakodynamiczne należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z lekami zmieniającymi hemostazę.

W związku z obserwowanymi, podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) (tj. paroksetyny, sertraliny i cytalopramu), nieprawidłowymi krwawieniami skórnymi należy zachować ostrożność w przypadku stosowania SSRIs razem z tikagrelorem, ponieważ

może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia tikagrelor.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tikagreloru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tikagreloru w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczno-toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały, że tikagrelor i jego czynne metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać terapię tikagrelor, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści terapii dla kobiety.

Płodność

U zwierząt tikagrelor nie wpływa na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tikagrelor nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania w trakcie leczenia tikagrelor. W związku z tym pacjenci, u których wystąpią te objawy, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w ramach dwóch dużych badań fazy 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących ponad 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej kłopidogrel (7,4% wobec 5,4%). W badaniu PEGASUS u pacjentów przyjmujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA w monoterapii (16,1% w grupie leczonej tikagrelor w dawce 60 mg w skojarzeniu z ASA w porównaniu z 8,5% w grupie stosującej ASA w monoterapii). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelor były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane wskazano w trakcie badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1).

Działania niepożądane wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 – Działania niepożądane przedstawione według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Częstość nieznana
<i>Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</i>			Krwawienia z guza ^a	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zaburzenia krwi, krwawienia ^b			Zakrzepowa płamica małopłytkowa ^c
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczyńioruchowy ^c	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperurykemia ^d	Dna moczanowa/ Dnawe zapalenie stawów		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			Splątanie	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy	Krwotok wewnętrzny ^m	
<i>Zaburzenia oka</i>			Krwotok do oka ^e	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy	Krwotok do ucha	
<i>Zaburzenia serca</i>				Bradyarytmia, blok AV ^c
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie tętnicze		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego ^f		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Krwotok z przewodu pokarmowego ^g , biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia	Krwotok zaotrzewnowy	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej ^h , wysypka, świąd		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Krwawienia do mięśni ⁱ	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Krwawienie z układu moczowego ^j		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Krwawienia z układu rozrodczego ^k	

<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ^d		
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe ^l		

^a Np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy.

^b Np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna.

^c Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

^d Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenie stężenia kwasu moczowego do wartości powyżej górnej granicy normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub w zakresie referencyjnym. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych.

^e np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej

^f np. krwotok z nosa, krwiotłucie

^g np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka

^h np. siniaki, krwotok do skóry, wybroczyny krwawe

ⁱ np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy

^j np. krwimocz, krwotoczne zapalenie pęcherza

^k np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny

^l np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

^m tj. spontaniczny, związany z zabiegiem lub urazowy krwotok śródczaszkowy

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienia

Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący częstości krwawień w badaniu PLATO przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 12 miesiącach (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę N=9235	Klopidogrel N=9186	Wartość p*
Ciężkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	11,6	11,2	0,4336
Ciężkie, prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO	5,8	5,8	0,6988
Ciężkie, niezwiązane z CABG, PLATO	4,5	3,8	0,0264
Ciężkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	3,1	2,3	0,0058
Ciężkie + niewielkie ogółem, PLATO	16,1	14,6	0,0084
Ciężkie + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Ciężkie, definicja TIMI	7,9	7,7	0,5669
Ciężkie + niewielkie, definicja TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definicje kategorii krwawień:

Ciężkie krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu: krwawienie jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszeniem o >50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych, lub wykonania zabiegu chirurgicznego.

Ciężkie inne: jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30–50 g/l lub z przetoczeniem 2–3 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do znacznej niepełnosprawności.

Niewielkie krwawienie: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania, lub wyleczenia.

Ciężkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub z krwotokiem śródczaszkowym.

Niewielkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jednoznacznie klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30–50 g/l.

* Wartość *p* obliczono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą leczenia jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania ciężkich prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, ciężkich krwawień ogółem wg PLATO, ciężkich krwawień wg TIMI czy niewielkich krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej ciężkich i niewielkich krwawień ogółem wg kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem. U niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie stosującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie stosującej kłopidogrel (patrz punkt 4.4).

Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, leczenie towarzyszące i historia choroby, w tym przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, nie stanowiły czynników predykcyjnych ciężkich krwawień ogółem lub ciężkich krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnej grupy, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiegś podgrupy krwawień.

Krwawienie związane z CABG:

W badaniu PLATO u 42% z 1584 pacjentów (12% kohorty), u których wykonano zabieg CABG, wystąpiło ciężkie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów badania PLATO, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami leczenia. Zakończone zgonem krwawienie po CABG wystąpiło u sześciu pacjentów w każdej grupie leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami:

Tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem ciężkich, niezwiązanych z CABG, prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg definicji krwawień PLATO, jednak ciężkie krwawienia ogółem wg PLATO, ciężkie krwawienia wg TIMI oraz ciężkie + niewielkie krwawienia wg TIMI występowały częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analogicznie, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż kłopidogrel (tabela 2). Do przerwania leczenia z powodu krwawień niezwiązanych z zabiegami dochodziło częściej w grupie stosującej tikagrelor (2,9%) niż w grupie stosującej kłopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Krwawienia śródczaszkowe:

stwierdzono większą liczbę krwawień śródczaszkowych niezwiązanych z zabiegami w przypadku tikagreloru ($n=27$ krwawień u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku kłopidogrelu ($n=14$ krwawień, 0,2%), w tym 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku kłopidogrelu prowadzących do zgonu. Nie stwierdzono różnicy pod względem ogólnej liczby krwawień prowadzących do zgonu.

Wyniki badania PEGASUS dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący zdarzeń krwotocznych w badaniu PEGASUS przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 36 miesiącach (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958		ASA w monoterapii N=6996	
Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa	KM%	Współczynnik ryzyka (95% CI)	KM%	Wartość <i>p</i>
Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI				

Ciężkie krwawienie wg TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Prowadzące do zgonu	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Krwawienie śródczaszkowe (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Inne ciężkie krwawienie wg TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Ciężkie lub niewielkie krwawienie wg TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Ciężkie lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO				
Ciężkie krwawienie w badaniu PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Inne ciężkie krwawienie w badaniu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Ciężkie lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definicje kategorii krwawień:

Ciężkie krwawienie wg TIMI: śmiertelne krwawienie LUB dowolne krwawienie śródczaszkowe LUB jednoznaczne klinicznie objawy przedmiotowe krwotoku związanego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (Hgb) o ≥ 50 g/l lub, jeśli brak jest danych na temat stężenia Hgb, zmniejszenie hematokrytu (Hct) o 15%.

Krwawienie prowadzące do zgonu: zdarzenie krwotoczne, które bezpośrednio doprowadziło do zgonu w ciągu siedmiu dni.

ICH: krwotok wewnątrzczaszkowy.

Inne ciężkie krwawienie wg TIMI: ciężkie krwawienie wg TIMI nieprowadzące do zgonu i niebędące krwawieniem śródczaszkowym.

Niewielkie krwawienie wg TIMI: jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30–50 g/l.

Krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI: krwawienie wymagające interwencji LUB prowadzące do hospitalizacji LUB wymagające oceny.

Ciężkie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO: krwawienie prowadzące do zgonu LUB jakiegokolwiek krwawienie śródczaszkowe LUB krwawienie do worka osierdziowego z tamponadą serca LUB ze wstrząsem hipowolemicznym lub z ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych/inotropowych lub wykonania zabiegu chirurgicznego LUB jednoznaczne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej.

Inne ciężkie krwawienie wg badania PLATO: prowadzące do znacznej niepełnosprawności LUB jednoznaczne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30–50 g/l LUB z przetoczeniem 2–3 jednostek masy erytrocytarnej.

Niewielkie krwawienie wg badania PLATO: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

W badaniu PEGASUS częstość występowania ciężkich krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę była większa niż podczas stosowania ASA w monoterapii. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka krwawień w odniesieniu do krwawień

prowadzących do zgonu; niewielkie zwiększenie obserwowano jedynie w przypadku krwotoków śródczaszkowych w porównaniu ze stosowaniem ASA w monoterapii. W badaniu obserwowano nieliczne zdarzenia krwotoczne prowadzące do zgonu, 11 (0,3%) podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg i 12 (0,3%) podczas stosowania ASA w monoterapii. Obserwowane zwiększenie ryzyka ciężkich krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg wynikało przede wszystkim z większej częstości występowania innych ciężkich krwawień wg TIMI, związanych ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego (SOC).

Stwierdzono zwiększenie częstości krwawień, podobne do zwiększenia ciężkich krwawień wg TIMI, w przypadku kategorii ciężkich lub niewielkich krwawień wg TIMI i ciężkich krwawień w badaniu PLATO i ciężkich lub niewielkich krwawień w badaniu PLATO (patrz tabela 3). Do przerwania leczenia z powodu krwawień dochodziło częściej podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg niż podczas stosowania ASA w monoterapii (odpowiednio 6,2% oraz 1,5%). Większość z tych krwawień miała mniejsze nasilenie (klasyfikowano je jako krwawienia wymagające pomocy medycznej wg TIMI), np. krwotoki z nos, siniaki i krwiaki.

Profil krwawień związanych ze stosowaniem tikagreloru w dawce 60 mg był spójny w szeregu wyodrębnionych wcześniej podgrup (np. wg wieku, płci, masy ciała, rasy, regionu geograficznego, schorzeń współistniejących, leczenia towarzyszącego i historii choroby) w przypadku ciężkich krwawień wg TIMI, ciężkich lub niewielkich krwawień wg TIMI i ciężkich krwawień wg PLATO.

Krwawienia śródczaszkowe:

Samoistne krwawienia śródczaszkowe (intracranial haemorrhage, ICH) obserwowano z podobną częstością u pacjentów przyjmujących tikagrelor w dawce 60 mg i ASA w monoterapii (n=13, 0,2% w obu grupach leczenia). W przypadku krwawień śródczaszkowych urazowych i związanych z zabiegami zaobserwowano niewielkie zwiększenie ich częstości występowania u pacjentów stosujących tikagrelor w dawce 60 mg (n=15, 0,2%) w porównaniu z ASA w monoterapii (n=10; 0,1%). Wystąpiło sześć przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg i pięć przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas stosowania ASA w monoterapii. Częstość występowania krwawień śródczaszkowych była niewielka w obu grupach leczenia przy uwzględnieniu znacznego obciążenia badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Duszność

Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszają duszność – uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane (ZN) zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność wysiłkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność) w zestawieniu łącznym zgłaszało 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 7,8% pacjentów leczonych kłopidogrelem. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych kłopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali duszność za przyczynowo związaną z leczeniem; wystąpiło kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% tikagrelor; 0,02% kłopidogrel), (patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych objawów duszności miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, a większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześnie po rozpoczęciu leczenia.

W porównaniu z leczeniem kłopidogrelem, pacjenci z astmą/POChP leczeni tikagrelorem mogą mieć zwiększone ryzyko pojawienia się nie-ciężkiej duszności (3,29 % tikagrelor vs 0,53% kłopidogrel) i ciężkiej duszności (0,38% tikagrelor vs 0,00% kłopidogrel). W wartościach bezwzględnych to ryzyko jest wyższe niż dla całej populacji badania PLATO. Należy zachować ostrożność stosując tikagrelor u pacjentów z astmą lub POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Około 30% epizodów duszności ustępowało w ciągu siedmiu dni. W badaniu PLATO brali udział pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, POChP lub astmą w wywiadzie; ci pacjenci, i pacjenci w podeszłym wieku, częściej zgłaszali duszność. W grupie leczonej tikagrelorem 0,9% pacjentów zrezygnowała z leczenia z powodu duszności w porównaniu do 0,1% w grupie leczonej kłopidogrelem. Zwiększona częstość epizodów duszności w trakcie stosowania tikagreloru nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4). Tikagrelor nie wpływa na testy czynnościowe płuc.

W badaniu PEGASUS duszność odnotowano u 14,2% pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy na dobę i u 5,5% pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii. Podobnie jak w badaniu PLATO, większość przypadków zgłoszonej duszności miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.4). Pacjenci, którzy zgłaszali duszność, byli na ogół starsi i częściej mieli duszność, POChP lub astmę w wywiadzie.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów stosujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących kłopidogrel. Odpowiednie wartości w badaniu PEGASUS wynosiły 9,1%, 8,8% i 5,5% odpowiednio dla tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych kłopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku kłopidogrelu. W badaniu PEGASUS stwierdzono odwracalne zwiększenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg i 60 mg, w porównaniu ze zmniejszeniem stężenia o 1,5% w grupie stosującej placebo. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie stosującej tikagrelor w porównaniu z 0,1% w grupie stosującej kłopidogrel. Odpowiednie częstości występowania dny/dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wynosiły 1,6%, 1,5% i 1,1% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Tikagrelor jest dobrze tolerowany po zastosowaniu pojedynczej dawki do 900 mg. W badaniu, w którym stosowano pojedynczą, zwiększającą się dawkę, toksyczność w obrębie żołądka i jelit była zależna od dawki. Do innych, klinicznie znaczących działań niepożądanych, które mogą wystąpić po przedawkowaniu, zaliczają się duszność i paazy komorowe (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić powyższe potencjalne działania niepożądane i należy rozważyć monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG).

Obecnie nie jest znane antidotum, które niweluje działanie tikagreloru, a tikagrelor nie jest usuwany podczas dializy (patrz punkt 5.2). Leczenie przedawkowania należy prowadzić zgodnie z miejscową standardową praktyką medyczną. Spodziewanym efektem przedawkowania tikagreloru jest ryzyko przedłużającego się czasu trwania krwawienia, związanego z zahamowaniem płytek krwi. Jest mało prawdopodobne, aby transfuzja płytek krwi była korzystna klinicznie u pacjentów z krwawieniami (patrz punkt 4.4). Jeśli wystąpi krwawienie, należy podjąć inne odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: krew i narządy krwiotwórcze, leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC24

Mechanizm działania

Igzelym zawiera tikagrelor, należący do chemicznej klasy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest doustnym, bezpośrednio działającym, selektywnym i wiążącym się odwracalnie antagonistą receptora P2Y₁₂, który zapobiega ADP-zależnej aktywacji i agregacji płytek związanej z receptorem P2Y₁₂. Tikagrelor nie zapobiega wiązaniu ADP, ale po przyłączeniu się do receptora P2Y₁₂ zapobiega stymulowanemu przez ADP przekazywaniu sygnału. Ponieważ płytki krwi uczestniczą w inicjowaniu i (lub) progresji zakrzepowych powikłań miażdżycy, wykazano, że hamowanie czynności płytek krwi zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca czy udar mózgu.

Tikagrelor zwiększa także miejscowe stężenia endogennej adenozyiny na skutek hamowania równowagowego transportera nukleozydów-1 (ENT-1, *equilibrative nucleoside transporter 1*).

Wykazano, że tikagrelor nasila następujące, zależne od adenozyiny, działania u zdrowych ochotników oraz pacjentów z OZW: rozszerzenie naczyń krwionośnych (mierzone jako wzrost przepływu wieńcowego u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z OZW; ból głowy), hamowanie czynności płytek krwi (w pełnej krwi ludzkiej w warunkach *in vitro*) oraz duszność. Jednak związek pomiędzy obserwowanym zwiększeniem stężenia adenozyiny a wynikami klinicznymi (np. zachorowalność – śmiertelność) nie został wyraźnie określony.

Działanie farmakodynamiczne

Początek działania

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosujących kwas acetylosalicylowy tikagrelor wykazuje szybki początek działania farmakologicznego, czego przejawem jest średnie zahamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) wynoszące około 41% po 30 minutach od zastosowania tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg z maksymalnym wpływem IPA wynoszącym 89% po upływie 2–4 od zastosowania leku, utrzymującym się 2–8 godzin. U 90% pacjentów największy stopień zahamowania płytek >70%, obserwowany jest po 2 godzinach od zastosowania leku.

Koniec działania

Jeśli jest planowane wykonanie zabiegu CABG, ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem tikagreloru jest większe w porównaniu z kłopidogrelem po zaprzestaniu stosowania na krócej niż 96 godzin przed zabiegiem.

Dane dotyczące zmiany terapii

Zmiana leczenia z kłopidogrelem w dawce 75 mg na tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę skutkuje zwiększeniem IPA o 26,4% w liczbach bezwzględnych, a zmiana z tikagreloru na kłopidogrel powoduje zmniejszenie IPA o 24,5% w liczbach bezwzględnych. Pacjenci mogą być przestawiani z kłopidogrelem na tikagrelor bez zaburzenia działania przeciwplateletowego (patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Dane kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tikagreloru pochodzą z dwóch badań fazy 3:

- z badania PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes], w którym tikagrelor porównywano z kłopidogrelem, przy czym oba te leki podawano w skojarzeniu z ASA (kwas acetylosalicylowy) i z innymi standardowymi sposobami leczenia;
- z badania PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], w którym tikagrelor w skojarzeniu z ASA porównywano z ASA w monoterapii.

Badanie PLATO (ostre zespoły wieńcowe)

Badanie PLATO objęło 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy zgłaszali się w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów niestabilnej dusznicy bolesnej (UA), zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i którzy byli wstępnie leczeni farmakologicznie, lub mieli wykonaną przezskórną interwencję wieńcową (PCI), lub mieli wykonane CABG.

Skuteczność kliniczna

W połączeniu z dobową dawką ASA tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę wykazał wyższość nad kłopidogrelem w dawce 75 mg na dobę w zapobieganiu wystąpieniu złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar), przy czym różnica wynikała głównie z liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce początkowej 300 mg (u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej możliwa była dawka wynosząca 600 mg) lub tikagrelor w dawce 180 mg.

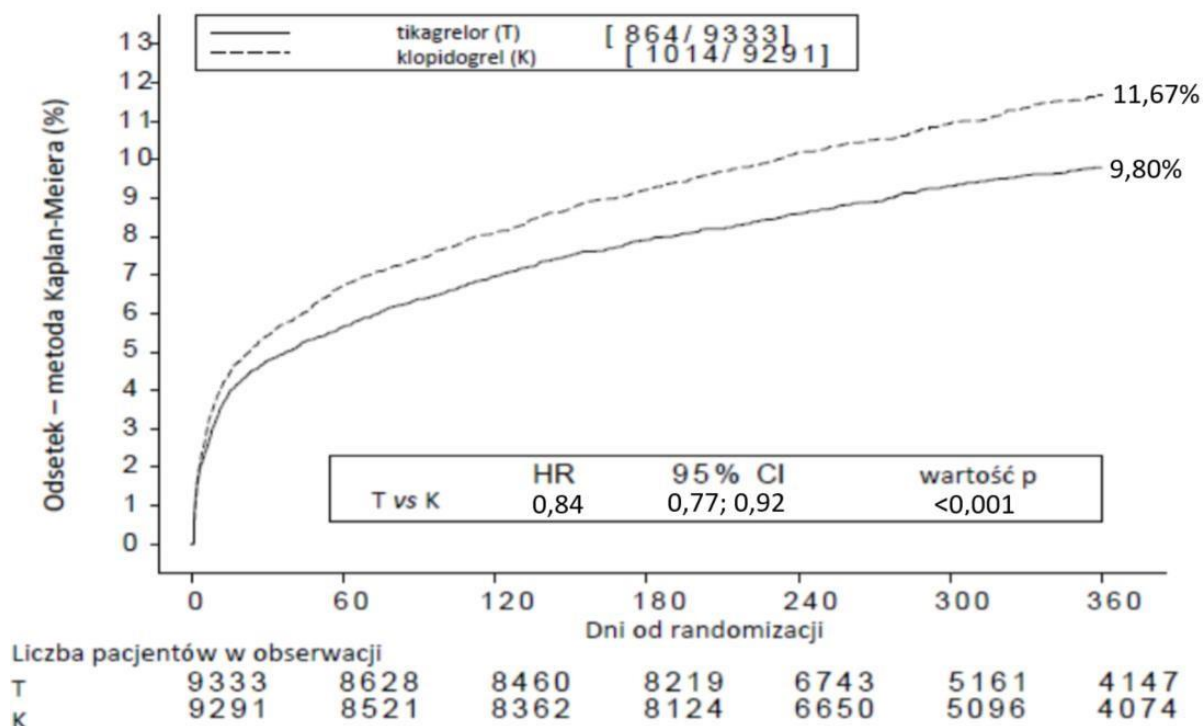
Taki wynik uzyskano wcześniej (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR] 0,6% i względna redukcja ryzyka [RRR] 12% w 30. dniu), a skuteczność leczenia utrzymywała się nadal przez cały okres 12 miesięcy, osiągając ARR 1,9% w ciągu roku i RRR 16%. Te wyniki wskazują, że odpowiedni czas leczenia pacjentów tikagrelorem 90 mg dwa razy na dobę wynosi 12 miesięcy (patrz punkt 4.2). Leczenie 54 pacjentów z OZW tikagrelorem zamiast kłopidogrelem zapobiegło jednemu zdarzeniu miażdżycowo-zakrzepowemu; leczenie 91 pacjentów zapobiegło jednemu zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz wykres 1 i tabela 4).

Lepsze wyniki leczenia tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem są w sposób spójny widoczne w wielu podgrupach pacjentów, włączając masę ciała, płeć, cukrzycę w wywiadzie, przemijające napady niedokrwienne lub udar niezwiązany z krwotokiem lub rewaskularyzację; jednoczesne leczenie z zastosowaniem heparyny, inhibitorów GpIIb/IIIa i inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5); ostateczne rozpoznanie kliniczne (STEMI, NSTEMI czy UA) i planowany w czasie randomizacji sposób leczenia (leczenie inwazyjne lub zachowawcze).

Z niewielką znamiennością efekt leczenia różnił się w zależności od regionu, przez co współczynnik ryzyka (HR) dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazuje na korzyści ze stosowania tikagreloru na całym świecie z wyjątkiem Ameryki Północnej, która reprezentuje około 10% ogółu badanej populacji, gdzie wynik HR jest korzystniejszy dla kłopidogrelu (obecność interakcji $p=0,045$). Analizy czynnikowe wskazują na możliwość istnienia związku z dawką ASA, co oznacza, że obserwowano zmniejszenie skuteczności tikagreloru wraz ze zwiększeniem dawek ASA. Dawki ASA do przewlekłego stosowania z tikagrelorem powinny wynosić 75–150 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykres 1 przedstawia szacunkowe ryzyko w odniesieniu do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia złożonego punktu końcowego do oceny skuteczności.

Wykres 1 – Analiza pierwszorzędnego klinicznego złożonego punktu końcowego dotyczącego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (PLATO)



Tikagrelor zmniejszał częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w porównaniu z kłopidogrelem zarówno w populacji UA/NSTEMI, jak i STEMI (tabela 4). Z tego względu produkt Igzelym w dawce 90 mg dwa razy na dobę łącznie z ASA w małej dawce można stosować u pacjentów z OZW (niestabilna dusznica bolesna, zawał serca bez uniesienia odcinka [ang. *non ST elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI] lub zawał serca z uniesieniem odcinka ST [ang. *ST elevation Myocardial Infarction*, STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie oraz u pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery by-pass grafting*, CABG).

Tabela 4 – Analiza pierwszorzędných i drugorzędowych punktów końcowých oceny skuteczności (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9333	Kłopidogrel 75 mg raz na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9291	ARR^a (%/rok)	RRR^a (%) (95% CI)	Wartość p
Zgon z przyczyn CV (sercowo-naczyniowych), MI (zawał serca (z wyjątkiem niemego MI) lub udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plan leczenia inwazyjnego	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plan leczenia zachowawczego	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Zgon z przyczyn CV (sercowo-	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013

naczyniowych)					
MI (z wyjątkiem niemego MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI (z wyjątkiem niemego zawału MI) lub udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Zgon z przyczyn CV, ogółem MI, udar, SRI, RI, TIA lub inne ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Skrzeplina zamykająca stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = bezwzględna redukcja ryzyka (ang. *absolute risk reduction*); RRR = względna redukcja ryzyka (ang. *Relative risk reduction*) = (1-współczynnik ryzyka) x 100%. Ujemna wartość RRR wskazuje na względny wzrost ryzyka.

^bZ wyłączeniem niemego MI.

^cSRI = ciężkie nawracające niedokrwienie (ang. *serious recurrent ischaemia*); RI = nawracające niedokrwienie (ang. *recurrent ischaemia*); TIA = przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischaemic attack*); ATE = tętnicze zdarzenie zakrzepowe (ang. *arterial thrombotic event*). MI ogółem obejmuje niemy zawał mięśnia sercowego; za datę zdarzenia przyjęto datę rozpoznania.

^dNominalna wartość istotności; wszystkie pozostałe wartości są formalnie istotne statystycznie według określonego wcześniej testowania hierarchicznego.

Genetyczne badanie cząstkowe w badaniu PLATO

Genotypowanie pod kątem CYP2C19 i ABCB1, wykonane w badaniu PLATO u 10 285 pacjentów, pozwoliło na określenie relacji między grupami genotypowymi a wynikami badania PLATO. Wyższość tikagreloru nad kłopidogrelem w zmniejszaniu liczby ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych nie była w istotnym stopniu zależna od genotypu CYP2C19 czy ABCB1 pacjenta. Podobnie jak w całym badaniu PLATO, całkowita liczba ciężkich krwawień według kryteriów badania PLATO nie różniła się w grupie przyjmującej tikagrelor i kłopidogrel, niezależnie od genotypu CYP2C19 czy ABCB1. Krwawienia ciężkie zgodnie z definicją PLATO, niezwiązane z CABG występowały częściej w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów z utratą jednego lub więcej funkcyjnych alleli CYP2C19, ale podobnie do grupy kłopidogrelu u pacjentów bez utraty alleli funkcyjnych.

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub ciężkie krwawienie wg definicji PLATO) wskazuje, że korzyści wynikające ze skuteczności tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem nie są utracone z powodu liczby ciężkich krwawień (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) przez okres 12 miesięcy od wystąpienia OZW.

Bezpieczeństwo kliniczne

Podgrupa z badaniem Holtera:

W celu zbadania występowania pauz komorowych i innych arytmii w trakcie badania PLATO badacze monitorowali metodą Holtera podgrupę blisko 3000 pacjentów, z których u około 2000 wykonano zapisy w ostrej fazie OZW i po upływie miesiąca. Podstawową obserwowaną zmienną było występowanie pauz komorowych ≥ 3 sekundy. Większą liczbę przypadków występowania pauz komorowych obserwowano w grupie przyjmującej tikagrelor (6,0%) niż w grupie przyjmującej kłopidogrel (3,5%) w ostrej fazie, a po upływie jednego miesiąca – odpowiednio 2,2% i 1,6% (patrz punkt 4.4). Zwiększona częstość pauz komorowych w ostrej fazie OZW obserwowana była wyraźniej u pacjentów leczonych tikagrelem z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie (9,2% wobec

5,4% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca w wywiadzie; w przypadku kłopidogrelu, 4,0% pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie i 3,6% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca). Ta dysproporcja nie występowała po jednym miesiącu: 2% wobec 2,1% w przypadku pacjentów stosujących tikagrelor, odpowiednio z lub bez zastoinowej niewydolności serca, oraz 3,8% wobec 1,4% w przypadku stosowania kłopidogrelu. Nie stwierdzono niekorzystnych konsekwencji klinicznych towarzyszących tym nieprawidłowościom (włączając zastosowanie rozrusznika) w tej grupie pacjentów.

Badanie PEGASUS (zawał serca w wywiadzie)

Badanie PEGASUS TIMI-54 było obejmującym 21 162 pacjentów, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, międzynarodowym badaniem wieloośrodkowym o przebiegu zależnym od punktów końcowych, oceniającym zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym poprzez stosowanie tikagreloru w 2 dawkach (lub 90 mg dwa razy na dobę lub 60 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA w małej dawce (75 – 150 mg) w porównaniu z ASA w monoterapii u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia takich zdarzeń.

Pacjentów kwalifikowano do udziału w badaniu w wieku co najmniej 50 lat, po przebytych zawale mięśnia sercowego (w okresie od 1 roku do 3 lat przed randomizacją) i z występującym co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy o podłożu miażdżycowym: wiek ≥ 65 lat, cukrzyca wymagająca stosowania leków, drugi przebyty w przeszłości zawał mięśnia sercowego, dowody na występowanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej, lub przewlekła niekranicowa niewydolność nerek.

Do udziału w badaniu nie kwalifikowali się pacjenci gdy planowano u nich stosowanie antagonisty receptora P2Y₁₂, dipyrydamolu, cylostazolu lub leczenia przeciwzakrzepowego w okresie badania; z zaburzeniem krzepliwości lub ze stwierdzonym w wywiadzie udarem niedokrwinnym mózgu lub krwawieniem śródczaszkowym, guzem ośrodkowego układu nerwowego lub nieprawidłowościami w obrębie naczyń śródczaszkowych; u których w ciągu ostatnich sześciu miesięcy wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego lub którzy przebyli poważny zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 30 dni.

Skuteczność kliniczna

Rysunek 2 – Analiza pierwszorzędowego klinicznego złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu (PEGASUS)

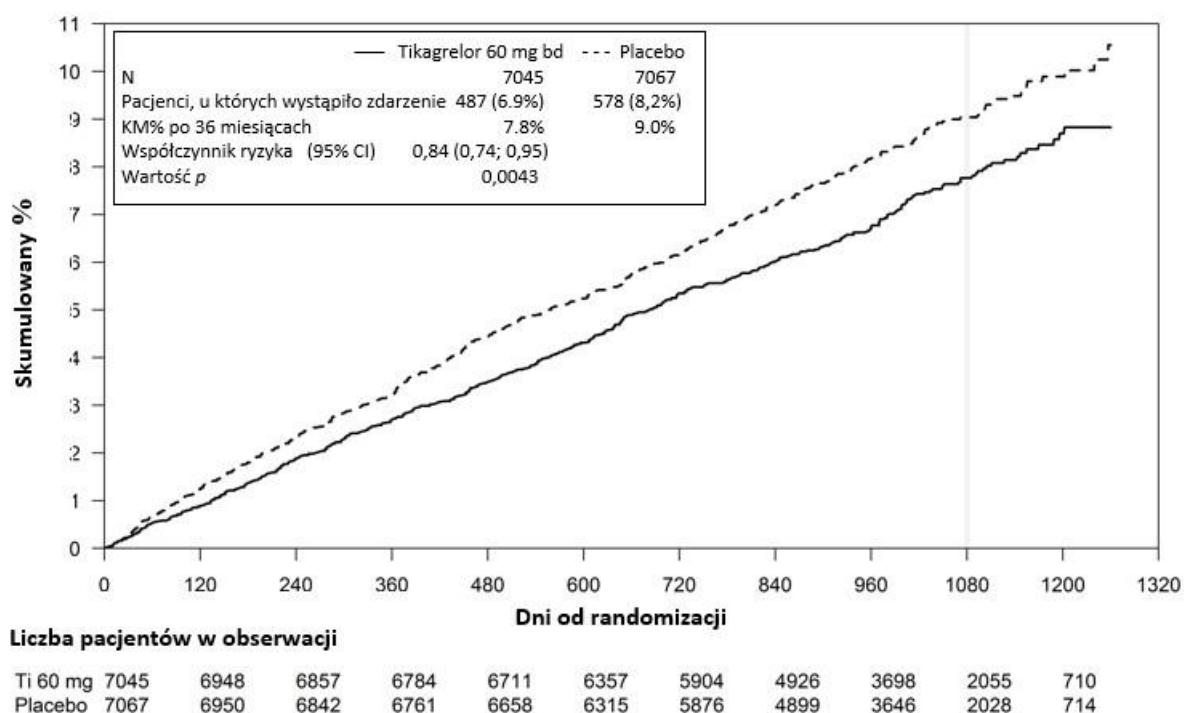


Tabela 5 – Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (PEGASUS)

	Trikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N = 7045			ASA w monoterapii N = 7067		Wartość p
Cecha	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	HR (95% CI)	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	
Pierwszorzędowy punkt końcowy						
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn CV/MI/udar mózgu	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Udar mózgu	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Drugorzędowy punkt końcowy						
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Współczynnik ryzyka i wartości p obliczono oddzielnie w odniesieniu do tikagreloru w porównaniu z ASA w monoterapii z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Procent obliczony metodą KM po 36 miesiącach.

Uwaga: liczbą pierwszych zdarzeń w przypadku komponentów: zgon z przyczyn CV, MI i udar mózgu jest

rzeczywistą liczbą pierwszych zdarzeń stanowiących każdy z komponentów i nie sumują się one do liczby zdarzeń stanowiących złożony punkt końcowy.

(s) Wskazuje na istotność statystyczną.

CI = przedział ufności; CV = sercowo-naczyniowe; HR = współczynnik ryzyka; KM = Kaplan-Meier; MI = zawał serca; N = liczba pacjentów.

Oba schematy leczenia tikagrelor w skojarzeniu z ASA (z zastosowaniem dawek tikagreloru 60 mg dwa razy na dobę i 90 mg dwa razy na dobę) wykazywały przewagę nad ASA w monoterapii pod względem zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym (złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu), z niezmiennym skutkiem leczenia przez cały okres badania, co pozwoliło osiągnąć wskaźniki 16% RRR i 1,27% ARR w grupie przyjmującej tikagrelor w dawce 60 mg oraz 15% RRR i 1,19% ARR w grupie przyjmującej tikagrelor w dawce 90 mg.

Chociaż profile skuteczności dawek 90 mg i 60 mg były podobne, istnieją dane świadczące o tym, że mniejsza dawka wykazuje korzystniejszy profil tolerancji i bezpieczeństwa w stosunku do ryzyka krwawień i duszności. W związku z tym, tylko produkt leczniczy Igzelym w dawce 60 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA jest zalecany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie i z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych.

W porównaniu z ASA w monoterapii, stosowanie tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Każdy z komponentów przyczynił się do zmniejszenia częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych 17% RRR, zawał serca 16% RRR i udar mózgu 25% RRR).

Współczynnik RRR złożonego punktu końcowego w okresie od 1. do 360. dnia (17% RRR) i począwszy od 361. dnia (16% RRR) był podobny. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa użycia tikagreloru powyżej trzech lat przedłużonego leczenia są ograniczone.

Nie stwierdzono korzyści (brak zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu, przy jednoczesnym zwiększeniu częstości występowania dużych krwawień) w przypadku stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę u pacjentów klinicznie stabilnych po upływie >2 lat od zawału mięśnia sercowego lub ponad roku od przerwania stosowania poprzedniego leczenia z zastosowaniem inhibitora receptora ADP (patrz również punkt 4.2).

Bezpieczeństwo kliniczne

Częstość przerywania leczenia tikagrelor w dawce 60 mg z powodu krwawień i duszności była wyższa u pacjentów w wieku >75 lat (42%) niż u młodszych pacjentów (zakres: 23–31%) z różnicą w stosunku do placebo większą niż 10% (42% wobec 29%) w przypadku pacjentów w wieku >75 lat.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby (HESTIA 3) 193 dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo lub tikagrelor w dawkach od 15 mg do 45 mg dwa razy na dobę, w zależności od masy ciała.

Tikagrelor powodował zahamowanie płytek krwi o medianie wynoszącej 35% przed podaniem dawki i 56% po 2 godzinach od podania dawki w stanie stacjonarnym.

W porównaniu z placebo nie stwierdzono korzyści z leczenia tikagrelor w odniesieniu do częstości występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego tikagrelor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w ostrym zespole wieńcowym (OZW) i z zawałem serca w wywiadzie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tikagrelor wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na tikagrelor i jego czynny metabolit (AR-C124910XX) jest w przybliżeniu zależna od dawki, w przedziale do 1260 mg.

Wchłanianie

Wchłanianie tikagreloru jest szybkie, mediana czasu t_{max} wynosi około 1,5 godziny. Tworzenie się głównego krążącego metabolitu AR-C124910XX (również czynnego) z tikagreloru jest szybkie, mediana t_{max} wynosi około 2,5 godziny. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 90 mg tikagreloru na czczo zdrowym ochotnikom C_{max} wynosi 529 ng/ml, a AUC 3451 ng*h/ml. Dla metabolitu powiązane z substancją wyjściową współczynniki wynoszą 0,28 dla C_{max} i 0,42 dla AUC. Farmakokinetyka tikagreloru i AR-C124910XX u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie była zasadniczo podobna do obserwowanej w populacji pacjentów z OZW. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniu PEGASUS wykazano, że mediana C_{max} tikagreloru wynosiła 391 ng/ml, a AUC wynosiło 3801 ng*h/ml w stanie stacjonarnym po podaniu tikagreloru w dawce 60 mg. W przypadku tikagreloru podanego w dawce 90 mg C_{max} wynosiło 627 ng/ml, a AUC wynosiło 6255 ng*h/ml w stanie stacjonarnym.

Średnią bezwzględną biodostępność tikagreloru oszacowano na 36%. Spożycie wysokotłuszczowego posiłku skutkowało zwiększeniem AUC tikagreloru o 21% i zmniejszeniem C_{max} czynnego metabolitu o 22%, przy czym nie wpłynęło na C_{max} tikagreloru ani AUC czynnego metabolitu. Uważa się, że te niewielkie zmiany mają minimalne znaczenie kliniczne, dlatego też tikagrelor może być podawany w trakcie posiłków lub niezależnie od posiłków. Zarówno tikagrelor, jak i czynny metabolit są substratami glikoproteiny P (P-gp).

Tikagrelor w postaci rozgniecionych tabletek powlekanych wymieszanych z wodą, podanych doustnie lub przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy bezpośrednio do żołądka, wykazuje biodostępność w zakresie AUC i C_{max} dla tikagreloru i aktywnego metabolitu porównywalną do tabletki powlekanej podawanej w całości. Ekspozycja początkowa (0,5 i 1 godzina po podaniu) tikagreloru zastosowanego w postaci rozgniezionej tabletki powlekanej wymieszanej z wodą była większa niż zastosowanego w postaci całej (niepokruszonej) tabletki powlekanej, z zasadniczo identycznym profilem stężeń w późniejszym czasie (od 2 do 48 godzin).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 87,5 l. Tikagrelor i czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (>99,0%).

Metabolizm

CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm tikagreloru i tworzenie czynnego metabolitu, a ich interakcje z innymi substratami izoenzymu CYP3A obejmują zarówno aktywację jak i hamowanie.

Główny metabolit tikagreloru, AR-C124910XX, jest także czynny, co określono w badaniach *in vitro*, w których wiąże się on z receptorem płytkowym ADP P2Y₁₂. Ogólnoustrojowa ekspozycja na czynny metabolit stanowi około 30–40% ekspozycji na tikagrelor.

Eliminacja

Podstawowa droga eliminacji tikagreloru to metabolizm wątrobowy. W przypadku podawania znakowanego radioaktywnie tikagreloru średni wychwyt zwrotny radioaktywności wynosi około 84% (57,8% w kale i 26,5% w moczu). Odzyskany tikagrelor i czynny metabolit w moczu w obydwu przypadkach stanowiły mniej niż 1% zastosowanej dawki. Główną drogą eliminacji czynnego metabolitu jest najprawdopodobniej wydzielanie z żółcią. Średni okres półtrwania wynosił około 7 godzin dla tikagreloru i 8,5 godziny dla czynnego metabolitu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W trakcie analiz farmakokinetycznych w populacjach, u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z OZW obserwowano większą ekspozycję na tikagrelor (o około 25% dla $C_{\max}$ i AUC) i na czynny metabolit w porównaniu do młodszych pacjentów. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.2 i 5.1).

W badaniu HESTIA 3 pacjentom w wieku od 2 do mniej niż 18 lat, ważącym od ≥ 12 do ≤ 24 kg, od >24 do ≤ 48 kg i > 48 kg podawano tikagrelor w postaci 15 mg tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej przeznaczonych dla dzieci, w dawkach wynoszących odpowiednio 15, 30 i 45 mg dwa razy na dobę. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że średnie AUC wahało się od 1095 ng*h/ml do 1458 ng*h/ml, a średnie $C_{\max}$ wynosiło od 143 ng/ml do 206 ng/ml w stanie stacjonarnym.

Płeć

U kobiet obserwowano większą ekspozycję na tikagrelor i na czynny metabolit niż u mężczyzn. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na tikagrelor była około 20% niższa, a ekspozycja na aktywny metabolit była około 17% wyższa w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie wartości AUC i $C_{\max}$ tikagreloru w dawce 90 mg podawanego w dniu bez dializy były o 38% i 51% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Podobne zwiększenie ekspozycji obserwowano, gdy tikagrelor był podawany bezpośrednio przed dializą (odpowiednio o 49% i 61%) co wykazuje, że tikagrelor nie ulega dializie. Ekspozycja na aktywny metabolit wzrosła w mniejszym stopniu (AUC o 13-14%, a $C_{\max}$ o 17-36%). Działanie tikagreloru polegające na zahamowaniu agregacji płytek krwi było niezależne od dializy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

$C_{\max}$ i AUC tikagreloru było odpowiednio 12% i 23% większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do odpowiadających im zdrowych uczestników, jednak działanie tikagreloru hamujące agregację płytek było podobne w obu grupach. Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i nie są dostępne informacje na temat jego farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zwiększeniem wyników jednej lub dwóch prób wątrobowych stężenie tikagreloru w osoczu było zasadniczo podobne, lub nieco większe do mierzonego u pacjentów bez wyjściowego zwiększenia tych parametrów. Nie jest konieczna korekta dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pochodzenie etniczne

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwuje się o 39% większą średnią biodostępność w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. U pacjentów, którzy określają swoją rasę jako czarną, biodostępność tikagreloru była o 18% mniejsza niż u pacjentów rasy kaukaskiej; w badaniach farmakologii klinicznej wykazano, że ekspozycja ($C_{\max}$ i AUC) na tikagrelor u uczestników pochodzenia japońskiego była o około 40% wyższa (20% po korekcie względem masy ciała) w porównaniu do osób pochodzenia kaukaskiego. W przypadku pacjentów określających swoje pochodzenie jako latynoamerykańskie lub latynoskie ekspozycja była podobna do tej u osób pochodzenia kaukaskiego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych tikagreloru i jego głównego metabolitu, które dotyczyły bezpieczeństwa farmakoterapii, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym oraz potencjalnej genotoksyczności nie wykazały niedopuszczalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi.

Przy odpowiadającej warunkom klinicznym ekspozycji u kilku gatunków zwierząt zaobserwowano podrażnienie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

U samic szczurów, którym podawano tikagrelor w dużych dawkach, zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków guzów macicy (gruczolakoraki) i zwiększenie liczby przypadków gruczolaków wątroby. Mechanizm powstawania guzów macicy u szczurów polega prawdopodobnie na zaburzeniu równowagi hormonalnej, która może prowadzić do powstania guzów. Mechanizm powstawania gruczolaków wątroby to prawdopodobnie specyficzne dla gryzoni zwiększenie aktywności enzymatycznej w wątrobie. Dlatego uważa się za mało prawdopodobne, aby te przypadki rakotwórczości miały znaczenie dla ludzi.

U szczurów obserwowano niewielkie nieprawidłowości rozwojowe przy podawaniu ciężarnym samicom dawek toksycznych (margines bezpieczeństwa 5,1). U płodów królików obserwowano niewielkie opóźnienie dojrzewania wątroby i rozwoju układu szkieletowego, gdy ciężarnym samicom podawano duże dawki, przy czym nie było oznak toksyczności u ciężarnych samic (margines bezpieczeństwa 4,5).

Badania na szczurach i królikach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, z niewielkim zmniejszeniem przyrostu masy ciała ciężarnych samic oraz zmniejszoną przeżywalnością noworodków i mniejszą wagą urodzeniową oraz opóźnionym wzrostem. Tikagrelor powodował nieregularne cykle (głównie wydłużone) u samic szczurów, ale nie wpływał na ogólną płodność u samców i samic szczurów. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie tikagreloru wykazały, że zarówno substancja czynna jak i jej metabolity przenikają do mleka szczurów (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Mannitol

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Talk

Sodu stearylofumaran

Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerolu monokaprylokapronian

Sodu laurylosiarczan

Tlenek żelaza czerwony (E 172)

Tlenek żelaza czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium (z symbolami słońce/księżyc) zawierający 14, 56 lub 60 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku;
- opakowanie zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) tabletek powlekanych lub 180 (3 opakowania po 60) tabletek powlekanych w blistrze z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium (z symbolami słońce/księżyc), w tekturowym pudełku;
- blister jednodawkowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierający 56×1 lub 60×1 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku;
- opakowanie zbiorcze zawierające 168×1 (3 opakowania po 56×1) tabletek powlekanych w blistrze jednodawkowym z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku;
- butelka z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26299

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.03.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.09.2024