1. IME ZDRAVILA

Atixarso 60 mg filmsko obložene tablete
Atixarso 90 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Atixarso 60 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg ticagrelorja.

Atixarso 90 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg ticagrelorja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Atixarso 60 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo roza, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako 60 na eni strani tablete.
Velikost tablete: premer približno 8 mm.

Atixarso 90 mg filmsko obložene tablete:
Rahlo rjavkasto rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako 90 na eni strani tablete.
Velikost tablete: premer približno 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atixarso je sočasno z acetilsalicilno kislino (ASA) indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z
- akutnimi koronarnimi sindromi (AKS) ali
- anamnezo miokardnega infarkta in velikim tveganjem za pojav aterotrombotičnega dogodka (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Atixarso, morajo vsak dan vzeti tudi majhen vzdrževalni odmerek ASA (75–150 mg), če ta ni izrecno kontraindicirana.

Akutni koronarni sindromi
Zdravljenje z zdravilom Atixarso je treba začeti z enkratnim 180 mg polnilnim odmerkom (dve tableti po 90 mg) in ga nadaljevati z 90 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Atixarso 90 mg dvakrat na dan je pri bolnikih z AKS priporočljivo nadaljevati 12 mesecev, razen če je prenehanje z zdravljenjem klinično indicirano (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z AKS, ki so bili podvrženi posegu perkutane koronarne intervencije (PCI) in imajo povečano tveganje za krvavitev, je potrebno po 3 mesecih razmisliti o prekinitvi zdravljenja z ASA. V tem primeru je treba ticagrelor kot samostojno antiagregacijsko zdravljenje nadaljevati 9 mesecev (glejte poglavje 4.4).

Anamneza miokardnega infarkta
60 mg zdravila Atixarso dvakrat na dan je priporočen odmerek, če je potrebno podaljšano zdravljenje pri bolnikih, ki imajo v anamnezi miokardni infarkt najmanj pred enim letom in veliko tveganje za pojav aterotrombotičnega dogodka (glejte poglavje 5.1) Zdravljenje se lahko pri bolnikih z AKS in velikim tveganjem za pojav aterotrombotičnega dogodka uvede brez prekinitve kot nadaljevalno zdravljenje po začetnem enoletnem zdravljenju z 90 mg zdravila Atixarso ali drugim zaviralcem receptorjev adenozindifosfata (ADP). Zdravljenje se lahko uvede tudi do 2 leti po miokardnem infarktu ali v enem letu po prenehanju predhodnega zdravljenja z zaviralcem receptorjev ADP. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšanega zdravljenja je malo.

Če je potreben prehod, je treba prvi odmerek zdravila Atixarso dati 24 ur po zadnjem odmerku drugega antiagregacijskega zdravila.

Izpuščen odmerek
Izogibati se je treba tudi izpuščanju odmerkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Atixarso, naj vzame le eno tableto (svoj naslednji odmerek) ob predvidenem času.

Posebne skupine bolnikov
Starejši bolniki
Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic
Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter
Jemanja ticagrelorja niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato je njegova uporaba pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). O bolnikih z zmerno okvaro jeter je na voljo le malo podatkov. Prilagoditve odmerka niso priporočili, a je ticagrelor treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost uporabe ticagrelorja pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Ticagrelor ni namenjen za uporabo pri otrocih s srpastocelično anemijo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe
Za peroralno uporabo.
Zdravilo Atixarso se lahko jemlje s hrano ali brez nje.
Bolniki, ki tablete/tablet ne morejo pogoltniti cele/celih, lahko tablete zdrobijo v droben prašek, ki ga zmešajo s pol kozarca vode in takoj popijejo. Kozarec morajo nato splakniti z dodatnega pol kozarca vode in to popiti. Tako pripravljena mešanica se lahko daje tudi po nazogastrični sondi. Za nadaljnja navodila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.8),
- aktivna patološka krvavitev,
- anamneza intrakranialne krvavitve (glejte poglavje 4.8),
- huda okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),

- sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, klaritromicinom, nefazadonom, ritonavirjem ali atazanavirjem), ker lahko bistveno poveča izpostavljenost ticagrelorju (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitev
Uporabo ticagrelorja je treba pri bolnikih z znanim povečanim tveganjem za krvavitve pretehtati v primerjavi s koristmi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Če je ticagrelor klinično indiciran, ga je treba previdno uporabljati pri naslednjih skupinah bolnikov:
- bolnikih, nagnjenih h krvavitvam (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavne operacije, koagulacijskih motenj, aktivne ali nedavne gastrointestinalne krvavitve) ali tistih, ki imajo povečano tveganje za poškodbo. Uporaba ticagrelorja je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno patološko krvavitvijo, bolnikih z anamnezo intrakranialne krvavitve in bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3);
- bolnikih, ki so sočasno zdravljeni z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), peroralni antikoagulanti in/ali fibrinolitiki) v 24 urah od uporabe ticagrelorja.

V dveh randomiziranih kontroliranih študijah (TICO in TWILIGHT) so pri bolnikih z AKS, pri katerih je bil izveden poseg PCI z vstavitvijo stenta, ki izloča zdravilo, prekinili zdravljenje z ASA po 3 mesecih dvojnega antiagregacijskega zdravljenja s ticagrelorjem in ASA (DAPT) in 9 oziroma 12 mesecev nadaljevalne terapije s ticagrelorjem kot samostojnim antiagregacijskim zdravilom (SAPT). To je zmanjšalo tveganje za krvavitev brez opaženega povečanja tveganja za večje neželene srčno-žilne dogodke (MACE) v primerjavi z nadaljevanjem DAPT. Odločitev o prekinitvi zdravljenja z ASA po 3 mesecih in nadaljevanju zdravljenja s ticagrelorjem kot samostojnim antiagregacijskim zdravilom 9 mesecev pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev mora temeljiti na klinični presoji, ki upošteva tveganje za krvavitev v primerjavi s tveganjem za trombotične dogodke (glejte poglavje 4.2).

Transfuzija trombocitov pri zdravih prostovoljcih ni odpravila antiagregacijskega učinka ticagrelorja in ni verjetno, da bi klinično koristila bolnikom s krvavitvijo. Sočasna uporaba ticagrelorja z dezmopresinom ni skrajšala standardiziranega časa krvavitve (*template bleeding time*), zato ni verjetno, da bi bil dezmopresin učinkovit za obvladovanje kliničnih krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Antifibrinolitično zdravljenje (aminokaprojska kislina ali traneksaminska kislina) in/ali zdravljenje z rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIIa lahko poveča hemostazo. Uporaba ticagrelorja se lahko nadaljuje, ko je vzrok krvavitve prepoznan in obvladan.

Operacija
Bolnikom je treba naročiti, da morajo pred načrtovanjem kakršnekoli operacije in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, zdravniku ali zobozdravniku povedati, da jemljejo ticagrelor.

Bolniki z obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG - *Coronary Artery Bypass Graft*) so imeli v študiji PLATO ob jemanju ticagrelorja več krvavitev kot ob jemanju klopidogrela, če so prenehali z jemanjem 1 dan pred operacijo, toda podoben delež hujših krvavitev kot med uporabo klopidogrela, če se je zdravljenje končalo 2 dni ali več pred operacijo (glejte poglavje 4.8). Če ima bolnik predvideno elektivno operacijo in antiagregacijski učinek ni zaželen, je treba uporabo ticagrelorja prekiniti 5 dni pred operacijo (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s predhodno ishemično možgansko kapjo
Bolniki z AKS in predhodno ishemično možgansko kapjo lahko prejemajo zdravljenje s ticagrelorjem do 12 mesecev (študija PLATO).

Študija PEGASUS ni vključila bolnikov z anamnezo miokardnega infarkta s predhodno ishemično možgansko kapjo. Ker podatkov ni na voljo, zdravila pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati dlje kot eno leto.

Okvara jeter
Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba ticagrelorja kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Izkušenj s ticagrelorjem pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s tveganjem za pojav bradikardnih dogodkov
Spremljanje EKG s holterjem je med zdravljenjem s ticagrelorjem pokazalo povečano pogostnost večinoma asimptomatskih ventrikularnih pavz kot med zdravljenjem s klopidogrelom. Iz glavne študije varnosti in učinkovitosti ticagrelorja so izključili bolnike s povečanim tveganjem za pojav bradikardnih dogodkov (npr. bolniki brez srčnega spodbujevalnika in s sindromom bolnega sinusnega vozla, AV-blokom II. ali III. stopnje ali sinkopo zaradi bradikardije). Zato je treba ticagrelor, zaradi malo kliničnih izkušenj, pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Poleg tega je potrebna previdnost, če je ticagrelor uporabljen skupaj z zdravili, za katere je znano, da povzročajo bradikardijo. Vendar pa v preskušanju PLATO, po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin), niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

V podštudiji študije PLATO s holterjem je imelo med akutno fazo AKS ventrikularne pavze, ≥ 3 sekund, več bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, kot bolnikov, ki so dobivali klopidogrel. Povečanje števila s holterjem ugotovljenih ventrikularnih pavz je bilo med uporabo ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem v akutni fazi AKS večje kot v celotni študijski populaciji, ne pa tudi po enem mesecu. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane neželene klinične posledice (vključno s sinkopo ali vstavitvijo srčnega spodbujevalnika) (glejte poglavje 5.1).

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so jemali ticagrelor (glejte poglavje 4.8), poročali o bradiaritmičnih dogodkih in atrioventrikularnih blokih, predvsem pri bolnikih z AKS, kjer sta ishemična bolezen srca in sočasno jemanje zdravil, ki znižujejo srčno frekvenco ali vplivajo na prevodnost srca, potencialni vzročno povezani spremenljivki. Pred prilagoditvijo zdravljenja je treba kot možne vzroke oceniti bolnikovo klinično stanje in sočasno jemanje zdravil.

Dispneja
Pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, so poročali o dispneji. Dispneja je po navadi blaga do zmerna in pogosto mine, ne da bi bilo treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z astmo/kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) lahko obstaja povečano absolutno tveganje, da bo pri njih prišlo do dispneje (glejte poglavje 4.8). Ticagrelor je treba uporabljati previdno pri bolnikih z astmo in/ali KOPB v anamnezi. Mehanizem ni razjasnjen. Če bolnik poroča o novonastali, dolgotrajni ali poslabšani dispneji je to treba povsem raziskati; če je bolnik ne prenaša, je treba zdravljenje s ticagrelorjem končati. Za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.8.

Centralna spalna apneja
V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejemali ticagrelor, poročali o centralni spalni apneji vključno s Cheyne-Stokesovim dihanjem. Če obstaja sum na centralno spalno apnejo, je potrebno razmisliti o nadaljnji klinični oceni.

Zvišanje ravni kreatinina
Med zdravljenjem s ticagrelorjem se koncentracija kreatinina lahko poveča. Mehanizem tega ni

razjasnjen. Delovanje ledvic je treba preverjati v skladu z običajno medicinsko prakso. Pri bolnikih z AKS je delovanje ledvic priporočljivo preveriti tudi en mesec po uvedbi zdravljenja s ticagrelorjem. Pri tem je treba posebno pozornost nameniti bolnikom, starim ≥ 75 let, bolnikom z zmerno/hudo okvaro ledvic in tistim, ki sočasno prejemajo blokatorje receptorjev za angiotenzin.

Zvišanje ravni sečne kisline
Med zdravljenjem s ticagrelorjem se lahko pojavi hiperurikemija (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo hiperurikemije ali uričnega artritisa. Iz previdnosti zato ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z uratno nefropatijo.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)
Zelo redko so med uporabo ticagrelorja poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP). Značilni zanjo sta trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki ju spremljajo nevrološke spremembe, moteno delovanje ledvic ali zvišana telesna temperatura. TTP je lahko življenjsko nevarna in zahteva takojšnje zdravljenje, vključno s plazmaferezo.

Vpliv na preiskave delovanja trombocitov za diagnosticiranje s heparinom povzročene trombocitopenije (HIT – *heparin induced thrombocytopenia*)
Pri preiskavi s heparinom povzročene aktivacije trombocitov (HIPA – *heparin induced platelet activation*), ki se uporablja za diagnosticiranje HIT, protitelesa protitrombocitni faktor 4/heparin v bolnikovem serumu aktivirajo trombocite zdravih darovalcev v prisotnosti heparina. Pri bolnikih, ki so prejemali ticagrelor, so poročali o lažno negativnih rezultatih preiskave delovanja trombocitov (to vključuje preiskavo HIPA, a morda ni omejeno le nanjo) za diagnosticiranje HIT. To je povezano z zavrtjem receptorja P2Y12 na trombocitih zdravega darovalca v tej preiskavi zaradi prisotnosti ticagrelorja v bolnikovem serumu/plazmi. Za interpretacijo preiskave delovanja trombocitov v okviru diagnosticiranja HIT mora biti znan podatek o sočasnem zdravljenju s ticagrelorjem.
Pri bolnikih, pri katerih se pojavi HIT, je treba oceniti korist in tveganje nadaljnjega zdravljenja s ticagrelorjem, pri tem je treba upoštevati tako protrombotično stanje HIT kot večje tveganje za krvavitve med sočasnim antikoagulantnim zdravljenjem in zdravljenjem s ticagrelorjem.

Drugo
Glede na razmerje med vzdrževalnim odmerkom ASA in relativno učinkovitostjo ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom, ugotovljeno v študiji PLATO, sočasna uporaba ticagrelorja in velikega vzdrževalnega odmerka ASA (> 300 mg) ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Prezgodnje prenehanje
Prezgodnje prenehanje uporabe kateregakoli antiagregacijskega zdravila, tudi zdravila Atixarso, lahko poveča tveganje za kardiovaskularno smrt, miokardni infarkt ali možgansko kap, zaradi bolnikove osnovne bolezni. Zato se je treba izogniti prezgodnjemu prenehanju zdravljenja.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ticagrelor je v prvi vrsti substrat CYP3A4 in blago zavira CYP3A4. Ticagrelor je tudi substrat P-glikoproteina (P-gp) in šibek zaviralec P-gp in lahko poveča izpostavljenost substratom P-gp. Ticagrelor deluje kot zaviralec proteina odpornosti pri raku dojk (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*).

Učinki zdravil in drugih snovi na ticagrelor

Zaviralci CYP3A4
- *Močni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba ketokonazola in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,4-krat in njegovo AUC za 7,3-krat. C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala

za 89 % in njegova AUC za 56 %. Pričakovati je mogoče, da drugi močni zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, nefazadon, ritonavir ali atazanavir) vplivajo podobno, zato je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 s ticagrelorjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

- *Zmerni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba diltiazema in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 69 % in njegovo AUC do 2,7-krat; C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 38 %, njegova AUC pa se ni spremenila. Ticagrelor ni vplival na koncentracijo diltiazema v plazmi. Pričakovati je mogoče, da drugi zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin in flukonazol) vplivajo podobno in se jih prav tako lahko uporablja hkrati s ticagrelorjem.
- Po vsakodnevnem zaužitju večjih količin grenivkinega soka (3 x 200 ml) je bilo opaženo 2-kratno povečanje izpostavljenosti ticagrelorju. Za večino bolnikov ni pričakovati, da bi bila ta stopnja povečane izpostavljenosti klinično pomembna.

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba rifampicina in ticagrelorja je zmanjšala C_{max} ticagrelorja za 73 % in njegovo AUC za 86 %. C_{max} aktivnega presnovka se ni spremenila, njegova AUC pa se je zmanjšala za 46 %. Pričakovati je, da drugi induktorji CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin in fenobarbital) prav tako zmanjšajo izpostavljenost ticagrelorju. Sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost ticagrelorju in njegovo učinkovitost, zato njihova sočasna uporaba s ticagrelorjem ni priporočljiva.

Ciklosporin (zaviralec P-gp in CYP3A4)

Sočasna uporaba ciklosporina (600 mg) in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,3-krat in njegovo AUC za 2,8-krat. V prisotnosti ciklosporina se je AUC aktivnega presnovka povečala za 32 %, njegova C_{max} pa se je zmanjšala za 15 %.

Ni podatkov o sočasni uporabi ticagrelorja z drugimi učinkovinami, ki so prav tako močni zaviralci P-gp in zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. verapamil, kinidin) in lahko prav tako povečajo izpostavljenost ticagrelorju. Če se hkratni uporabi ni mogoče izogniti, mora biti sočasno zdravljenje previdno.

Drugi

Klinične farmakološke študije medsebojnega delovanja so pokazale, da, v primerjavi s ticagrelorjem danim samim, sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom in ASA ali dezmopresinom ni vplivala na farmakokinetiko ticagrelorja ali aktivnega presnovka; prav tako ni vplivala na agregacijo trombocitov, izzvano z ADP. Če so klinično indicirana zdravila, ki vplivajo na hemostazo, jih je treba v kombinaciji s ticagrelorjem uporabljati previdno.

Pri bolnikih z AKS, ki so prejemali morfin, so opažali zapoznelo in zmanjšano izpostavljenost peroralnim zaviralcem P2Y12, vključno s ticagrelorjem in njegovim aktivnim presnovkom (35-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti ticagrelorju). To medsebojno delovanje je morda posledica zmanjšane motilitete prebavil in velja tudi za druge opioide. Klinični pomen tega ni znan, a podatki kažejo na možnost manjše učinkovitosti ticagrelorja pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ticagrelor in morfin. Pri tistih bolnikih z AKS, pri katerih se uporabi morfina ni mogoče izogniti, hitro zavrtje P2Y12 pa je ključnega pomena, pride v poštev parenteralna uporaba zaviralca P2Y12.

Učinki ticagrelorja na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4

- *Simvastatin* – Sočasna uporaba ticagrelorja in simvastatina je povečala C_{max} simvastatina za 81 % in njegovo AUC za 56 %; C_{max} simvastatinske kisline je povečala za 64 % in njeno AUC za 52 %, pri nekaterih posameznikih pa so bila povečanja 2- do 3-kratna. Sočasna uporaba ticagrelorja z odmerki simvastatina večjimi od 40 mg na dan lahko povzroči neželene učinke simvastatina in jo je treba pretehtati glede na možne koristi. Simvastatin ni vplival na

koncentracijo ticagrelorja v plazmi. Ticagrelor morda podobno vpliva na lovastatin. Sočasna uporaba ticagrelorja z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva.

- *Atorvastatin* – Sočasna uporaba atorvastatina in ticagrelorja je povečala C_{max} atorvastatinske kisline za 23 % in njeno AUC za 36 %. Podobna povečanja AUC in C_{max} so ugotovili za vse kislinske presnovke atorvastatina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.
- Podobnega učinka na druge statine, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni mogoče izključiti. Bolniki, ki so v študiji PLATO dobivali ticagrelor, so jemali različne statine; pri 93 % kohorte PLATO, ki je jemala ta zdravila, ni bilo nobenih pomislekov v zvezi z varnostjo statinov.

Ticagrelor blago zavira CYP3A4. Sočasna uporaba ticagrelorja in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (tj. cisaprida ali alkaloidov ergot) ni priporočljiva, ker ticagrelor lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom.

Substrati P-gp (vključno z digoksinom, ciklosporinom)
Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala C_{max} digoksina za 75 % in njegovo AUC za 28 %. Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala povprečno najmanjšo koncentracijo digoksina (izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom) za približno 30 %, nekatera individualna največja povečanja pa so segala do 2-krat. C_{max} in AUC ticagrelorja in njegovega aktivnega presnovka se v prisotnosti digoksina nista spremenili. Zato je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, ki so odvisna od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (kakršno je digoksin), priporočljiv ustrezno klinično in/ali laboratorijsko spremljanje.

Ticagrelor ni vplival na koncentracijo ciklosporina v krvi. Vpliva ticagrelorja na druge substrate P-gp niso raziskali.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9
Sočasna uporaba ticagrelorja in tolbutamida ni spremenila plazemske koncentracije enega ali drugega zdravila. To kaže, da ticagrelor ne zavira CYP2C9 in tako ni verjetno, da bi spremenil presnovo drugih zdravil, npr. varfarina in tolbutamida, s CYP2C9.

Rosuvastatin (substrat BCRP)
Pokazalo se je, da ticagrelor poveča plazemske koncentracije rosuvastatina, kar lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Treba je upoštevati razmerje med koristmi preprečevanja večjih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri uporabi rosuvastatina in tveganji, povezanimi s povečanimi plazemskimi koncentracijami rosuvastatina.

Peroralni kontraceptivi
Sočasna uporaba ticagrelorja ter levonorgestrela in etinilestradiola je povečala izpostavljenost etinilestradiolu za približno 20 %, farmakokinetike levonorgestrela pa ni spremenila. Med sočasno uporabo levonorgestrela in etinilestradiola s ticagrelorjem ni pričakovati klinično pomembnega vpliva na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo
Zaradi pojavljanja večinoma asimptomatskih ventrikularnih pavz in bradikardije, je potrebna previdnost pri uporabi ticagrelorja sočasno z zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (glejte poglavje 4.4). Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov.

Druga sočasna zdravila
V kliničnih študijah so ticagrelor pogosto uporabljali z ASA, zaviralci protonske črpalke, statini, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji receptorjev za angiotenzin, kot je bilo potrebno za dolgotrajno zdravljenje sočasnih bolezni,

kratkotrajno pa tudi s heparinom, nizkomolekularnim heparinom in intravenskimi zaviralci glikoproteina (GP) IIb/IIIa (glejte poglavje 5.1). Dokazov klinično pomembnega neželenega medsebojnega delovanja s temi zdravili niso opazili.

Sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom ali dezmopresinom ni vplivala na aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ; aPTT - *activated partial thromboplastin time),* aktivirani koagulacijski čas (ACT - *activated coagulation time*) ali teste faktorja Xa. Toda zaradi možnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, za katera je znano, da vplivajo na hemostazo, potrebna previdnost.

Zaradi poročil o motnjah krvavitve na koži med uporabo selektivnih zaviralcev privzema serotonina, (npr. paroksetina, sertralina in citaloprama) je pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev privzema serotonina in ticagrelorja potrebna previdnost, ker lahko poveča tveganje za krvavitve.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi
Ženske v rodni dobi morajo za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem s ticagrelorjem uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost
O uporabi ticagrelorja pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje
Farmakodinamski in toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se ticagrelor in njegovi aktivni presnovki izločajo v materino mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja s ticagrelorjem, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost
Ticagrelor pri živalih ni vplival na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ticagrelor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s ticagrelorjem so poročali o omotici in zmedenosti. Bolniki, pri katerih se pojavita ta dva simptoma, naj bodo zato previdni pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Varnostni profil ticagrelorja so ocenili v dveh velikih študijah faze III (PLATO in PEGASUS), ki sta zajeli več kot 39 000 bolnikov (glejte poglavje 5.1).
V študiji PLATO je bila incidenca prekinitev zaradi neželenih učinkov med bolniki, ki so jemali ticagrelor, večja (7,4 %), kot pri tistih, ki so jemali klopidogrel (5,4 %). V študiji PEGASUS je bila incidenca prekinitev zaradi pojava neželenih učinkov med bolniki, ki so jemali ticagrelor, večja kot med tistimi, ki so prejemali samo ASA (16,1 % pri bolnikih, ki so prejemali 60 mg ticagrelorja in ASA ter 8,5 % pri bolnikih, ki so prejemali samo ASA). Neželena učinka, o katerih so pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, poročali najpogosteje, sta bila krvavitev in dispneja (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Po študijah s ticagrelorjem ali na podlagi poročil iz obdobja trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (preglednica 1).

Neželeni učinki so našteti po MedDRA organskih sistemih. Pri vsakem posameznem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 – Neželeni učinki po pogostnosti in organskih sistemih

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)			tumorske krvavitve[a]	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	krvavitve zaradi krvnih[b] bolezni			trombotična trombocitopenična purpura[c]
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost, vključno z angioedemom[c]	
Presnovne in prehranske motnje	hiperurikemija[d]	protin/urični artritis		
Psihiatrične motnje			zmedenost	
Bolezni živčevja		omotica, sinkopa, glavobol	intrakranialna krvavitev[m]	
Očesne bolezni			krvavitev[e] očesa	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoglavica	krvavitev iz ušesa	
Srčne bolezni				bradiaritmija, atrioventrikularni blok[c]
Žilne bolezni		hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	krvavitev v dihalih[f]		
Bolezni prebavil		gastrointestinalna krvavitev[g], driska, navzea, dispepsija, zaprtost	retroperitonealna krvavitev	
Bolezni kože in podkožja		podkožne ali kožne krvavitve[h], izpuščaj, srbenje		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			krvavitev v mišice[i]	
Bolezni sečil		krvavitev v sečilih[j]		

Motnje reprodukcije in dojk			krvavitve v reproduktivnih organih[k]	
Preiskave		zvišanje kreatinina v krvi[d]		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		krvavitev po posegu, travmatska krvavitev[l]		

[a] npr. krvavitev iz raka sečnega mehurja, raka želodca, raka kolona
[b] npr. večja nagnjenost k podplutbam, spontanim hematomom, hemoragični diatezi
[c] ugotovljeni med uporabo po prihodu zdravila na trg
[d] pogostnosti na podlagi laboratorijskih opažanj (zvišanje ravni sečne kisline na > zgornjo normalno mejo od izhodiščne vrednosti pod referenčnim območjem ali znotraj njega; zvišanje ravni kreatinina za > 50 % od izhodiščne vrednosti.) in ne groba poročana pogostnost neželenih dogodkov.
[e] npr. veznična, mrežnična, znotrajočesna krvavitev
[f] npr. epistaksa, hemoptiza
[g] npr. krvavitev dlesni, rektalna krvavitev, krvavitev želodčnega ulkusa
[h] npr. ekhimoze, kožna krvavitev, petehije
[i] npr. hemartroza, krvavitev v mišice
[j] npr. hematurija, hemoragični cistitis
[k] npr. krvavitev iz nožnice, hematospermija, pomenopavzalna krvavitev
[l] npr. kontuzija, travmatski hematom, travmatska krvavitev
[m] tj. spontana, s posegom povezana ali travmatska intrakranialna krvavitev

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve
Izsledki o krvavitvah v študiji PLATO
Celotne rezultate deležev krvavitev v študiji PLATO prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2 – Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 12 mesecih (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan n = 9235	**Klopidogrel n = 9186**	**Vrednost *p****
PLATO – vse hude	11,6	11,2	0,4336
PLATO – hude s smrtnim izidom/smrtno nevarne	5,8	5,8	0,6988
PLATO – hude, nepovezane s CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO – hude, nepovezane s postopki	3,1	2,3	0,0058
PLATO – vse hude in blage	16,1	14,6	0,0084
PLATO – hude in blage, nepovezane s postopki	5,9	4,3	<0,0001
Hude po opredelitvi TIMI	7,9	7,7	0,5669
Hude in blage po opredelitvi TIMI	11,4	10,9	0,3272

Opredelitve kategorij krvavitev:
Huda krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarna krvavitev: Klinično opazna z znižanjem ravni hemoglobina za > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov; ali s smrtnim izidom; ali intrakranialna; ali intraperikardialna s tamponado srca; ali s hipovolemičnim šokom ali hudo hipotenzijo, ki zahteva uporabo presorjev ali operacijo.
Hude druge: Klinično opazna z znižanjem ravni hemoglobina za 30–50 g/l ali transfuzijo 2-3 enot eritrocitov; ali tista, ki je pomembno onesposabljajoča.

Blaga krvavitev: Zahteva medicinsko posredovanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.
Huda krvavitev po TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*): Klinično opazna z znižanjem ravni hemoglobina za > 50 g/l; ali intrakranialna krvavitev.
Blaga krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem ravni hemoglobina za 30–50 g/l.
*Vrednost p je izračunana iz Coxovega modela sorazmernih tveganj s terapevtsko skupino kot edino eksplanatorno spremenljivko.

Ticagrelor in klopidogrel se nista razlikovala po deležih hudih krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah po PLATO, vseh hudih krvavitev po PLATO, hudih krvavitev po TIMI in blagih krvavitev po TIMI (preglednica 2). Med uporabo ticagrelorja pa se je pojavilo več hudih in blagih krvavitev po PLATO kot med uporabo klopidogrela. Malo bolnikov v PLATO je imelo krvavitve s smrtnim izidom: 20 (0,2 %) pri ticagrelorju in 23 (0,3 %) pri klopidogrelu (glejte poglavje 4.4).

Starost, spol, telesna masa, rasa, geografska regija, sočasne bolezni, sočasna zdravljenja in zdravstvena anamneza, vključno s predhodno možgansko kapjo ali tranzitorno ishemično atako, niso bili napovedniki ne vseh in ne s postopki nepovezanih krvavitev po PLATO. Tako niso identificirali nobene posebne skupine pri kateri bi obstajalo tveganje za pojav krvavitev katerekoli kategorije.

Krvavitve, povezane z obvodno operacijo koronarnih arterij:
V študiji PLATO je imelo hude krvavitve s smrtnim izidom/smrtno nevarne krvavitve po merilih PLATO 42 % od 1584 bolnikov (12 % kohorte), ki so imeli obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG); med terapevtskima skupinama ni bilo razlik. S CABG povezana krvavitev s smrtnim izidom se je pojavila pri 6 bolnikih v vsaki terapevtski skupini (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve, nepovezane z obvodno operacijo koronarnih arterij in nepovezane s postopki:
Ticagrelor in klopidogrel se nista razlikovala po hudih krvavitvah s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah (po opredelitvi PLATO), nepovezanih s CABG. Toda vse hude po opredelitvi PLATO, hude po TIMI ter hude in blage krvavitve po opredelitvi TIMI pa so bile s ticagrelorjem pogostejše. Tudi po izločitvi vseh s postopki povezanih krvavitev je bilo, podobno, več krvavitev s ticagrelorjem kot s klopidogrelom (preglednica 2). Prekinitve zdravljenja zaradi krvavitev, nepovezanih s postopki, so bile s ticagrelorjem pogostejše (2,9 %) kot s klopidogrelom (1,2 %, $p < 0,001$).

Intrakranialna krvavitev:
S ticagrelorjem je bilo več intrakranialnih krvavitev, nepovezanih s postopki (n = 27 krvavitev pri 26 bolnikih, 0,3 %) kot s klopidogrelom (n = 14 krvavitev, 0,2 %); od teh je bilo smrtnih 11 krvavitev s ticagrelorjem in 1 s klopidogrelom. Ni bilo razlik v celokupnih krvavitvah s smrtnim izidom.

Izsledki o krvavitvah v študiji PEGASUS
Skupni izidi dogodkov, povezanih s krvavitvami, v študiji PEGASUS so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3 – Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 36 mesecih (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA n = 6958		**Samo ASA n = 6996**	
Opazovani dogodki varnosti	**KM %**	**Razmerje ogroženosti (95 % IZ)**	**KM %**	**Vrednost *p***
Kategorije krvavitev, opredeljene po TIMI				
TIMI hude	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
smrtne	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000

IKK	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
druge hude po TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI ali s potrebo po medicinski oskrbi	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
Kategorije krvavitev, opredeljene po PLATO				
PLATO hude	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
smrtne/smrtno nevarne	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
druge hude po PLATO	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
Hude ali blage po PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Opredelitve kategorij krvavitev:
Hude po TIMI: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI klinično močno izraženi znaki krvavitve z znižanjem ravni hemoglobina (Hgb) za ≥ 50 g/l ali, če ravni Hgb niso na voljo, znižanje ravni hematokrita (Ht) za 15 %.
Smrtne: Krvavitev, ki je neposredno povzročila smrt v 7 dneh.
IKK: Intrakranialna krvavitev.
Druge hude po TIMI: Hude krvavitve po TIMI, ki niso IKK in brez smrtnega izida.
Blage po TIMI: Klinično opazna z znižanjem ravni hemoglobina za od 30 g/l do 50 g/l.
TIMI s potrebo po medicinski oskrbi: Zahteva ukrepanje ALI sprejem v bolnišnico ALI zahteva ovrednotenje.
Hude smrtne/smrtno nevarne po PLATO: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI intraperikardialna krvavitev s tamponado srca ALI hipovolemični šok ali huda hipotenzija, ki zahteva presorska/inotropna zdravila ali operacijo ALI klinično opazna z znižanjem hemoglobina za > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov.
Druge hude po PLATO: Pomembno onesposabljajoča ALI klinično opazna z znižanjem ravni hemoglobina za 30-50 g/l ALI transfuzijo 2–3 enot eritrocitov.
Blage po PLATO: Zahteva medicinsko ukrepanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

V študiji PEGASUS je bilo hudih krvavitev po TIMI pri jemanju 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan več kot pri jemanju samo ASA. V primerjavi z ASA samo ni bilo večjega tveganja za krvavitve s smrtnim izidom, tveganje za intrakranialne krvavitve pa se je povečalo le malo. V študiji je bilo malo krvavitev s smrtnim izidom, 11 (0,3 %) med uporabo 60 mg ticagrelorja in 12 (0,3 %) med uporabo same ASA. Opaženo povečano tveganje za hude krvavitve po TIMI pri uporabi 60 mg ticagrelorja je bilo predvsem posledica večje pogostnosti drugih hudih krvavitev po TIMI, ki so jih povzročili dogodki v organskem sistemu »Prebavila«.

Podobni vzorci povečanja krvavitev kot pri hudih krvavitvah po TIMI so opažali v kategorijah hude ali blage krvavitve po TIMI, hude krvavitve po PLATO in hude ali blage krvavitve po PLATO (glejte preglednico 3). Prekinitev zdravljenja zaradi krvavitev je bila med uporabo 60 mg ticagrelorja pogostejša (6,2 %) kot med uporabo same ASA (1,5 %). Večina teh krvavitev je bila manj izrazita (opredeljene kot potreba po medicinski oskrbi po TIMI), npr. epistaksa, podplutbe in hematomi.

Profil krvavitev med uporabo 60 mg ticagrelorja je bil dosleden v več vnaprej opredeljenih podskupinah (npr. po starosti, spolu, telesni masi, rasi, geografski regiji, sočasnih boleznih, sočasnem zdravljenju in zdravstveni anamnezi) za hude krvavitve po TIMI, hude ali blage krvavitve po TIMI in hude krvavitve po PLATO.

Intrakranialna krvavitev:
Spontane intrakranialne krvavitve so opažali v podobnih deležih med uporabo 60 mg ticagrelorja in med uporabo same ASA (n = 13, 0,2 % v obeh terapevtskih skupinah). Travmatskih in intrakralnialnih krvavitev pri posegih je bilo malo več med uporabo 60 mg ticagrelorja (n = 15, 0,2 %) kot med uporabo same ASA (n = 10, 0,1 %). Med uporabo 60 mg ticagrelorja je bilo 6 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom, med uporabo same ASA pa 5 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom. Incidenca intrakranialnih krvavitev je bila v obeh terapevtskih skupinah majhna, upoštevaje pomembne sočasne bolezni in srčno-žilne dejavnike tveganja v preučevani populaciji.

Dispneja
Bolniki, zdravljeni s ticagrelorjem, poročajo o dispneji, občutku težkega dihanja. Skupaj je v študiji PLATO o neželenih dogodkih dispneje (dispneja, dispneja v mirovanju, dispneja med naporom, paroksizmalna nočna dispneja in nočna dispneja) poročalo 13,8 % bolnikov, zdravljenih s ticagrelorjem, in 7,8 % bolnikov, zdravljenih s klopidogrelom. V študiji PLATO so dispnejo ocenili za vzročno povezano z uporabo zdravila pri 2,2 % bolnikov, ki so jemali ticagrelor, in 0,6 % tistih, ki so jemali klopidogrel, le redki promeri so bili resni (ticagrelor 0,14 %, klopidogrel 0,02 %) (glejte poglavje 4.4). Večina opisanih simptomov dispneje je bila blagih do zmernih, večina pa jih je bila zabeleženih kot enkraten pojav zgodaj po začetku zdravljenja.

V primerjavi s klopidogrelom imajo lahko bolniki z astmo/KOPB, ki dobivajo ticagrelor, večje tveganje, da se pri njih pojavi ne-resna dispneja (3,29 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,53 % s klopidogrelom) in resna dispneja (0,38 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,00 % s klopidogrelom). Absolutno gledano je bilo tveganje večje kot v celotni populaciji PLATO. Ticagrelor je treba uporabljati previdno pri bolnikih z astmo in/ali KOPB v anamnezi (glejte poglavje 4.4).

Približno 30 % epizod je minilo v 7 dneh. Študija PLATO je zajela bolnike, ki so v izhodišču imeli kongestivno srčno popuščanje, KOPB ali astmo; pri teh in pa pri starejših bolnikih je bila verjetnost, da bodo poročali o dispneji, večja. Zaradi dispneje je zdravljenje s ticagrelorjem prekinilo 0,9 % bolnikov, zdravljenje s klopidogrelom pa 0,1 % bolnikov. Večja incidenca dispneje pri jemanju ticagrelorja ni povezana z novim nastankom ali poslabšanjem bolezni srca ali pljuč (glejte poglavje 4.4). Ticagrelor ne vpliva na teste delovanja pljuč.

V preskušanju PEGASUS je o dispneji poročalo 14,2 % bolnikov, ki so jemali 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan, in 5,5 % bolnikov, ki so jemali le ASA. Tako kot v preskušanju PLATO je bila dispneja v večini poročanih primerov blaga do zmerna (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki so navajali dispnejo, so bili praviloma starejši in so pogosteje že ob začetku zdravljenja imeli dispnejo, KOPB ali astmo.

Preiskave
Zvišanje ravni sečne kisline: V študiji PLATO se je koncentracija sečne kisline v serumu povečala nad zgornjo normalno mejo pri 22 % bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, v primerjavi s 13 % pri tistih, ki so dobivali klopidogrel. Ustrezne številke v študiji PEGASUS so bile 9,1 % bolnikov, ki so prejemali 90 mg ticagrelorja, 8,8 % bolnikov, ki so prejemali 60 mg ticagrelorja in 5,5 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu se je pri ticagrelorju povečala za približno 15 % in pri klopidogrelu za približno 7,5 %. Po prenehanju zdravljenja se je pri ticagrelorju zmanjšala za približno 7 %, pri klopidogrelu pa zmanjšanja niso opazili. V študiji PEGASUS so ugotovili reverzibilno zvečanje povprečne koncentracije sečne kisline v serumu za 6,3 % pri bolnikih, ki so prejemali 90 mg ticagrelorja in za 5,6 % pri bolnikih, ki so prejemali 60 mg ticagrelorja, medtem ko se je v skupini s placebom zmanjšala za 1,5 %. V študiji PLATO je bila pogostnost pojava protina 0,2 % pri ticagrelorju in 0,1 % pri klopidogrelu. Ustrezne številke za protin v študiji PEGASUS so bile 1,6 % pri 90 mg ticagrelorja, 1,5 % pri 60 mg ticagrelorja in 1,1 % pri placebu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki ticagrelor dobro prenašajo v enkratnih odmerkih do 900 mg. V eni sami študiji naraščajočih odmerkov so bili gastrointestinalni toksični učinki tisti, ki so omejili odmerek. Med drugimi klinično pomembnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo v primeru prevelikega odmerjanja, so dispneja in ventrikularne pavze (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo zgoraj omenjeni možni neželeni učinki. Razmisliti je treba o spremljanju EKG.
Trenutno ni znanega antidota, ki bi odpravil učinke ticagrelorja. Ticagrelor se z dializo ne odstrani (glejte poglavje 5.2). Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba upoštevati standardno lokalno medicinsko prakso. Pričakovani učinek čezmernega odmerjanja ticagrelorja je podaljšanje tveganja za krvavitev, povezano z zavrtjem trombocitov. Ni verjetno, da bi transfuzija trombocitov klinično koristila bolnikom s krvavitvijo (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi krvavitev, je treba uvesti druge ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC24.

Mehanizem delovanja
Zdravilo Atixarso vsebuje ticagrelor, učinkovino iz kemične skupine ciklopentiltriazolopirimidinov (CPTP). Ta učinkovina je peroralni, neposredno delujoči in selektivni antagonist receptorja P2Y12, na katerega se reverzibilno veže in prepreči z ADP posredovano, od P2Y12 odvisno, aktivacijo in agregacijo trombocitov. Ticagrelor ne prepreči vezave ADP, temveč z vezavo na receptor P2Y12 prepreči prevajanje signalov, sproženih z ADP. Ker trombociti sodelujejo pri začetku in/ali razvoju trombotičnih zapletov ateroskleroze, zavrtje njihovega delovanja dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke, kot so smrt, miokardni infarkt ali možganska kap.

Ticagrelor poveča tudi lokalno koncentracijo endogenega adenozina z zavrtjem ravnotežnega nukleozidnega prenašalca 1 (ENT-1 – *equilibrative nucleoside transporter-1*).

Ugotovljeno je, da ticagrelor pri zdravih osebah in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom poveča naslednje učinke, izzvane z adenozinom: vazodilatacijo (merjeno s povečanjem koronarnega pretoka krvi pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom; glavobol), zavrtje delovanja trombocitov (v polni človeški krvi *in vitro*) in dispnejo. Vendar pa povezava med opaženim povečanjem koncentracije adenozina in kliničnimi izidi (npr.: obolevnost/umrljivost) ni povsem pojasnjena.

Farmakodinamični učinki

Začetek delovanja

Pri bolnikih s stabilno boleznijo koronarnih arterij (CAD - *coronary artery disease*), ki prejemajo ASA, se farmakološki učinek ticagrelorja pojavi hitro. To se kaže s povprečno 41 % zavrtjem agregacije trombocitov (IPA – *inhibition of platelet aggregation*) 0,5 ure po prejetju 180 mg polnilnega odmerka ticagrelorja in največjim učinkom IPA 89 % v 2 do 4 urah po odmerku, ki se ohrani od 2 do 8 ur. 90 % bolnikov je imelo končno IPA v 2. urah po odmerku > 70 %.

Konec delovanja

Če je načrtovana obvodna operacija koronarnih arterij (CABG), je tveganje za pojav krvavitev pri jemanju ticagrelorja večje kot pri jemanju klopidogrela, če se z jemanjem preneha v manj kot 96 urah pred posegom.

Podatki o prehodu

Prehod s 75 mg klopidogrela na 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan povzroči absolutno povečanje IPA za 26,4 %, prehod s ticagrelorja na klopidogrel pa absolutno zmanjšanje IPA za 24,5 %. Bolniki lahko preidejo s klopidogrela na ticagrelor brez prekinitve antiagregacijskega učinka (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični dokazi o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja izvirajo iz dveh preskušanj faze III:

- Študije PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], ki je primerjala ticagrelor in klopidogrel, oba v kombinaciji z ASA in drugim standardnim zdravljenjem.
- Študije PEGASUS TIMI-54 [*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*], ki je primerjala ticagrelor v kombinaciji z ASA z uporabo same ASA.

Študija PLATO (akutni koronarni sindromi)

Študija PLATO je vključila 18 624 bolnikov, pregledanih v 24 urah po začetku simptomov nestabilne angine pektoris (AP), miokardnega infarkta brez dviga ST veznice (NSTEMI) ali miokardnega infarkta z dvigom ST veznice (STEMI), ki so bili uvodoma zdravljeni farmakološko, s perkutanim koronarnim posegom (PCI) ali obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG).

Klinična učinkovitost

Ob vsakodnevnem jemanju ASA je bil ticagrelor v odmerku 90 mg dvakrat na dan superioren od 75 mg klopidogrela na dan pri preprečevanju sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna [KV] smrt, miokardni infarkt [MI] ali možganska kap), pri čemer sta bila glavna dejavnika razlike kardiovaskularna smrt in miokardni infarkt. Bolniki so dobili 300 mg polnilni odmerek klopidogrela (600 mg odmerek je bil možen v primeru PCI) ali 180 mg ticagrelorja.

Rezultat se je pojavil zgodaj (absolutno zmanjšanje tveganja [ARR – *absolute risk reduction*] 0,6 % in relativno zmanjšanje tveganja [RRR – *relative risk reduction*] 12 % po 30 dneh), s stalnim terapevtskim učinkom med celotnim 12-mesečnim obdobjem, kar pomeni ARR 1,9 % na leto in RRR 16 %. To kaže, da je ustrezno zdraviti bolnike s ticagrelorjem 90 mg dvakrat na dan 12 mesecev (glejte poglavje 4.2). Z zdravljenjem 54 bolnikov z akutnimi koronarnimi sindromi s ticagrelorjem namesto s klopidogrelom bomo preprečili 1 aterotrombotičen dogodek, z zdravljenjem 91 bolnikov pa 1 kardiovaskularno smrt (glejte sliko 1 in preglednico 4).

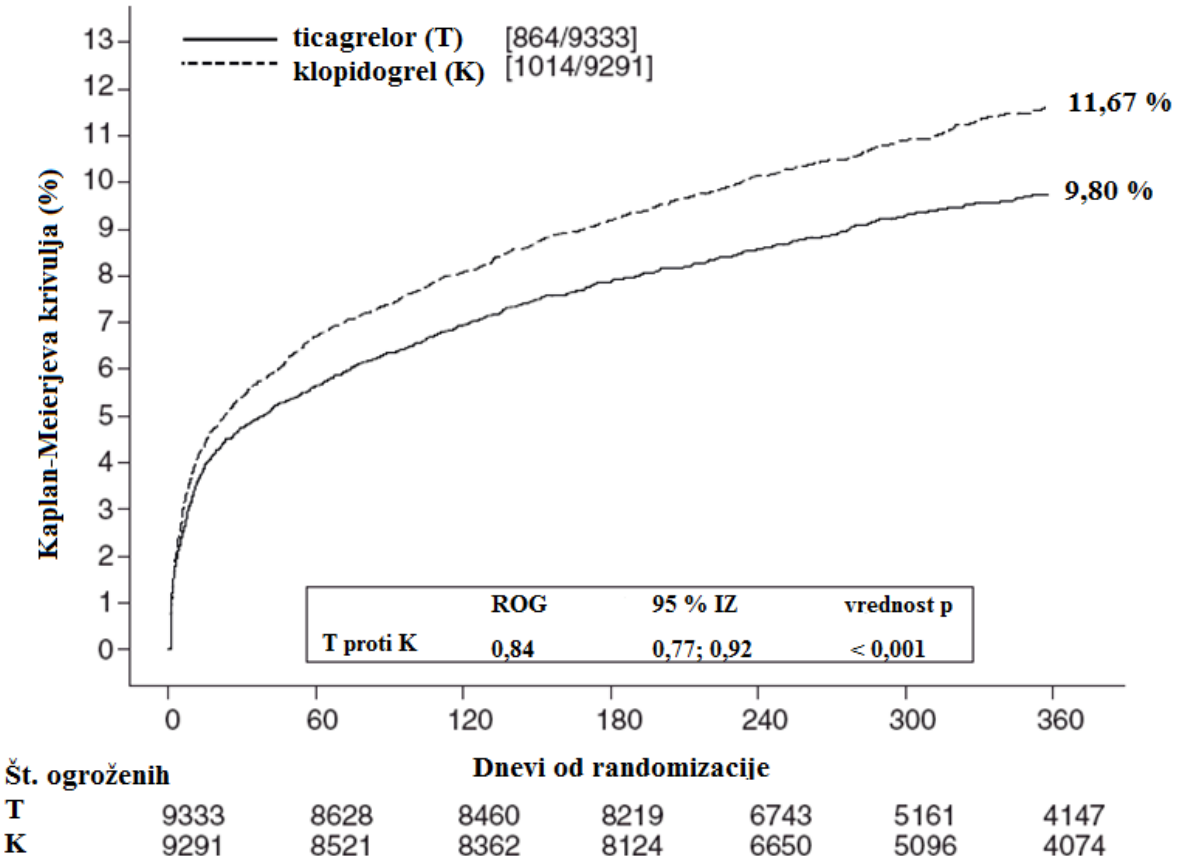
Kot kaže, je ta terapevtski učinek ticagrelorja, ki je boljši kot pri klopidogrelu, stalen po številnih podskupinah, vključno s telesno maso, spolom, zdravstveno anamnezo sladkorne bolezni, tranzitorno ishemično atako ali nehemoragično možgansko kapjo oz. revaskularizacijo, sočasnimi zdravili (vključno s heparini, zaviralci GP IIb/IIIa in zaviralci protonske črpalke; glejte poglavje 4.5), diagnozo

končnega indeksnega dogodka (STEMI, NSTEMI ali nestabilna AP) ter terapevtske poti, nameravane pri randomizaciji (invazivna ali neinvazivna).

Šibko značilno terapevtsko interakcijo so ugotovili z regijo, pri čemer je razmerje ogroženosti (ROg; HR – *Hazard Ratio*)) za primarni opazovani dogodek v korist ticagrelorja v preostalih delih sveta, v koristi klopidogrela pa v Severni Ameriki, ki je predstavljala približno 10 % celotne raziskovane populacije (vrednost p za interakcijo = 0,045). Eksploratorne analize so pokazale možno povezavo med odmerkom ASA, in sicer je bila opažena manjša učinkovitost ticagrelorja z večanjem odmerkov ASA. Kronični dnevni odmerki ASA ob sočasni uporabi ticagrelorja morajo biti od 75 mg do 150 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Slika 1 kaže oceno tveganja do prvega pojava kateregakoli dogodka v sestavljenem opazovanem dogodku učinkovitosti.

Slika 1 – Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka KV smrti, MI in možganske kapi (PLATO)



Ticagrelor je zmanjšal pojavljanje primarnega sestavljenega opazovanega dogodka v primerjavi s klopidogrelom tako v populaciji z nestabilno angino pektoris/NSTEMI kot s STEMI (preglednica 4). Zdravilo Atixarso v odmerku 90 mg dvakrat na dan je torej mogoče uporabljati skupaj z nizkoodmerno ASA pri bolnikih z AKS (nestabilno angino pektoris, miokardnim infarktom brez dviga ST veznice [NSTEMI] ali z dvigom ST veznice [STEMI]), vključno z bolniki zdravljenimi z zdravili in bolniki, zdravljenimi s perkutano koronarno intervencijo (PCI) ali obvodno operacijo koronarnih arterij.

Preglednica 4 – Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9333	**Klopidogrel 75 mg enkrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9291**	**ARR[a] (%/leto)**	**RRR[a] (%) (95 % IZ)**	**Vrednost *p***
KV smrt, MI (izklj. nemi (zastarani) MI) ali možganska kap	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invazivni namen	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Neinvazivni namen	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444[d]
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (izklj. nemi MI)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Možganska kap	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Umrljivost zaradi vseh vzrokov, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV smrt, vsi MI, možganska kap, RPI, PI, TIA ali drugi ATD[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003[d]
Potrjena tromboza v žilni opornici	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123[d]

[a] ARR = absolutno zmanjšanje tveganja; RRR = relativno zmanjšanje tveganja = (1 - razmerje ogroženosti) x 100 %. Negativno RRR pomeni povečanje relativnega tveganja.
[b] izključujoč nemi MI
[c] RPI = resna ponovna ishemija, PI = ponovna ishemija, TIA = tranzitorna ishemična ataka, ATD = arterijski trombotični dogodek. Vsi MI vključujejo neme (zastarane) MI, pri čemer je kot datum dogodka upoštevan datum ugotovitve.
[d] nominalna vrednost značilnosti; vsi drugi so formalno statistično značilni po vnaprej opredeljenem hierarhičnem testiranju

Genetska podštudija PLATO
Na podlagi genotipizacije 10 285 bolnikov glede CYP2C19 in ABCB1 v študiji PLATO so analizirali povezanost genotipskih skupin z izidi v študiji PLATO. Genotip CYP2C19 ali ABCB1 ni bistveno vplival na superiornost ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom za zmanjšanje hudih kardiovaskularnih dogodkov. Podobno kot v študij PLATO v celoti se vse hude krvavitve po PLATO med ticagrelorjem in klopidogrelom niso razlikovale, ne glede na genotip CYP2C19 ali ABCB1. Hudih, s CABG nepovezanih krvavitev po PLATO je bilo s ticagrelorjem več kot s klopidogrelom pri bolnikih, ki so imeli izgubo enega ali več funkcijskih alelov CYP2C19, a je bilo podobno kot s klopidogrelom pri bolnikih brez izgube funkcijskega alela.

Kombinirana učinkovitost in varnost skupaj
Kombiniran sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti in varnosti (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali »vse hude« krvavitve po opredelitvi PLATO) kaže, da koristi glede učinkovitosti ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom ne odpravijo dogodkov povezanih s hudimi krvavitvami (ARR 1,4 %, RRR 8 %, razmerje ogroženosti 0,92, p = 0,0257) v 12 mesecih po akutnem koronarnem sindromu.

Klinična varnost

Holterska podštudija:
Za proučitev pojavljanja ventrikularnih pavz in drugih epizod motenj srčnega ritma so v študiji PLATO opravili spremljanje s holterjem v podskupini skoraj 3000 bolnikov, od katerih jih je približno 2000 imelo posnetke tako v akutni fazi akutnega koronarnega sindroma kot po enem mesecu. Primarna spremenljivka zanimanja je bil pojav ventrikularnih pavz ≥ 3 sekunde. V akutni fazi je imelo ventrikularne pavze več bolnikov, ki so prejemali ticagrelor (6,0 %), kot tistih, ki so prejemali klopidogrel (3,5 %); po 1 mesecu sta bila ta deleža 2,2 % oz. 1,6 % (glejte poglavje 4.4). Porast ventrikularnih pavz v akutni fazi AKS je bil izrazitejši pri bolnikih, ki so dobivali ticagrelor in so imeli anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja (9,2 % v primerjavi s 5,4 % med bolniki brez takšne anamneze; pri bolnikih, ki so dobivali klopidogrel 4,0 % pri tistih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 3,6 % pri tistih brez takšne anamneze). Te razlike po enem mesecu ni bilo: pri bolnikih, ki so jemali ticagrelor, 2,0 % med bolniki z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 2,1 % pri bolnikih brez takšne anamneze, pri bolnikih, ki so jemali klopidogrel, pa 3,8 % v primerjavi z 1,4 %. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane neželene klinične posledice (vključno z vstavitvijo srčnega spodbujevalnika).

Študija PEGASUS (anamneza miokardnega infarkta)

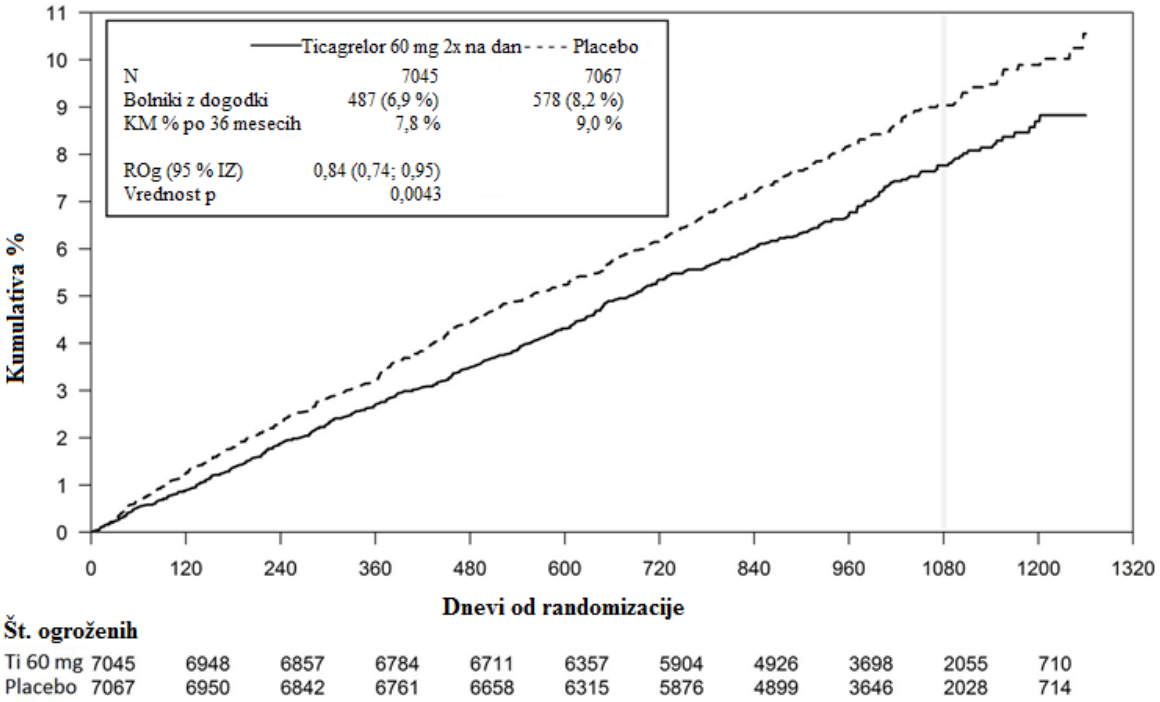
Študija PEGASUS TIMI-54 je bila glede na dogodke usmerjena, randomizirana, dvojno slepa, s placebo primerjana mednarodna multicentrična študija vzporednih skupin z 21 162 bolniki. Njen namen je bil oceniti preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri jemanju ticagrelorja v dveh odmerkih (ali 90 mg dvakrat na dan ali 60 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z majhnim odmerkom ASA (75–150 mg), v primerjavi z jemanjem samo ASA pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in dodatnimi dejavniki tveganja za aterotrombozo.

Za sodelovanje so bili primerni bolniki, stari 50 let ali več, z anamnezo miokardnega infarkta (od 1 do 3 leta pred randomizacijo) in vsaj enim od naslednjih dejavnikov tveganja za aterotrombozo: starost ≥ 65 let, sladkorna bolezen, ki zahteva zdravila, drugi predhodni miokardni infarkt, znaki večžilne bolezni koronarnih arterij ali kronično moteno delovanje ledvic, ki ni v končni fazi.

Bolniki niso bili primerni, če so imeli načrtovano uporabo antagonista receptorjev P2Y12, dipiridamola, cilostazola ali antikoagulantov med obdobjem študije; če so imeli motnjo strjevanja krvi ali anamnezo ishemične možganske kapi ali intrakranialne krvavitve, tumor osrednjega živčevja ali intrakranialno žilno nepravilnost; če so imeli gastrointestinalno krvavitev v zadnjih 6 mesecih ali večjo operacijo v zadnjih 30 dneh.

Klinična učinkovitost

Slika 2 – Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi (PEGASUS)



Preglednica 5 – Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA n = 7045			**Samo ASA n = 7067**		**Vrednost *p***
Značilnost	**Bolniki z dogodki**	**KM %**	**ROg (95 % IZ)**	**Bolniki z dogodki**	**KM %**	
Primarni opazovani dogodek						
Sestavljeni: KV smrt/MI/možganska kap	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (z)
KV smrt	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
Možganska kap	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundarni opazovani dogodek						
KV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Razmerje ogroženosti in vrednosti p so izračunani ločeno za ticagrelor v primerjavi z zdravljenjem z ASA samo, iz Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s terapevtsko skupino kot edino eksplanatorno spremenljivko.
KM odstotek, izračunan po 36 mesecih.

Opomba: števila prvih dogodkov elementov KV smrti, MI in možganske kapi so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo do števila dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.
(z) označuje statistično značilnost.
IZ = interval zaupanja, KV = kardiovaskularen, ROg = razmerje ogroženosti, KM = Kaplan-Meier, MI = miokardni infarkt, n = število bolnikov.

Shemi s ticagrelorjem 60 mg dvakrat na dan in 90 mg dvakrat na dan v kombinaciji z ASA sta bili superiorni nad samo ASA, za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (sestavljeni opazovani dogodek: kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) z doslednim terapevtskim učinkom med celotnim obdobjem študije. S 60 mg ticagrelorja je bilo RRR 16 % in ARR 1,27 %, z 90 mg ticagrelorja pa je bilo RRR 15 % in ARR 1,19 %.

Profila učinkovitosti 90 mg in 60 mg sta bila sicer podobna, vendar obstajajo dokazi, da ima manjši odmerek boljše prenašanje in varnostne značilnosti, kar zadeva tveganje za krvavitve in dispnejo. Zato je pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in pri katerih obstaja veliko tveganje za aterotrombotične dogodke, za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) priporočljivo uporabljati le zdravilo Atixarso 60 mg dvakrat na dan skupaj z ASA.
Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan je v primerjavi s samo ASA značilno zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi. Vsak od elementov je prispeval k zmanjšanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna smrt 17 % RRR, miokardni infarkt 16 % RRR in možganska kap 25 % RRR).

RRR za sestavljeni opazovani dogodek od 1. do 360. dne (17 % RRR) in od 361. dne naprej (16 % RRR) je bilo podobno. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšanega zdravljenja je malo.

Ko so 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan uvedli klinično stabilnim bolnikom več kot 2 leti po miokardnem infarktu ali več kot eno leto po prenehanju zdravljenja s predhodnim zaviralcem receptorjev ADP, niso ugotovili koristi (nobenega zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, ki je obsegal kardiovaskularno smrt, miokardni infarkt in možgansko kap, a porast hudih krvavitev) (glejte tudi poglavje 4.2).

Klinična varnost
Delež prekinitev uporabe 60 mg ticagrelorja zaradi krvavitev in dispneje je bil pri bolnikih, starejših od 75 let, večji (42 %) kot pri mlajših bolnikih (razpon: od 23 do 31 %), razlika v primerjavi s placebom pa je bila pri bolnikih, starejših od 75 let, več kot 10 % (42 % v primerjavi z 29 %).

Pediatrična populacija
V randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin III. faze (HESTIA 3) je bilo 193 pediatričnih bolnikov (starih od 2 do manj kot 18 let) s srpastocelično anemijo randomiziranih v skupino, ki je prejemala placebo, ali v skupino, zdravljeno s ticagrelorjem v odmerkih od 15 mg do 45 mg dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Mediana inhibicije trombocitov v stanju dinamičnega ravnovesja je znašala 35 % tik pred naslednjim odmerkom ticagrelorja in 56 % 2 uri po odmerku.
Pri deležu vazookluzivnih kriz niso opazili koristi zdravljenja s ticagrelorjem v primerjavi s placebom.
Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom ticagrelor za vse skupine pediatrične populacije pri akutnih koronarnih sindromih (AKS) in anamnezi miokardnega infarkta (MI) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ticagrelor ima linearno farmakokinetiko, izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku (AR-C124910XX) pa sta približno sorazmerni odmerku do 1260 mg.

Absorpcija
Absorpcija ticagrelorja je hitra in mediani t_{max} je približno 1,5 ure. Glavni presnovek v obtoku, AR-C124910XX, (ki je tudi aktiven) nastane iz ticagrelorja hitro; mediani t_{max} je približno 2,5 ure. Po enkratnem peroralnem odmerku 90 mg ticagrelorja na tešče pri zdravih osebah je C_{max} 529 ng/ml in AUC 3451 ng*h/ml. Razmerje presnovek matična snov je za C_{max} 0,28 in za AUC 0,42. Farmakokinetika ticagrelorja in AR-C124910XX je bila pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta na splošno podobna kot v populaciji z AKS. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize v študiji PEGASUS je bila pri odmerku 60 mg ticagrelorja mediana C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 391 ng/ml in AUC 3801 ng*h/ml. Pri odmerku 90 mg ticagrelorja je bila C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 627 ng/ml in AUC 6255 ng*h/ml.

Ocenjena povprečna absolutna biološka uporabnost ticagrelorja je bila 36 %. Zaužitje zelo mastnega obroka je povzročilo 21 % povečanje ticagrelorjeve AUC in 22 % zmanjšanje C_{max} aktivnega presnovka, ni pa vplivalo na C_{max} ticagrelorja ali AUC aktivnega presnovka. Te majhne spremembe veljajo za minimalno klinično pomembne, zato je ticagrelor mogoče jemati s hrano ali brez nje. Ticagrelor in aktivni presnovek sta oba substrata P-gp.

Ticagrelor v obliki zdrobljenih tablet, zmešanih z vodo in danih peroralno ali preko nazogastrične sonde v želodec, ima podobno biološko uporabnost kot cele tablete, kar zadeva AUC in C_{max} ticagrelorja in njegovega aktivnega presnovka. Začetna izpostavljenost (0,5 ure in 1 uro po odmerku) pri zdrobljenih tabletah ticagrelorja, zmešanih z vodo, je bila v primerjavi z uporabo celih tablet večja, pozneje (od 2 do 48 ur) pa je bil profil koncentracij na splošno enak.

Porazdelitev
Volumen porazdelitve ticagrelorja v stanju dinamičnega ravnovesja je 87,5 l. Ticagrelor in njegov aktivni presnovek sta v veliki meri vezana na človeške beljakovine v plazmi (> 99,0 %).

Biotransformacija
CYP3A4 je glavni encim, odgovoren za presnovo ticagrelorja in nastanek aktivnega presnovka; njuna medsebojna delovanja z drugimi substrati CYP3A segajo od aktivacije do zavrtja.

Glavni presnovek ticagrelorja je AR-C124910XX, ki je tudi aktiven, kot je bilo ugotovljeno z vezavo na trombocitni ADP-receptor P2Y12 *in vitro*. Sistemska izpostavljenost aktivnemu presnovku je približno 30 % do 40 % tiste, ki je dosežena s ticagrelorjem.

Izločanje
Primarna pot izločanja ticagrelorja je presnova v jetrih. Po dajanju radioaktivno označenega ticagrelorja je povprečni delež izločene radioaktivnosti 84 % (57,8 % v blatu, 26,5 % v urinu). Pojavljanje ticagrelorja in aktivnega presnovka v urinu je bilo za oba manj kot 1 % odmerka. Primarna pot izločanja aktivnega presnovka je najverjetneje preko izločanja v žolč. Povprečni $t_{1/2}$ je bil približno 7 ur za ticagrelor in 8,5 ure za aktivni presnovek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki
Pri starejših bolnikih (≥ 75 let) z AKS so v primerjavi z mlajšimi bolniki s populacijsko farmakokinetično analizo ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju (približno 25 % za C_{max} in AUC) in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija
Pri otrocih s srpastocelično anemijo so na voljo omejeni podatki (glejte poglavji 4.2 in 5.1).
V študiji HESTIA 3 so bolnikom, starim od 2 do manj kot 18 let, s telesno maso ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg in > 48 kg, dajali ticagrelor v obliki pediatričnih disperzibilnih 15 mg tablet v odmerkih 15,

30 in 45 mg dvakrat na dan. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize se je v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna AUC gibala od 1095 ng*h/ml do 1458 ng*h/ml, povprečna Cmax pa od 143 ng/ml do 206 ng/ml.

Spol
Pri ženskah so v primerjavi z moškimi ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Okvara ledvic
Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bila izpostavljenost ticagrelorju približno 20 % manjša in izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku približno 17 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila AUC ticagrelorja, uporabljenega v odmerku 90 mg na dan brez dialize, 38 % večja in njegova C_{max} 51 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Podobno povečanje izpostavljenosti so opažali v primeru ko je bil ticagrelor dan tik pred dializo (AUC 49 % in C_{max} 61 %); to kaže, da se ticagrelor ne dializira. Izpostavljenost aktivnemu presnovku se je povečala v manjši meri (AUC 13–14 % in C_{max} 17–36 %). Učinek ticagrelorja na zavrtje agregacije trombocitov (IPA - *inhibition of platelet aggregation*) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ni bil odvisen od dialize in je bil podoben kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila C_{max} za 12 % večja in AUC za 23 % večja kot pri usklajenih zdravih preiskovancih, a je bil IPA učinek ticagrelorja v eni in drugi skupini podoben. Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Ticagrelor ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Farmakokinetičnih podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter ni. Bolniki z zmernim ali hudim izhodiščnim zvišanjem vrednosti pri eni ali večih preiskavah delovanja jeter so imeli koncentracijo ticagrelorja v plazmi v povprečju podobno ali rahlo večjo kot tisti brez izhodiščnih zvišanj. Bolnikom z zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Etnična pripadnost
Bolniki azijskega porekla imajo 39 % večjo povprečno biološko uporabnost kot bolniki kavkazijskega porekla. Bolniki, ki so se opredelili za temnopolte, so imeli 18 % manjšo biološko uporabnost ticagrelorja kot bolniki kavkazijskega porekla. V kliničnih farmakoloških študijah je bila izpostavljenost (C_{max} in AUC) ticagrelorju pri japonskih preiskovancih približno 40 % večja (20 % večja po korekciji za telesno maso) kot pri bolnikih kavkazijskega porekla. Pri bolnikih, ki so se sami opredelili za hispano- ali latinoameričane, je bila izpostavljenost podobna kot pri bolnikih kavkazijskega porekla.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, za ticagrelor in njegov glavni presnovek, na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnega potenciala, niso pokazali nesprejemljivega tveganja za pojav neželenih učinkov pri človeku.

Pri več živalskih vrstah so ob klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti opažali draženje prebavil (glejte poglavje 4.8).

Pri podganjih samicah je ticagrelor v velikih odmerkih spremljala povečana incidenca tumorjev maternice (adenokarcinomov) in povečana incidenca adenomov jeter. Mehanizem nastanka tumorjev maternice je verjetno hormonsko neravnovesje, ki lahko pri podganah povzroči tumorje. Mehanizem nastanka jetrnih adenomov je verjetno posledica za glodavce specifične encimske indukcije v jetrih. Zato ni verjetno, da bi bili izsledki o kancerogenosti pomembni za človeka.

Pri podganah so pri odmerkih, toksičnih za samice, opazili manjše razvojne nepravilnosti (varnostna meja 5,1). Pri kuncih so opazili rahel zaostanek jetrne zrelosti in razvoja okostja pri plodovih samic, ki so dobivale velike odmerke, pri čemer ni prišlo do pojava toksičnih učinkov na samice (varnostna meja 4,5).

Študije na podganah in kuncih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja z rahlo zmanjšanim porastom telesne mase samic, manjšo viabilnostjo novoskotenih mladičev, manjšo telesno maso ob skotitvi ter upočasnjeno rast. Ticagrelor je pri podganjih samicah povzročil neredne cikluse (večinoma podaljšane), ni pa vplival na celotno plodnost podganjih samcev ali samic. Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim ticagrelorjem so pokazale, da se matična spojina in njeni presnovki izločajo v mleku podgan (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza (E460)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)
hipromeloza 2910 (E464)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
propilenglikol (E1520)
rumeni železov oksid (E172) – *samo za 90 mg*
rdeči železov oksid (E172) – *samo za 60 mg*
črni železov oksid (E172) – *samo za 60 mg*

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Atixarso 60 mg filmsko obložene tablete:
Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 14, 56, 60, 168 ali 180 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Atixarso 90 mg filmsko obložene tablete:
Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 14, 56, 60, 100, 168 ali 180 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Bolniki, ki tablete/tablet ne morejo pogoltniti cele/celih, lahko tablete zdrobijo v droben prašek, ki ga zmešajo s pol kozarca vode in takoj popijejo. Kozarec morajo nato splakniti s pol kozarca vode in to popiti. Tako pripravljena mešanica se lahko daje tudi po nazogastrični sondi (CH8 ali več). Pomembno je, da se nazogastrična sonda po dajanju mešanice dvakrat spere s 50 ml vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02789/001–011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 1. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 10. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 9. 2025