

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 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).

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### 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 začne brez prekinitve kot nadaljevalno zdravljenje po začetnem enoletnem zdravljenju z 90 mg zdravila Atixarso ali drugim zaviralcem receptorjev adenoindifosfata (ADP). Zdravljenje se lahko začne 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 podaljšane 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**

PI_Text047092_3	- Updated:	Page 2 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Tveganje krvavitve

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 v naslednjih skupinah bolnikov:

- Bolniki, nagnjeni h krvavitvam (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavne operacije, koagulacijskih motenj, aktivne ali nedavne gastrointestinalne krvavitve) ali tisti, 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).
- Bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (npr. nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID), peroralni antikoagulantni in/ali fibrinolitik) v 24 urah od uporabe ticagrelorja.

Transfuzija trombocitov pri zdravih prostovoljcih ni odpravila antiagregacijskega učinka ticagrelorja in ni verjetno, da bi klinično koristila bolnikom s krvavitvijo. Sočasna uporaba ticagrelorja z dezmpresinom ni skrajšala standardiziranega časa krvavitve (*template bleeding time*), zato ni verjetno, da bi bil dezmpresin učinkovit za obvladovanje kliničnih krvavitvev (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 ugotovljen 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 krvavitvev kot ob jemanju klopidogetrela, če so prenehali z jemanjem 1 dan pred operacijo, toda podoben delež hujših krvavitvev kot med uporabo klopidogetrela, 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). Izkušnje 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

Holtersko spremljanje EKG je med zdravljenjem s ticagrelorjem pokazalo povečano pogostnost večinoma asimptomatskih ventrikularnih pavz kot med zdravljenjem s klopidogetrelom. Iz glavne študije varnosti in učinkovitosti ticagrelorja so izključili bolnike s povečanim tveganjem za pojav bradikardnih dogodkov (npr. bolniki brez srčnega spodbujevalnika in z boleznijo 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).

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin), niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

V holterski podštudiji študije PLATO je imelo med akutno fazo AKS ventrikularne pavze,  $\geq 3$  sekund, več bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, kot bolnikov, ki so dobivali klopidoogrel. Povečanje števila holtersko ugotovljenih ventrikularnih pavz je bilo med uporabo ticagrelorja v primerjavi s klopidoogrelom 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 blokkih, predvsem pri bolnikih z AKS, kjer sta ishemična srčna bolezen in sočasno jemanje zdravil, ki znižata srčno frekvenco ali vplivata na srčno prevodnost, 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 prejeli 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  $\geq 75$  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)

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri preiskavi s heparinom povzročene aktivacije trombocitov (HIPA – *heparin induced platelet activation*), ki se uporablja za diagnosticiranje HIT, protitrombocitni faktor 4/heparinska protitelesa v bolnikovem serumu aktivirajo trombocite zdravih darovalcev v prisotnosti heparina. Pri bolnikih, ki so prejeli 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 klopidogetrom, 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.

#### 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 vsakodnevem 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.

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### 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 dezmozepresinom 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 prejeli morfin, so opazili zopaznelo in zmanjšano izpostavljenost peroralnim zaviralcem P2Y<sub>12</sub>, 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 prejema morfin. Pri tistih bolnikih z AKS, pri katerih se uporabi morfina ni mogoče izogniti, hitro zavrtje P2Y<sub>12</sub> pa je ključnega pomena, pride v poštev parenteralna uporaba zaviralca P2Y<sub>12</sub>.

#### 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 kislinke 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.

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Ticagrelor lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čemer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. Čeprav natančen mehanizem še ni znan, je v nekaterih primerih sočasna uporaba ticagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rhabdomiolizo.

#### 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 % antagonistov 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, antagonistov 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 dezmpresinom 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 kožnih krvavitvenih motnjah 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

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 prekinitvev/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 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 preskušanjih izidov faze III (PLATO in PEGASUS), ki sta zajeli več kot 39.000 bolnikov (glejte poglavje 5.1).

V preskušanju PLATO je bila incidenca prekinitev zaradi neželenih učinkov med bolniki, ki so jemali ticagrelor, večja (7,4 %), kot pri tistih, ki so jemali klopidoogrel (5,4 %). V preskušanju PEGASUS je bila incidenca prekinitev zaradi pojava neželenih učinkov med bolniki, ki so jemali ticagrelor, večja kot med tistimi, ki so prejeli samo ASA (16,1 % pri bolnikih, ki so prejeli 60 mg ticagrelorja in ASA ter 8,5 % pri bolnikih, ki so prejeli 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 naštetih 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 ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), 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
<i>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</i>			tumorske krvavitve <sup>a</sup>	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	krvavitve zaradi bolezni krvi <sup>b</sup>			trombotična trombocitopenična purpura <sup>c</sup>
<i>Bolezni imunskega</i>			preobčutljivost,	



1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>sistema</i>			vključno z angioedemom <sup>c</sup>	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hiperurikemija <sup>d</sup>	protin/urični artritis		
<i>Psihiatrične motnje</i>			zmedenost	
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica, sinkopa, glavobol	intrakranialna krvavitev <sup>m</sup>	
<i>Očesne bolezni</i>			očesna krvavitev <sup>c</sup>	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labitinta</i>		vrtočlavičica	krvavitev v ušesu	
<i>Srčne bolezni</i>				bradikardija, atrioventrikularni blok <sup>c</sup>
<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja	krvavitev v dihalih <sup>f</sup>		
<i>Bolezni prebavil</i>		gastrointestinalna krvavitev <sup>g</sup> , driska, navzea, dispepsija, zaprtost	retroperitonealna krvavitev	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		podkožne ali kožne krvavitve <sup>h</sup> , izpuščaj, srbenje		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			krvavitev v mišice <sup>i</sup>	
<i>Bolezni sečil</i>		krvavitev v sečilih <sup>j</sup>		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			krvavitve v reproduktivnih organih <sup>k</sup>	
<i>Preiskave</i>		zvišanje kreatinina v krvi <sup>d</sup>		
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		krvavitev po posegu, travmatska krvavitev <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> npr. krvavitev iz raka sečnega mehurja, raka želodca, raka kolona

<sup>b</sup> npr. večja nagnjenost k podplutbam, spontanim hematoma, hemoragični diatezi

<sup>c</sup> ugotovljeni med uporabo po prihodu zdravila na trg

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> npr. veznična, mrežnična, znotrajočesna krvavitev

<sup>f</sup> npr. epistaksa, hemoptiza

<sup>g</sup> npr. krvavitev dlesni, rektalna krvavitev, krvavitev želodčnega ulkusa

<sup>h</sup> npr. ekhimoze, kožna krvavitev, petehije

<sup>i</sup> npr. hemartroza, krvavitev v mišice

<sup>j</sup> npr. hematurija, hemoragični cistitis

<sup>k</sup> npr. krvavitev iz nožnice, hematospermija, pomenopavzalna krvavitev

<sup>l</sup> npr. kontuzija, travmatski hematoma, travmatska krvavitev

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<sup>m</sup> tj. spontana, s posegom povezana ali travmatska intrakranialna krvavitev

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Krvavitve

##### *Izsledki o krvavitvah v študiji PLATO*

Celotne rezultate deležev krvavitve v študiji PLATO prikazuje preglednica 2.

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

	<b>Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan n = 9235</b>	<b>Klopidogrel n = 9186</b>	<b>Vrednost p*</b>
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 krvavitve:**

**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 onesposablajoča.

**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 krvavitve s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah po PLATO, vseh hudih krvavitve po PLATO, hudih krvavitve po TIMI in blagih krvavitve po TIMI (preglednica 2). Med uporabo ticagrelorja pa se je pojavilo več hudih in blagih krvavitve 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 krvavitve po PLATO. Tako niso identificirali nobene posebne skupine pri kateri bi obstajalo tveganje za pojav krvavitve 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

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(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 klopidogetrel 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 krvavitvev je bilo, podobno, več krvavitvev s ticagrelorjem kot s klopidogetrelom (preglednica 2). Prekinitve zdravljenja zaradi krvavitvev, nepovezanih s postopki, so bile s ticagrelorjem pogostejše (2,9 %) kot s klopidogetrelom (1,2 %,  $p < 0,001$ ).

Intrakranialna krvavitev:

S ticagrelorjem je bilo več intrakranialnih krvavitvev, nepovezanih s postopki ( $n = 27$  krvavitvev pri 26 bolnikih, 0,3 %) kot s klopidogetrelom ( $n = 14$  krvavitvev, 0,2 %); od teh je bilo smrtnih 11 krvavitvev s ticagrelorjem in 1 s klopidogetrelom. 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 $p$
<b>Kategorije krvavitvev, opredeljene po TIMI</b>					
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
<b>Kategorije krvavitvev, opredeljene po PLATO</b>					
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 krvavitvev:**

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**Hude po TIMI:** Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI klinično močno izraženi znaki krvavitve z znižanjem ravni hemoglobina (Hgb) za  $\geq 50$  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 povzroči 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  $\geq 4$  enot eritrocitov.

**Druge hude po PLATO:** Pomembno onesposabljujoča 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 krvavitve 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 krvavitve 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 krvavitve po TIMI, ki so jih povzročili dogodki v organskem sistemu »Prebavila«.

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

Profil krvavitve 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 po TIMI in hude 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 intrakranialnih krvavitve 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 krvavitve s smrtnim izidom, med uporabo same ASA pa 5 intrakranialnih krvavitve s smrtnim izidom. Incidenca intrakranialnih krvavitve je bila v obeh terapevtskih skupinah majhna, upošteva pomembno komorbidnost in srčno-žilne dejavnike tveganja v raziskovani 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 klopidogetrelom. V študiji PLATO so raziskovalci dispnejo ocenili za vzročno povezano z uporabo zdravila pri 2,2 % bolnikov, ki so jemali ticagrelor, in 0,6 % tistih, ki so jemali klopidogetrel, malo pa je bilo resnih (ticagrelor 0,14 %, klopidogetrel 0,02 %) (glejte poglavje 4.4). Večina opisanih simptomov dispneje je bila blagih do zmernih, večina pa jih je bila zabeleženih kot enkratni pojav zgodaj po začetku zdravljenja.

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V primerjavi s klopidogetrelom 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 klopidogetrelom) in resna dispneja (0,38 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,00 % s klopidogetrelom). 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 izhodiščno 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 klopidogetrelom 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 izhodiščno 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 klopidogetrel. Ustrezne številke v študiji PEGASUS so bile 9,1 % z 90 mg ticagrelorja, 8,8 % s 60 mg ticagrelorja in 5,5 % s placebom. Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu se je s ticagrelorjem povečala za približno 15 % in s klopidogetrelom za približno 7,5 %. Po prenehanju zdravljenja se je pri ticagrelorju zmanjšala za približno 7 %, pri klopidogetrelu pa zmanjšanja niso opazili. V študiji PEGASUS so ugotovili reverzibilno zvečanje povprečne koncentracije sečne kisline v serumu za 6,3 % z 90 mg ticagrelorja in za 5,6 % s 60 mg ticagrelorja, medtem ko se je v skupini s placebom zmanjšala za 1,5 %. V študiji PLATO je bila pogostnost uričnega artritisa 0,2 % s ticagrelorjem in 0,1 % s klopidogetrelom. Ustrezne številke za protin/určni artritis v študiji PEGASUS so bile 1,6 % z 90 mg ticagrelorja, 1,5 % s 60 mg ticagrelorja in 1,1 % s placebom.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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).

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, in učinkovina 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 P2Y<sub>12</sub>, na katerega se reverzibilno veže in prepreči z ADP posredovano, od P2Y<sub>12</sub> odvisno, aktivacijo in agregacijo trombocitov. Ticagrelor ne prepreči vezave ADP, temveč z vezavo na receptor P2Y<sub>12</sub> 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 180 mg polnilnem odmerku 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 klopidozola, če se z jemanjem preneha v manj kot 96 urah pred posegom.

##### Podatki o prehodu

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

PI_Text047092_3	- Updated:	Page 14 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 klopido<sup>g</sup>rel, 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 ASA same.

#### 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) ter so bili uvodoma zdravljeni farmakološko, s perkutanim koronarnim posegom (PCI) ali obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG).

#### *Klinična učinkovitost*

Ob vsakodnevem jemanju ASA je bil ticagrelor v odmerku 90 mg dvakrat na dan superioren od 75 mg klopido<sup>g</sup>rela 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 klopido<sup>g</sup>rela (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 bolnike ustrezno z 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan zdraviti 12 mesecev (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje 54 bolnikov z akutnimi koronarnimi sindromi s ticagrelorjem namesto s klopido<sup>g</sup>relom bo preprečilo 1 aterotrombotičen dogodek, zdravljenje 91 bolnikov bo preprečilo 1 kardiovaskularno smrt (glejte sliko 1 in preglednico 4).

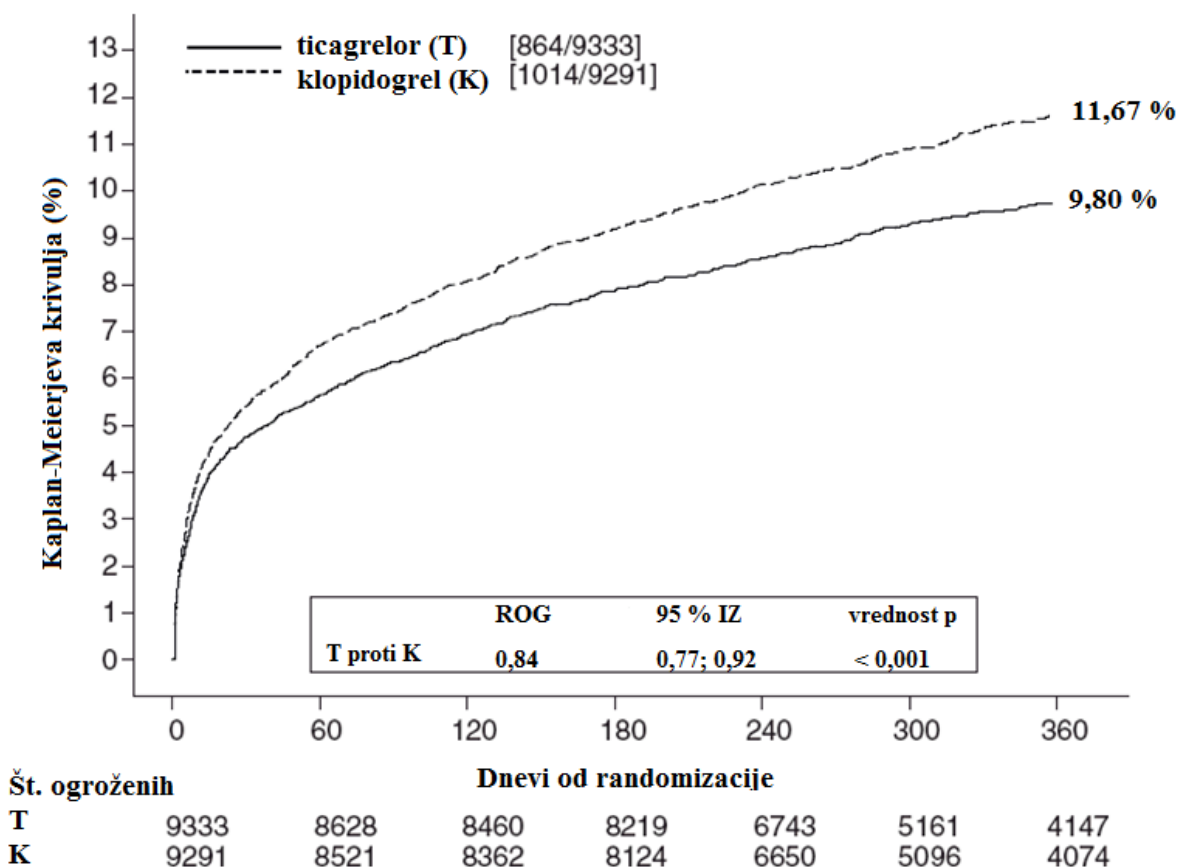
Kot kaže, je ta terapevtski učinek ticagrelorja, ki je boljši kot pri klopido<sup>g</sup>relu, stalen po številnih podskupinah, vključno s telesno maso, spolom, zdravstveno anamnezo sladkorne bolezni, tranzitorno ishemično atako ali nehemoragično možgansko kapjo oz. revaskularizacijo, sočasnimi zdravili (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 klopido<sup>g</sup>rela 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)**

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia



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 <sup>a</sup> (%/leto)	RRR <sup>a</sup> (%) (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 <sup>d</sup>
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (izklj. nemi MI) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Možganska kap	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249



1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>
Potrjena tromboza v žilni opornici	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = absolutno zmanjšanje tveganja; RRR = relativno zmanjšanje tveganja = (1 - razmerje ogroženosti) x 100 %. Negativno RRR pomeni povečanje relativnega tveganja.

<sup>b</sup> izključujoč nemi MI

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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 klopidogetrelom za zmanjšanje hudih kardiovaskularnih dogodkov. Podobno kot v študij PLATO v celoti se vse hude krvavitve po PLATO med ticagrelorjem in klopidogetrelom niso razlikovale, ne glede na genotip CYP2C19 ali ABCB1. Hudih, s CABG nepovezanih krvavitev po PLATO je bilo s ticagrelorjem več kot s klopidogetrelom pri bolnikih, ki so imeli izgubo enega ali več funkcijskih alelov CYP2C19, a je bilo podobno kot s klopidogetrelom 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 klopidogetrelom ne odpravijo hudi krvavitveni dogodki (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 holtersko monitorizacijo 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  $\geq 3$  sekunde. V akutni fazi je imelo ventrikularne pavze več bolnikov, ki so prejeli ticagrelor (6,0 %), kot tistih, ki so prejeli klopidogetrel (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 klopidogetrel 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 klopidogetrel, 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).

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Študija PEGASUS (anamneza miokardnega infarkta)

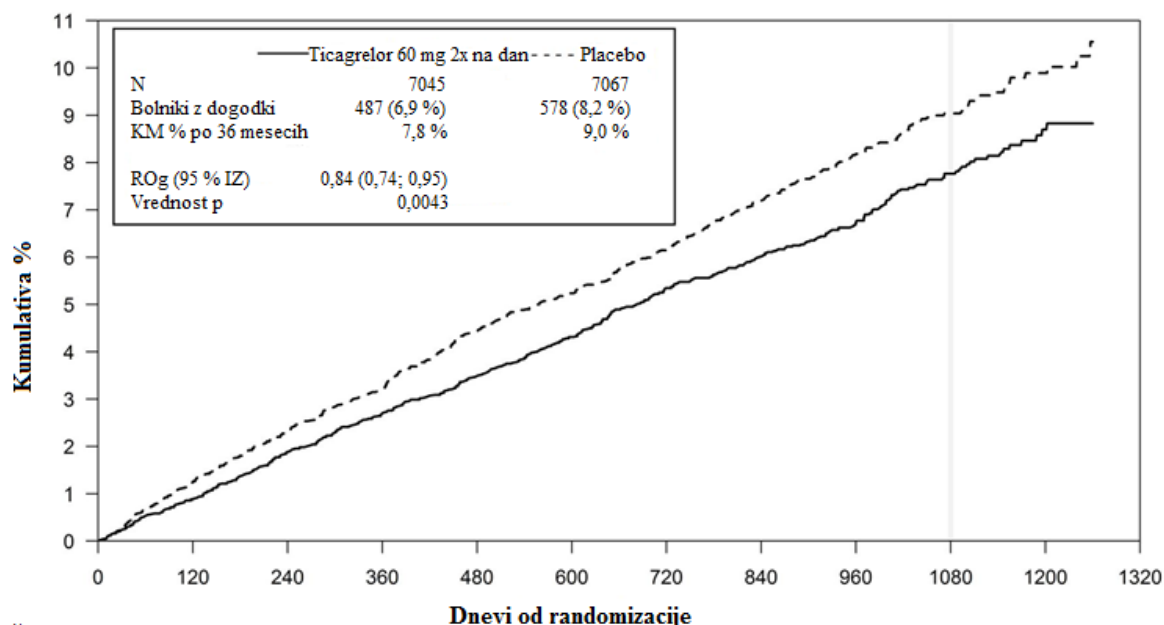
Študija PEGASUS TIMI-54 je bila glede na dogodke usmerjena, randomizirana, dvojno slepa, s placebo primerjana mednarodna multicentrična študija vzporednih skupin z 21.162 bolniki. Njen namen je bil oceniti preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri jemanju ticagrelorja v dveh odmerkih (ali 90 mg dvakrat 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  $\geq 65$  let, sladkorna bolezen, ki zahteva zdravljenje, 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 antagonistov receptorjev P2Y<sub>12</sub>, 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)**



### Št. ogroženih

	0	120	240	360	480	600	720	840	960	1080	1200	1320
Ti 60 mg 7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710		
Placebo 7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714		

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

	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA	Samo ASA n = 7067	Vrednost p
PI_Text047092_3	- Updated:		Page 18 of 23

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Značilnost	n = 7045					
	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 seštevajo 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 podaljšane 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

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 prejela 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 peroralni uporabi enkratnega odmerka 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 med uporabo 60 mg ticagrelorja mediana  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 391 ng/ml in AUC 3801 ng\*h/ml. Med uporabo 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, dan peroralno ali po nazogastrični sondi 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.

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Glavni presnovek ticagrelorja je AR-C124910XX, ki je tudi aktiven, kot je bilo ugotovljeno z vezavo na trombocitni ADP-receptor P2Y<sub>12</sub> *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 z biliarno sekrecijo. 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 ( $\geq 75$  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  $\geq 12$  do  $\leq 24$  kg,  $> 24$  do  $\leq 48$  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  $C_{max}$  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 opazili v primeru uporabe ticagrelorja 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  $C_{max}$  12 % večja in AUC 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 izhodišnim zvišanjem vrednosti pri eni ali večjih preiskavah delovanja jeter so imeli koncentracijo ticagrelorja v plazmi v povprečju podobno ali rahlo večjo kot tisti brez izhodišnih zvišanj. Bolnikom z zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### 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 glodalce 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 novostotnih mladičev, manjšo telesno maso ob skotitvi ter upočasnjeno rast. Ticagrelor je pri podganjih samicah povzročil neredne cikle (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

1.3.1	Ticagrelor
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 z dodatnega 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

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 4. 2023

PI_Text047092_3	- Updated:	Page 23 of 23
-----------------	------------	---------------