

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİGRELO 60 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet:

Etkin madde:

Tikagrelor.....60 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe, bikonveks, yuvarlak film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Asetil salisilik asit (ASA) ile birlikte uygulanan TİGRELO,

- Yetişkinlerde; miyokard infarktüsü (Mİ) hikayesi olan (1-3 yıl içinde) ve aterotrombotik olay açısından yüksek risk taşıyan hastalarda aterotrombotik olayların önlenmesinde endikedir.
- Yetişkinlerde; koroner arter hastalığı (KAH) ile birlikte tip 2 diabetes mellitus (DM)'u olan ve perkütan koroner girişim (PKG) öyküsü bulunan ve aynı zamanda aterotrombotik olaylar açısından yüksek riskin söz konusu olduğu yüksek kanama riski olmayan hastalarda ilk MI veya inme riskinin azaltılmasında endikedir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1.).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Miyokart infarktüsü öyküsü

1-3 yıl içinde Mİ öyküsü olan ve bir aterotrombotik olay açısından yüksek riskin söz konusu olduğu hastalarda uzatılmış tedavi gerektiğinde günde iki kez TİGRELO 60 mg doz önerilir (Bkz. Bölüm 5.1). Aterotrombotik olay açısından yüksek riske sahip akut koroner sendrom (AKS) hastalarında TİGRELO 90 mg veya başka adenozin difosfat (ADP) reseptör inhibitörü ile ilk bir yıllık tedaviden sonra tedaviye ara vermeden devam tedavisi olarak başlanabilir. Tedaviye ayrıca Mİ geçirdikten sonraki 2 yıla kadar veya önceki ADP reseptör inhibitörü

tedavisi durdurulduktan sonraki bir yıl içinde de başlanabilir. 3 yılın ötesinde uzatılmış tedavide tikagrelorun etkililiği ve güvenliliği ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

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

Koroner arter hastalığı (KAH) ile birlikte tip 2 DM'si olan ve perkütan koroner girişim (PKG) öyküsü bulunan hastalar

Daha önce MI olmadan PKG öyküsü ile birlikte KAH ve tip 2 DM'si olan hastalar için önerilen doz günde iki kez TİGRELO 60 mg'dır. TİGRELO için yükleme dozu gerekli değildir.

Hastalar, önceki antitrombotik tedavilerine bakılmaksızın tedaviye günde iki kez TİGRELO 60 mg ile başlayabilir.

KAH ile birlikte tip 2 DM'si olan hastalarda TİGRELO ile, hasta yüksek aterotrombotik olay riski ve düşük kanama riski altında olduğu sürece tedaviye üç yıla kadar devam edilmelidir. Etkililik ve güvenlilik verileri, üç yıllık tedaviden sonra halen TİGRELO'nun faydalarının risklere ağır basıp basmadığını belirlemek için yetersizdir (Bkz. Bölüm 4.4).

KAH ile birlikte Tip 2 DM'si olan ve PKG öyküsü bulunan hastaları TİGRELO tedavisine geçirmek isteyen hekimler, ilk TİGRELO dozunu diğer P2Y12 reseptör antagonistin son dozundan 24 saat sonra uygulamalıdır.

Unutulan doz

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

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

TİGRELO yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği

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

Pediyatrik popülasyon

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

Geriatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Tikagrelor veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.8),
- Aktif patolojik kanama,
- İntrakraniyal hemoraji öyküsü (Bkz. Bölüm 4.8),
- Ağır derecede karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).
- Eşzamanlı uygulama tikagrelor maruziyette belirgin bir artışa neden olabileceği için, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol, klaritromisin, nefazodon, ritonavir ve atazanavir) ile tikagrelorun birlikte kullanılması (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KAH, tip 2 DM hastalarında fayda-risk

THEMIS çalışmasında, genel THEMIS çalışma popülasyonunun %58’ini temsil eden, PKG öyküsü olan önceden belirlenmiş hasta alt grubunda pozitif bir fayda-risk profili gözlemlenmiştir. Tüm THEMIS popülasyonunda fayda-risk profili TİGRELO kullanımını desteklemek açısından olumlu değerlendirilmemiştir. KAH, tip 2 DM ve PKG öyküsü olan hastalarda tedaviye başlamadan önce, hastanın aterotrombotik olaylar açısından yüksek ve kanama açısından düşük risk taşıdığı doğrulanmalıdır.

Kanama riski

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

- Kanama eğilimi olan hastalar (örn., yeni travma, yeni ameliyat, koagülasyon bozuklukları, aktif veya yeni gastrointestinal kanama) veya travma riski yüksek olan hastalar. Aktif patolojik kanaması olan hastalarda ve intrakraniyal hemoraji öyküsü ve ağır derecede karaciğer yetmezliği olanlarda tikagrelor kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

- Kanama riskini artırabilen tıbbi ürünleri (örn., nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), oral antikoagülanlar ve/veya fibrinolitikler) tikagrelor dozundan sonra 24 saat içinde eşzamanlı kullanan hastalar.

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

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

Cerrahi

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

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

Daha önce iskemik inme geçirmiş hastalar

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

PEGASUS (≥ 1 yıl MI öyküsü) ve THEMIS (KAH ve tip 2 DM) çalışmalarına daha önce iskemik inme geçirmiş hastalar dahil edilmemiştir çünkü önceki çalışmalar antiplatelet ajanın (tikagrelor değil) kombinasyonunun intrakranyal hemoraji ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, veri yokluğu nedeniyle daha önce iskemik inme geçirmiş AKS hastalarında bir yılı aşan TİGRELO tedavisi önerilmemektedir. KAH, tip 2 DM ve önceki iskemik inme hastalarında da TİGRELO tedavisi önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Tikagrelor kullanımı ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.3). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tikagrelor ile deneyim sınırlı olduğundan bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Bradikardik olaylar için risk altında olan hastalar

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

Ek olarak, tikagrelor, bradikardiyi uyardığı bilinen tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, PLATO çalışmasında bradikardiyi uyardığı bilinen bir ya da daha fazla tıbbi ürünün (örn., %96 beta blokörler, %33 kalsiyum kanal blokörleri diltiazem ve verapamil ve %4 digoksin) eşzamanlı uygulanmasının ardından klinik açıdan anlamlı advers reaksiyon kanıtı gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.5). THEMIS'te hastaların %73,8'i çalışmaya girişte beta blokör almıştır.

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

Dispne

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

Santral uyku apnesi

Tikagrelor alan hastalarda pazarlama sonrası Cheyne-Stokes solunumu dahil santral uyku apnesi bildirilmiştir. Santral uyku apnesinden şüpheleniliyorsa, daha ileri klinik değerlendirme düşünülmelidir.

Kreatinin yükselmeleri

Tikagrelor ile tedavi sırasında kreatinin düzeyleri yükselebilir. Mekanizma henüz aydınlatılmamıştır. Rutin tıbbi uygulamalara göre böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Ayrıca AKS hastalarında böbrek fonksiyonlarının, tikagrelor ile tedaviye başladıktan bir ay

sonra, ≥ 75 yaş hastalara, orta/şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ve bir anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ile eşzamanlı tedavi alan hastalara özel dikkat gösterilerek kontrol edilmesi önerilir.

Ürik asit artışı

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

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

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

Heparin ile indüklenen trombositopeni (HIT) tanısı koymak için kullanılan trombosit fonksiyon testleri ile enterferans

HIT tanısı koymak için kullanılan heparin ile indüklenen trombosit aktivasyonu (HIPA) testinde, hastanın serumunda bulunan anti-trombosit faktör 4/heparin antikorları, heparin varlığında sağlıklı donörlerin trombositlerini aktive eder.

Tikagrelor uygulanan hastalarda, HIT için kullanılan trombosit fonksiyon testlerinde (HIPA testi dahildir, ancak bununla sınırlı olmayabilir) yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Bu durum, testin içerdiği sağlıklı donörlere ait trombositler üzerindeki P2Y12 reseptörünün hastanın serumundaki/plazmasındaki tikagrelor tarafından inhibe edilmesi ile ilgilidir. HIT trombosit fonksiyon testlerinin yorumlanması için, tikagrelor ile eş zamanlı tedavi hakkında bilgi sağlanması gereklidir.

HIT gelişen hastalarda, tikagrelor ile tedaviye devam edilmesinin yarar-risk değerlendirmesi, hem HIT'nin protrombotik durumu, hem de eş zamanlı antikoagülan ve tikagrelor tedavisinde artan kanama riski dikkate alınarak yapılmalıdır.

Diğer

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

Tedavinin erken kesilmesi

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Tıbbi ve diğer ürünlerin tikagrelor üzerindeki etkisi

CYP3A4 inhibitörleri

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

CYP3A indükleyicileri

Rifampisin tikagrelor ile birlikte uygulanması, tikagrelorun C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %73 ve %86 azaltmıştır. Aktif metabolitin C_{maks} değeri değişmemiş ve EAA değeri %46 azalmıştır. Diğer CYP3A indükleyicilerinin (örn., fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital) tikagrelor maruziyeti azaltması beklenmektedir. Tikagrelorun güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulanması, tikagrelor maruziyetini ve etkililiğini azaltabilir; bu nedenle tikagrelor ile eşzamanlı olarak uygulanmaları tercih edilmez.

Siklosporin (P-gp ve CYP3A inhibitörü)

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

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

Diğerleri

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

Morfinle tedavi uygulanan AKS'li hastalarda tikagrelor ve aktif metabolitinin de aralarında olduğu oral P2Y₁₂ inhibitörlerine gecikmiş ve azalmış maruziyet gözlenmiştir (tikagrelor maruziyetinde %35 azalma). Bu etkileşim azalmış gastrointestinal motiliteyle ilişkili olabilir ve diğer opioidler için de geçerli olabilir. Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir fakat veriler tikagrelor ve morfinin eşzamanlı uygulandığı hastalarda tikagrelorun etkililiğinde azalma olması potansiyeline işaret etmiştir. Morfinin durdurulamayacağı ve hızlı P2Y₁₂ inhibisyonunun gerekli görüldüğü AKS'li hastalarda parenteral bir P2Y₁₂ inhibitörünün kullanılması düşünülebilir.

Tikagrelorun diğer tıbbi ürünler üzerinde etkisi

CYP3A4 ile metabolize olan tıbbi ürünler

- *Simvastatin* – Tikagrelor ile simvastatinin birlikte uygulanması, simvastatinin C_{maks} değerini %81, EAA değerini %56 artırmıştır ve bazı bireysel 2 ila 3 kat artışlarla birlikte simvastatin asidin C_{maks} değerini %64 ve EAA değerini %52 artırmıştır. Tikagrelorun günlük 40 mg'ı aşan simvastatin dozları ile birlikte uygulanması, simvastatinin advers etkilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir ve böyle uygulamalara potansiyel yararlarla karşılaştırma yapılarak karar verilmelidir. Simvastatinin tikagrelor plazma düzeyleri üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Tikagrelor lovastatin üzerinde de benzer etki gösterebilir. Tikagrelorun 40 mg'ın üzerindeki simvastatin veya lovastatin dozları ile eşzamanlı kullanılması önerilmez.
- *Atorvastatin* - Atorvastatin ve tikagrelorun birlikte uygulanması, atorvastatin asidin C_{maks} değerini %23 ve EAA değerini %36 artırmıştır. Tüm atorvastatin asit metabolitleri için EAA ve C_{maks}'ta benzer artışlar gözlenmiştir. Bu artışların klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir.
- CYP3A4 tarafından metabolize olan diğer statinler üzerinde benzer bir etki oluşumu ihmal edilemez. PLATO çalışmasında yer alan ve tikagrelor kullanan hastalar çeşitli statinler kullanmış olup, bu tıbbi ürünleri alan PLATO kohort grubunun %93'ünde statin güvenliliği ile ilişkili endişe söz konusu olmamıştır.

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

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

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

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

CYP2C9 ile metabolize olan tıbbi ürünler

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

Rosuvastatin

Tikagrelor, rosuvastatinin renal atılımını etkileyerek rosuvastatin birikimi riskini artırabilir. Kesin mekanizması bilinmese de, bazı durumlarda tikagrelor ve rosuvastatinin eş zamanlı kullanımı renal fonksiyonun azalmasına, CPK düzeyi ve rabdomiyolizin artmasına yol açmaktadır.

Oral kontraseptifler

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

Bradikardiyi indüklediği bilinen tıbbi ürünler

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

Diğer eşlik eden tedavi

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

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

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Tikagrelorun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Tikagrelor gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Tikagrelorun güvenlilik profili 32.000'den fazla hastanın tikagrelora maruz kaldığı 58.000'in üzerinde hastayı içeren üç büyük faz 3 sonuç çalışmasında (PLATO, PEGASUS ve THEMIS) değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

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

Advers reaksiyonların tablolanmış özeti

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

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

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

Yaygın olmayan: Tümör kanamaları^a

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kan hastalığı kanamaları^b

Bilinmiyor: Trombotik Trombositopenik Purpura^c

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödemi^c içeren hipersensivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi^d

Yaygın: Gut/Gut artriti

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesini de içeren sersemlik hali, senkop, baş ağrısı

Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Göz içi hemorajisi^e

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Kulak içi hemorajisi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne

Yaygın: Solunum sistemi kanamaları^f

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Retroperitoneal hemoraji

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas içi kanamaⁱ

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yolunda kanama^j

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Üreme sistemi kanamaları^k

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatininde artış^d

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar

Yaygın: Post-prosedürel hemoraji, travmatik kanamalar^l

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

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

^c Pazarlama sonrası teşhis edilmiş deneyim

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

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

^f örn., burun kanaması, hemoptizi.

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

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

ⁱ örn., hemartroz, kas hemorajisi.

^j örn., hematüri, hemorajik sistit.

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

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

^m örn.; spontan, prosedürle ilgili veya travmatik intrakranial hemoraji.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Kanama

PLATO çalışmasındaki kanama bulguları

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

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

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

Kanama kategorisi tanımları:

Majör Ölümcül/Yaşamı tehdit edici Kanama: Hemoglobinde (Hgb) >50 g/L azalma veya ≥ 4 ünite eritrosit transfüzyonu ile klinik olarak belirgin; veya ölümcül; VEYA intrakraniyal; VEYA kardiyak tamponad ile intraperikardiyal; VEYA presörler veya ameliyat gerektiren şiddetli hipotansiyon veya hipovolemik şokun eşlik ettiği.

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

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

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

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

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

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

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

CABG ilişkili kanama:

PLATO çalışmasında, koroner arter bypass graft (CABG) ameliyatı geçiren 1584 hastanın (kohortun %12'si) %42'sinde tedavi grupları arasında fark olmaksızın PLATO Majör Ölümcül/Yaşamı tehdit edici kanama meydana gelmiştir. Ölümcül CABG kanaması her tedavi grubunda 6 kişide meydana gelmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

CABG ile ilişkili olmayan kanama ve prosedürel ilişkili olmayan kanama:

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

İntrakraniyal kanama:

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

PEGASUS çalışmasında kanama bulguları

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

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

	Günde iki kez Tikagrelor 60 mg + ASA N=6958		Tek başına ASA N=6996	
Güvenlilik sonlanım noktaları	%KM	Risk oranı (RO) (%95 GA)	%KM	p-değeri
TIMI tanımlı kanama kategorileri				
TIMI Majör	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Ölümcül	0,3	1 (0,44, 2,27)	0,3	1
İntrakraniyal Kanama (İK)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,313
Diğer TIMI majör	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Majör veya Minör	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Majör veya Minör veya Tıbbi müdahale gerektiren	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7	<0,0001
PLATO tanımlı kanama kategorileri				
PLATO Majör	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Ölümcül/Yaşamı tehdit edici	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Diğer PLATO Majör	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Majör veya Minör	15,2	2,71 (2,4, 3,08)	6,2	<0,0001

Kanama kategorisi tanımları:

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

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

İK: İntrakraniyal Kanama (İntrakraniyal hemoraji).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

İntrakraniyal kanama:

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

THEMIS çalışmasında kanama bulguları

PKG uygulanan THEMIS hastalarındaki genel kanama olaylarının sonuçları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3 - PKG öyküsü olan hastalardan oluşan THEMIS alt grubunda 36 ayda tedaviye göre kanama olaylarının analizi, Kaplan-Meier kanama oranlarının tahmini ("tedavi analizinde")

	ASA ile günde iki kez BRILINTA N=5536	Tek başına ASA N=5564	Risk Oranı (RO) (%95 GA)	p-değeri
Güvenlilik Sonlanım Noktaları	%KM	%KM		
TIMI-tanımlı kanama kategorileri				
TIMI Majör	%2,4	%1,3	2,03 (1,48, 2,76)	<,0001
TIMI Majör ya da Minör	%3,4	%1,7	2,23 (1,70, 2,92)	<,0001
TIMI Majör ya da Minör veya Tıbbi müdahale gerektiren	%13,1	%6,3	2,28 (1,99, 2,62)	<,0001
PLATO-tanımlı kanama kategorileri				
PLATO Majör	%3,8	%1,9	2,22 (1,72, 2,86)	<,0001
Ölümcül/Yaşamı tehdit edici	%2,5	%1,3	2,10 (1,54, 2,86)	<,0001
Diğer PLATO Majör	%1,5	%0,6	2,53 (1,64, 3,93)	<,0001

Kanama kategorisi tanımları:

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

CABG ilişkili kanama: Ölümcül kanama veya perioperatif intrakraniyal kanama veya kanamanın kontrol altına alınması amacıyla sternotomi kesisinin kapatılmasını takiben yeniden ameliyat ya da 48 saatlik bir süre içinde ≥ 5 ünite tam kan veya PRBC transfüzyonu (kan ürünleri hesaplamalarında hücre koruyucu transfüzyonu sayılmamıştır) veya 24 saatlik bir süre içinde > 2 L göğüs tüpü çıkışı.

TIMI Minör: Hgb'de 30-50 g/L düşüş veya Hct'de ≥ 10 ila < 15 düşüş VEYA kan kaybı olmadığında; Hgb konsantrasyonunda ≥ 40 g/L düşüş veya Hct'de ≥ 12 düşüşle klinik olarak belirgin.

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

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

THEMIS çalışmasında primer güvenlilik sonlanım noktası "TIMI Majör Kanama" olaylarıdır. Güvenlilik analizi ayrıca PLATO ve BARC kanama sınıflandırmalarını kapsıyordu.

THEMIS çalışmasında, TIMI Majör kanama günde iki kez TİGRELO için tek başına ASA'dan daha yüksektir (36 aydaki Kaplan-Meier tahmini: sırasıyla %2,2 karşısında %1,2, $p < 0,0001$). Bu daha yüksek insidans, daha fazla sayıda ölümcül kanama (ASA için 10 karşısında TİGRELO

için 17) ve intrakraniyal kanamalar (tek başına ASA için 46'ya karşı TİGRELO için 70) ile karakterize edilmiştir. TİGRELO tedavi kolunda bildirilen intrakraniyal hemorajilerin çoğu en çok subdural lokasyonlu olarak bildirilen travmatik olaylardır (N=41).

PKG öyküsü olan hasta alt grubunda, TIMI Majör kanama insidansı da tek başına ASA'ya kıyasla TİGRELO için daha yüksektir (Tablo 3). ASA ile kombinasyon halinde TİGRELO için 6 ve tek başına ASA tedavisi için 6 olmak üzere birkaç ölümcül kanama olayı olmuştur. İntrakraniyal hemorajileri olan hasta sayısı, ASA ile kombinasyon halinde TİGRELO için 33 ve tek başına ASA için 31 olup, KM yüzdeleri sırasıyla %0,7 ve %0,6'dır, p=0,4545. Bununla birlikte ölümcül kanama ve intrakraniyal hemoraji oranı iki tedavi kolunda da benzerdir. TİGRELO ile bildirilen intrakraniyal hemoraji vakalarından 23'ü travmatik ve 10'u spontandır. Bu nedenle, TİGRELO ile gözlenen artmış TIMI Majör kanama riski, esas olarak olayların SOC gastrointestinal bozukluklarda ve yaralanma, zehirlenme ve yapılan işleme ait komplikasyonlarda daha sık görülmesinden kaynaklanmıştır.

PKG öyküsü bulunan hastalarda kanama olayları nedeniyle çalışma ilacının kesilmesi tek başına ASA tedavisine kıyasla TİGRELO ile daha yaygındır (sırasıyla %1,3 ve %4,7). Epistaksis ve artan ekimoz eğilimi, TİGRELO tedavisinin kesilmesi ile sonuçlanan en yaygın kanama olaylarıdır.

Hasta Alt Popülasyonlarında Kanama: TİGRELO'nun kanama profili genel olarak önceden tanımlanmış birden çok alt grupta (örn.; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, etnik köken, coğrafi bölge, eşlik eden hastalıklar, eş zamanlı tedavi ve tıbbi geçmişe göre) tutarlıdır.

Diğer Advers Olaylar

THEMIS çalışma protokolünde advers olay toplama, ciddi advers olaylar, advers olaylar nedeniyle bırakmalar ve öneme sahip advers olaylarla sınırlandırılmıştır. THEMIS çalışmasında toplanan advers olay verilerinin PLATO ve PEGASUS çalışmalarından elde edilen verilerle tutarlı olduğu görülmektedir.

Dispne

Tikagrelor ile tedavi edilen hastalarda bir tür nefessizlik hissi olan dispne bildirilmiştir. PLATO çalışmasında dispne advers olayları (AO'lar) (dispne, istirahat halinde dispne, efora bağlı dispne, paroksizmal noktürnal dispne ve noktürnal dispne) bir arada ele alındığında, tikagrelor ile tedavi edilen hastaların %13,8'i ve klopidogrel ile tedavi edilen hastaların %7,8'si tarafından bildirilmiştir. Tikagrelor kullanan hastaların %2,2'sinde ve klopidogrel kullanan hastaların %0,6'sında araştırmacılar dispnenin PLATO çalışmasındaki tedavi ile nedensellik ilişkisi içinde olduğunu ve azının ciddi olduğunu (%0,14 tikagrelor; %0,02 klopidogrel) düşünmüştür (Bkz. Bölüm 4.4). En çok bildirilen dispne semptomları hafif ila orta şiddette olup çoğu tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra tek bir epizot olarak bildirilmiştir. THEMIS çalışmasında, TİGRELO'ya randomize edilen hastaların yaklaşık %21,4'ü dispne olayları yaşamıştır. THEMIS'teki bu dispne olaylarının özellikleri, daha önce açıklananlarla uyumludur (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

Araştırmalar

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

THEMIS'te, tek başına aspirine karşı TİGRELO kullanan hastalarda hiperürisemi insidansı daha yüksek ancak gut insidansı benzerdir. Hiperürisemi ya da gutlu artrit öyküsü olan hastalarda TİGRELO uygulaması sırasında dikkatli olunması gerekmektedir. Tedbir amaçlı olarak, ürik asit nefropatisi olan hastalarda TİGRELO kullanımı önerilmez.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri (Heparin hariç)

ATC kodu: B01AC24

Etki mekanizması

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

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

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

Farmakodinamik etkiler

Etkinin başlaması

Tikagrelor için 180 mg yükleme dozundan 0,5 saat sonra yaklaşık %41'lik ortalama trombosit agregasyon inhibisyonu (TAİ) değeri ile gösterildiği üzere, ASA tedavisi görmekte olan stabil koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda tikagrelor hızlı bir farmakolojik etki başlangıcı gösterir; %89'luk maksimum TAİ etkisi dozdan 2-4 saat sonra ortaya çıkar ve 2-8 saat arasında sürer. Hastaların %90'ında son uzatılmış TAİ, dozdan 2 saat sonra >%70 olmuştur.

Etkinin sonlanması

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

Geçiş verileri

Klopidogrel 75 mg'dan günde iki kez tikagrelor 90 mg'a geçiş, %26,4 mutlak TAİ (IPA) artışı ile sonuçlanır ve tikagrelordan klopidogrelle geçiş %24,5 mutlak TAİ azalması ile sonuçlanır. Hastalar antitrombotik etkide herhangi bir kesinti olmaksızın klopidogreliden tikagrelöre geçebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Klinik etkililik ve güvenlilik

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

- PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes] çalışması, her ikisi de ASA ve diğer standart tedavi ile kombinasyon halinde verilen tikagrelorun klopidogrel ile karşılaştırılması
- PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients] çalışması, ASA ile kombinasyon halinde tikagrelor tedavisinin tek başına ASA tedavisi ile karşılaştırılması
- THEMIS çalışması KAH ve tip 2 DM'li hastalarda tek başına ASA tedavisine kıyasla düşük doz ASA (75-150 mg) ile kombinasyon halinde verilen tikagrelor tedavisi ile karşılaştırılması

PLATO çalışması (Akut Koroner Sendromlar)

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

Klinik etkililik

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

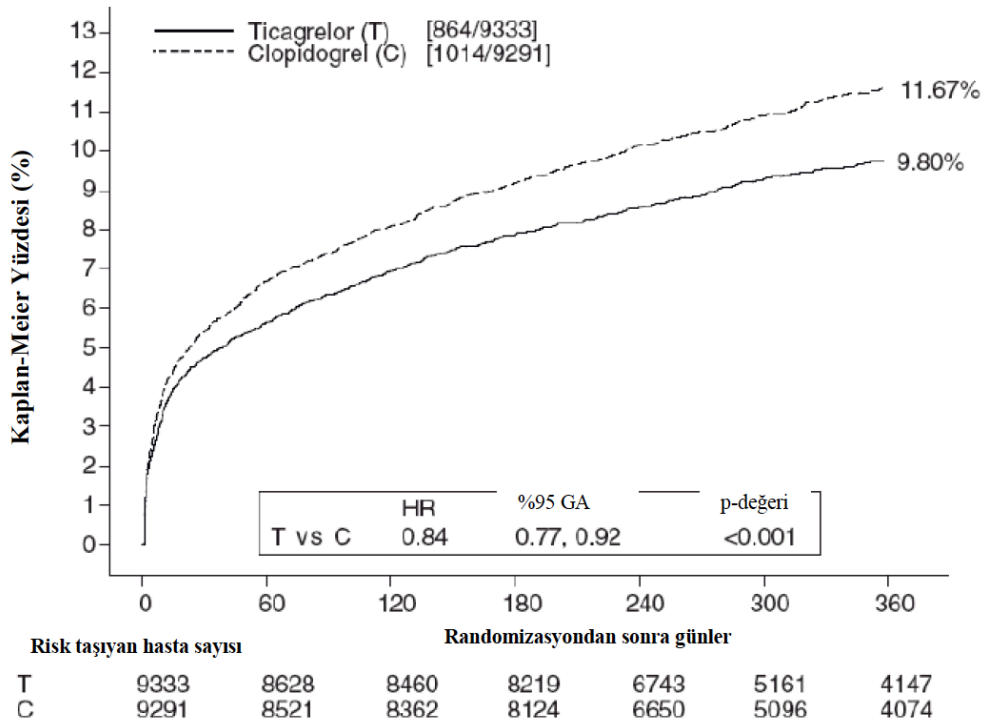
Bu sonuç erken dönemde ortaya çıkmış (30 günde mutlak risk azalması [MRA] %0,6 ve nispi risk azalması [NRA] %12), 12 aylık dönemin tamamında sabit bir tedavi etkisi söz konusu olmuş, %16'lık NRA ile yıl başına %1,9 MRA verimini sağlamıştır. Bu bulgu, hastaların 12 ay süreyle günde iki kez tikagrelor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

Tikagrelorun, klopidogrelin üzerindeki tedavi etkisi kilo; cinsiyet; diabetes mellitus, geçici iskemik atak veya hemorajik olmayan inme veya revaskülarizasyon dahil tıbbi öykü; heparinler, GpIIb/IIIa inhibitörleri ve proton pompa inhibitörlerini içeren eşzamanlı tedaviler (Bkz. Bölüm 4.5); final indeks olay tanısı (STEMI, NSTEMI veya UA); ve randomizasyonda hedeflenen tedavi yolu (invazif veya medikal) dahil bir çok alt grup arasında tutarlı olmuştur.

Bölge ile zayıf anlamlılığa sahip bir tedavi etkileşimi gözlenmiş olup bunun neticesinde birincil sonlanım noktasının tehlike oranı (TO), dünyanın geri kalanında tikagrelor lehine iken incelenen toplam popülasyonun yaklaşık %10'unu temsil eden Kuzey Amerika'da klopidogrel lehinedir (etkileşim p -değeri=0,045). Keşif amaçlı analizler ASA dozu ile olası bir etkileşim akla getirmektedir: Artan ASA dozları ile tikagrelorda azalan etkililik gözlenmiştir. Tikagrelor ile verilecek kronik günlük ASA dozları 75-150 mg olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Şekil 1'de bileşik etkililik sonlanım noktasında herhangi bir olayın ilk meydana gelmesine ait riskin tahmini gösterilmektedir.

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



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

Tablo 4 – Birincil ve ikincil etkililik sonlanım noktalarının analizi (PLATO)

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

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

^b Sessiz Mİ hariç.

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

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

PLATO genetik alt çalışması

PLATO çalışmasında 10.285 hastanın CYP2C19 ve ABCB1 genotiplerinin belirlenmesi, genotip grupları ile PLATO sonuçları arasındaki ilişkileri göstermiştir. Majör KV olayları azaltmada tikagrelorun klopidogrel üstünlüğü, hasta CYP2C19 veya ABCB1 genotipinden anlamlı derecede etkilenmemiştir. Genel olarak PLATO çalışmasına benzer şekilde, toplam PLATO Majör kanama, CYP2C19 veya ABCB1 genotipinden bağımsız olarak tikagrelor ve klopidogrel arasında farklılık göstermemiştir. CABG olmayan PLATO Majör kanama, bir veya daha fazla CYP2C19 işlev kaybı alleline sahip hastalarda klopidogrel ile karşılaştırıldığında tikagrelor ile artmıştır fakat işlev kaybı alleli olmayan hastalarda klopidogrel ile benzer olmuştur.

Kombine etkililik ve güvenlilik bileşimi

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

Klinik güvenlilik

Holter alt çalışması

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

PEGASUS Çalışması (Miyokart İnfarktüsü Öyküsü)

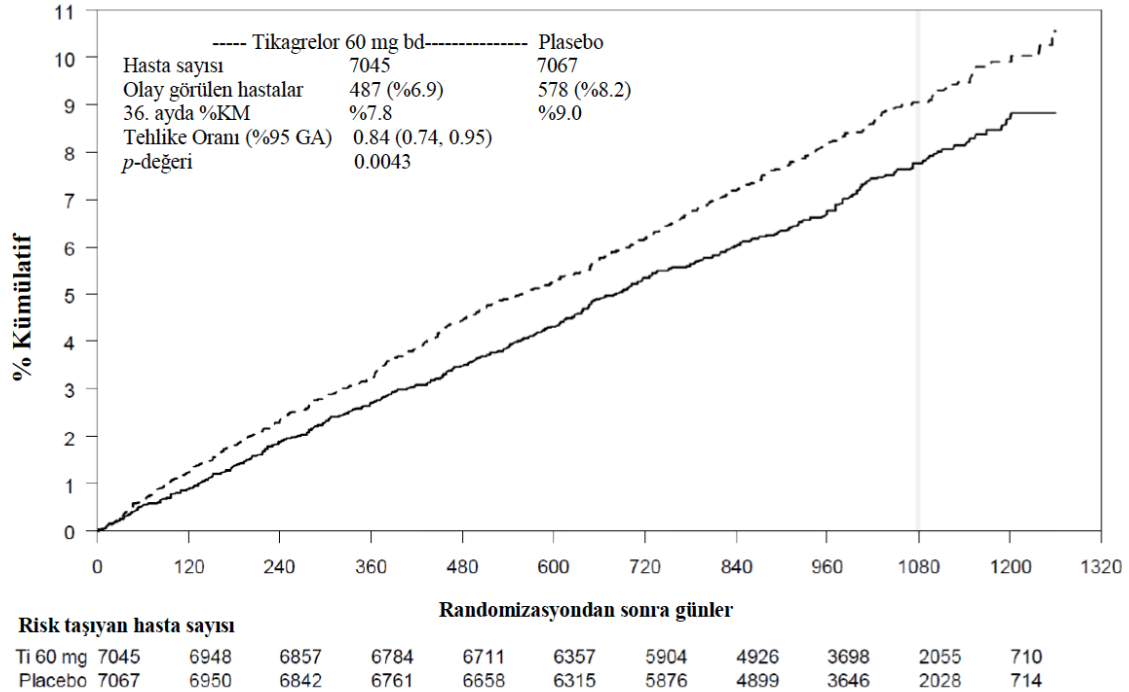
PEGASUS TIMI-54 çalışması, Mİ öyküsü ve aterotromboz açısından ek risk faktörleri olan hastalarda tek başına ASA tedavisi ile karşılaştırıldığında düşük doz ASA (75-150 mg) ile kombinasyon halinde 2 doz şeklinde (ya günde iki kez 90 mg ya da günde iki kez 60 mg) verilen tikagrelor ile aterotrombotik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

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

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

Klinik etkililik

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



Tablo 5 – Birincil ve İkincil Etkililik Sonlanım Noktalarının Analizi (PEGASUS)

	Günde iki kez tikagrelor 60 mg + ASA N=7045			Tek başına ASA N=7067		<i>p-değeri</i>
Özellikler	Olay görülen hastalar	%KM	Risk Oranı RO (%95 GA)	Olay görülen hastalar	%KM	
Birincil sonlanım noktası						
KV ölüm/Mİ/İnme bileşimi	487 (%6,9)	%7,8	0,84 (0,74, 0,95)	578 (%8,2)	%9	0,0043 (s)
KV ölüm	174 (%2,5)	%2,9	0,83 (0,68, 1,01)	210 (%3)	%3,4	0,0676
Mİ	285 (%4)	%4,5	0,84 (0,72, 0,98)	338 (%4,8)	%5,2	0,0314
İnme	91 (%1,3)	%1,5	0,75 (0,57, 0,98)	122 (%1,7)	%1,9	0,0337
İkincil sonlanım noktası						
KV ölüm	174 (%2,5)	%2,9	0,83 (0,68, 1,01)	210 (%3)	%3,4	-
Tüm nedenlere bağlı mortalite	289 (%4,1)	%4,7	0,89 (0,76, 1,04)	326 (%4,6)	%5,2	-

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

36 ayda hesaplanan Kaplan-Meier yüzdesi.

Not: KV ölüm, Mİ ve İnme bileşenleri için ilk olayların sayısı her bir bileşen için ilk olayların gerçek sayısı olup, bileşik sonlanım noktasındaki olay sayısına ilave edilmez.

(s) İstatistiksel anlamı belirtir.

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

N=Hasta sayısı

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

90 mg ve 60 mg'in etkililik profili benzer olmasına rağmen, daha düşük dozun kanama ve dispne riski ile ilişkili olarak daha iyi güvenilirlik profiline ve tolerabiliteye sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, ASA ile birlikte yalnızca günde iki kez uygulanan

TİGRELO 60 mg Mİ öyküsü olan ve aterotrombotik olay gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastalarda aterotrombotik olayların (KV ölüm, Mİ ve inme) önlenmesi için önerilmektedir.

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

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

Mİ'den 2 yıldan fazla bir sürede klinik olarak stabil olan hastalarda veya önceki ADP reseptör inhibitörü tedavisi bırakıldıktan sonra bir yıldan fazla süre geçtiğinde günde iki kere tikagrelor 60 mg uygulandığında fayda olduğu yönünde kanıt söz konusu olmamıştır (KV ölüm, Mİ ve inmede birincil bileşik sonlanım noktasında azalma yoktur; ancak majör kanamada artış vardır) (ayrıca Bkz. Bölüm 4.2).

Klinik güvenilirlik

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

THEMIS çalışması (PKG Öyküsü ile Birlikte KAH ve tip 2 DM Bulunan Hastalar)

THEMIS çalışması, KAH ve tip 2 DM'li hastalarda tek başına ASA tedavisine kıyasla düşük doz ASA (75-150 mg) ile kombine TİGRELO ile aterotrombotik olayların önlenmesini değerlendirmeye yönelik 19220 hastadan oluşan, olay odaklı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, uluslararası çok merkezli bir çalışmadır. Medyan tikagrelor tedavi süresi 33,2 aydır.

50 yaş veya üzerinde, PKG (çalışma popülasyonunun %58'i) veya CABG (%29) öyküsü olan veya koroner revaskülarizasyon öyküsü bulunmayan ve KAH olarak tanımlanan, ancak en az 1 koroner arterde \geq %50 lümen stenozuna ilişkin anjiyografik kanıt bulunan (%20) ve çalışma başlamadan önce en az 6 ay süreyle glukoz düşürücü ilaçla tedavi edilen tip 2 DM hastası çalışmaya uygundur.

MI veya inme öyküsü olması; ADP reseptör antagonistlerinin planlanmış kullanımı, ASA tedavisi günde iki kez >150 mg, dipiridamol veya silostazol kullanımı; planlanmış koroner, serebrovasküler veya periferik arteriyel revaskülarizasyon veya dar terapötik indeks veya güçlü CYP3A4 inhibitörlerine sahip CYP3A4 substratlarının öngörülen kullanımı; bilinen yüksek kanama riski (örneğin, kronik oral antikoagülan ihtiyacı, bilinen kanama diyatezi, pıhtılaşma bozukluğu, yakın zamanda yapılan majör cerrahi, önceki intraserebral kanama veya son 6 ay içinde GI kanama öyküsü vb.) veya kalp pili ile tedavi edilmedikçe bradikardik olaylar; kontrolsüz hipertansiyon veya diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği veya TİGRELO tedavisi

almak için herhangi bir kontrendikasyonun bulunması halinde hastalar çalışmaya katılmak için uygun bulunmamıştır.

THEMIS çalışması, TİGRELO'ya medyan maruz kalma süresi 29,2 ay (33,2 ay) ile 57 aya kadar olan bir süre boyunca yürütülmüştür. Çalışma ilacına maruz kalma süresi ile ilgili olarak, 7322 (%76,6) hasta 12 ay, 6421 (%67,2) hasta 24 ay ve 4107 hasta (%43) 36 ay boyunca TİGRELO'ya maruz bırakılmıştır. 48 ayda, 1175 (%12,3) hasta TİGRELO'ya maruz bırakılmıştır. Hastalar, çalışma ilacının kesilip kesilmediğine bakılmaksızın çalışmanın sonlandırılmasına kadar takip edilmiştir.

Toplam THEMIS çalışma popülasyonunda, tek başına ASA ile karşılaştırıldığında ASA ile kombinasyon halinde TİGRELO tedavisi, %10'luk rölatif risk azalmasına (RRR) ve %0,73'lük mutlak risk azalmasına (ARR) (36 aylık tedaviden sonra tedavi edilmesi gerekenlerin sayısı [NNT] 138) karşılık gelen 0,9 (%95 GA: 0,81, 0,99, p=0,0378) RO ile aterotrombotik olayların (bileşik sonlanım noktası: KV ölüm, MI ve inme) önlenmesiyle sonuçlanmıştır. Etki, KV ölümlerde fark olmaksızın (RO: 1,02, %95 GA: 0,88, 1,18), MI (RO 0,84, %95 GA 0,71, 0,98) ve inme (RO 0,82, %95 GA: 0,67, 0,99) bileşenlerinin her biri ile yönlendirilmiştir. TİGRELO, primer bileşik sonlanım noktasının bir parçası olarak değerlendirilmeyen ikincil sonlanım noktalarından tüm nedenlere bağlı ölümden (RO 0,98, %95 GA 0,87, 1,10) hiçbir fark olmaksızın iskemik inme olaylarının sayısını azaltmıştır (RO 0,80, %95 GA: 0,64, 0,99). Toplam THEMIS çalışma popülasyonunda TİGRELO'nun fayda-risk profili, TİGRELO kullanımını desteklemek açısından uygun görülmemiş ve bu nedenle toplam çalışma popülasyonu için bir endikasyon verilmemiştir.

Toplam çalışma popülasyonunun %58'ine karşılık gelen önceden belirlenmiş bir alt grup olan PKG öyküsü olan THEMIS hastalarında, tek başına ASA ile karşılaştırıldığında ASA ile kombinasyon halinde TİGRELO tedavisi, aterotrombotik olayların önlenmesiyle sonuçlanmıştır (bileşik sonlanım noktası: KV ölüm, MI ve inme) (Bkz. Tablo 6). TİGRELO tedavisi %15 RRR, %1,19 ARR (36 aylık tedaviden sonra NNT 84) ve toplam THEMIS çalışma popülasyonundan daha olumlu bir fayda-risk profili sağlamıştır. Yine, tedavi yararı, bileşik sonlanım noktasının MI ve inme bileşenleri ile yönlendirilmiştir.

PKG öyküsü olan hasta alt grubundaki temel özellikler, her iki tedavi kolunda da benzerdir.

Tablo 6 – PKG öyküsü olan THEMIS hastaları alt grubunda primer ve sekonder etkililik sonlanım noktalarının analizi (tam analiz seti)

	Günde iki kez BRILINTA + ASA N=5558	Tek başına ASA N=5596	%RRR	Risk Oranı (RO) (%95 GA)	p-değeri ^a
Özellik	Olayların görüldüğü hastalar	Olayların görüldüğü hastalar			
Primer sonlanım noktası					
Bileşik KV Ölüm/MI/İnme	404 (%7,3)	480 (%8,6)	%15	0,85 (0,74, 0,97)	0,0133
KV ölüm	174 (%3,1)	183 (%3,3)	%4	0,96 (0,78, 1,18)	0,6803
MI	171 (%3,1)	216 (%3,9)	%20	0,80 (0,65, 0,97)	0,0266
İnme	96 (%1,7)	131 (%2,3)	%26	0,74 (0,57, 0,96)	0,0243
Sekonder sonlanım noktası					
KV ölüm	174 (%3,1)	183 (%3,3)	%4	0,96 (0,78, 1,18)	-
MI	171 (%3,1)	216 (%3,9)	%20	0,80 (0,65, 0,97)	-
İskemik İnme	88 (%1,6)	113 (%2,0)	%21	0,79 (0,59, 1,04)	-
Tüm nedenlere bağlı ölüm ^b	282 (%5,1)	323 (%5,8)	%12	0,88 (0,75, 1,03)	-

RO ve p-değerleri, günde iki kez tek başına ASA karşısında TİGRELO + ASA için tedavinin tek açıklayıcı değişken olduğu Cox orantısal risk modelinden hesaplanır.

KV ölüm, MI ve inme bileşenleri için ilk olayların sayısı, her bir bileşen için ilk olayların fiili sayısıdır ve bileşik sonlanım noktasındaki olayların sayısına eşit değildir.

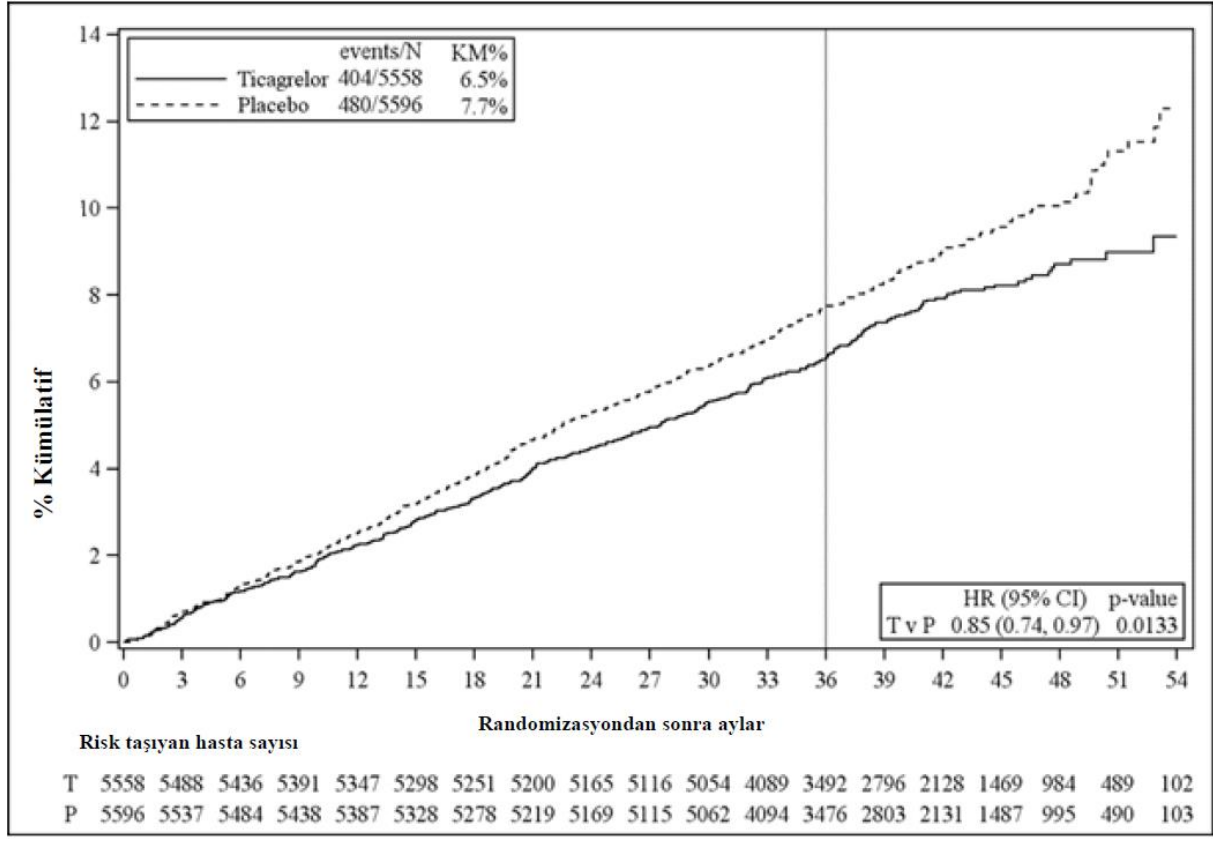
GA = Güven aralığı; KV = Kardiyovasküler; RO = Risk oranı; MI = Miyokard infarktüsü; N = Tedavi grubundaki hasta sayısı; RRR = Bağıl risk düşüşü.

^a p-değerleri nominaldir.

^b Onayı geri çeken hastalarda kamuya açık hayati durum verilerine dayanan ölümleri içerir.

KAH, tip 2 DM ve PKG öyküsü bulunan hastalarda TİGRELO ile tedaviye, hasta üç yıla kadar yüksek aterotrombotik olay riski ve düşük kanama riski altında olduğu sürece devam edilmelidir. Etkililik ve güvenlilik verileri, TİGRELO'nun faydalarının, üç yıllık uzun süreli tedaviden sonra halen risklere ağır basıp basmadığını belirlemek için yetersizdir.

Sekil 3 – PKG öyküsü olan THEMIS hastalarında KV ölüm, MI ve inmenin primer klinik bileşik sonlanım noktasının Kaplan-Meier grafiği ve analizi (tam analiz seti)



Pediyatrik popülasyon

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Tikagrelorun emilimi, medyan t_{maks} değeri ile yaklaşık 1,5 saat olup hızlıdır. Tikagrelorun dolaşımdaki başlıca metaboliti AR-C124910XX'in (aynı zamanda aktif metaboliti) oluşumu yaklaşık 2,5 saat medyan t_{maks} değeri ile hızlıdır. 90 mg tikagrelorun sağlıklı gönüllülere aç karnına oral yolla uygulanmasının ardından C_{maks} değeri 529 ng/mL ve EAA değeri 3451 ng*s/mL'dir. Ana metabolit oranları C_{maks} için 0,28 ve EAA için 0,42'dir. Mİ öyküsü olan hastalarda tikagrelor ve AR-C124910XX'in farmakokinetiği, AKS popülasyondaki ile genel

olarak benzer olmuştur. PEGASUS çalışmasının popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, medyan tikagrelor C_{maks} değeri 391 ng/mL ve tikagrelor 60 mg için kararlı durumda EAA değeri 3801 ng*s/mL'dir. Tikagrelor 90 mg için kararlı durumda C_{maks} 627 ng/mL ve EAA 6255 ng*s/mL'dir.

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

Ezilmiş ve suyla karıştırılmış tikagrelor tabletler, oral olarak ya da bir nazogastrik tüp aracılığıyla mideye uygulandığında, tikagrelorun ve aktif metabolitin EAA ve C_{maks} değerleri göz önünde bulundurulduğunda tam tabletlerle benzer bir biyoyararlanıma sahip oldukları görülmektedir. Ezilmiş ve suyla karıştırılmış tikagrelor tabletlerden başlangıç maruziyeti (dozdan 0,5 ve 1 saat sonra) tam tabletlere kıyasla daha yüksek olmuş, daha sonra (2 ila 48 saat) genellikle benzer bir konsantrasyon profili ortaya çıkmıştır.

Dağılım

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

Biyotransformasyon

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

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

Eliminasyon

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

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

Özel popülasyonlar:

Yaşlı hastalarda

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

Pediyatrik popülasyon

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

Cinsiyet

Erkeklerle kıyasla kadınlarda tikagrelor ve aktif metabolitine daha yüksek maruziyetler gözlenmiştir. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Böbrek yetmezliği

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

Hemodiyaliz uygulanmakta olan terminal evre böbrek hastalığına sahip hastalarda diyaliz uygulanmayan bir günde uygulanan tikagrelor 90 mg'nin EAA ve C_{maks} değerinin normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerdekine kıyasla %38 ve %51 daha yüksek olduğu görülmüştür. Tikagrelorun diyalizle temizlenebilir olmadığını gösterir şekilde, tikagrelor diyalizden hemen önce uygulandığında maruziyette benzer bir artış gözlenmiştir (sırasıyla %49 ve %61). Aktif metabolite maruziyet daha düşük boyutta artış sergilemiştir (EAA %13-14, C_{maks} %17-36). Terminal evre böbrek hastalığı bulunan hastalarda tikagrelorun trombosit agregasyonu inhibisyonu (IPA) etkisinin diyalizden bağımsız olduğu ve normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerdekiyle benzer olduğu görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

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

Irk

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yürütülen çalışmalar, anne vücut ağırlığı artışında hafif azalma ve gecikmiş doğum ile yenidoğan yaşama kapasitesi ve doğum ağırlığında azalma ile üreme toksisitesi göstermiştir. Tikagrelor dişi sıçanlarda düzensiz sıklüslere (genellikle uzamış sıklüsler) neden olmuş; fakat erkek ve dişi sıçanlarda genel fertilitiyi etkilememiştir. Radyoaktif işaretli tikagrelor ile yürütülen farmakokinetik çalışmalar, ana bileşiğin ve metabolitlerinin, sıçanların sütü ile atıldığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Hidroksipropil selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Opadry® 03B240081 Pembe

Hipromelloz/HPMC 2910

Titanyum dioksit

Polietilen glikol/Makrogol

Kırmızı demir oksit

Siyah demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC/PVdC blister ve alüminyum folyo kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir kutu içerisinde 56 adet film kaplı tablet içeren 4 blisterlik ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2022/680

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ