KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİKANTA 90 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tikagrelor	90 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat	12 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte uygulanan MİKANTA, tıbbi gözetimdeki hastalar ve perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass grefti (KABG) ile tedavi edilen hastalar da dahil olmak üzere, akut koroner sendromlu (stabil olmayan anjina, ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü [NSTEMI] veya ST yükselmeli miyokard enfarktüsü [STEMI] olan) hastalarda trombotik olayların (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme) önlenmesinde endikedir.

Daha fazla bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:
MİKANTA tedavisi, tek dozluk 180 mg yükleme dozu (iki tane 90 mg'lık tablet) ile başlatılır ve günde iki kez 90 mg ile devam edilir.

MİKANTA kullanan hastalar ayrıca, spesifik olarak kontrendike olmadıkça, günde bir doz ASA kullanmalıdır. ASA'nın başlangıç dozunu takiben MİKANTA, ASA'nın 75-150 mg'lık idame dozu ile birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan ve kanama riski yüksek olan akut koroner sendrom (AKS) hastalarında 3 ay sonra ASA'nın kesilmesi düşünülebilir. Böyle bir durumda, tikagrelor tek antiplatelet tedavi olarak 9 ay devam ettirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tedavide kesintilerden kaçınılmalıdır. Bir doz MİKANTA almayı unutan hastalar, planlanmış olan zamanda yalnızca bir adet 90 mg tablet (bir sonraki doz) almalıdır.
Akut koroner sendrom (AKS) tanısı konmuş hastalarda ihtiyaç halinde klopidogrelden MİKANTA'ya direkt geçiş yapılabilir (bkz. Bölüm 5.1). Prasugrelden MİKANTA'ya geçiş araştırılmamıştır.

Klinik açıdan tedavinin kesilmesi gerekmediği sürece, en az 12 ay MİKANTA ile tedavi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

AKS hastalarında, MİKANTA'da dahil olmak üzere herhangi bir antitrombositik ile tedavinin erken kesilmesi, hastanın altta yatan hastalığından dolayı kardiyovasküler ölüm veya miyokardenfarktüsü risk artışı ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle, tedavinin erken kesilmesinden kaçınılmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.
MİKANTA gıdalarla birlikte veya ayrı alınabilir.

Tableti bir bütün olarak yutamayan hastalar için, MİKANTA tabletleri ince toz haline gelecek şekilde ezilip yarım bardak suda karıştırılarak hemen içilebilir. Dibinde ilaç kalmadığından emin olmak için, boş bardağı yarım bardak su ile daha çalkalayıp içilmelidir. Karışım ayrıca nazogastrik tüp (CH8 veya daha büyüğü) ile uygulanabilir. Karışımın uygulanmasından sonranazogastrik tüp içerisinde ilaç kalmadığından emin olmak için su ile durulamak önemlidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (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 etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.
Orak hücre hastalığı olan çocuklarda tikagrelorun ilgili kullanımı yoktur (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon
Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya diğer yardımcı maddelere aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.8)
- Aktif patolojik kanama
- İntrakraniyal hemoraji öyküsü (bkz. Bölüm 4.8)
- Ağır derecede karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2)
- Eşzamanlı uygulama tikagrelore maruziyette belirgin bir artışa neden olabileceği için, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn.; ketokonazol, klaritromisin, nefazodon, ritonavir ve atazanavir) ile tikagrelorun birlikte kullanımı (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 hastalıkları, 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 artıran ilaçları (örn.; nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), oral antikoagülanlar ve/veya fibrinolitikler) tikagrelor dozundan sonra 24 saat içinde eşzamanlı kullanan hastalar.

İlaç salınımlı stent ile PKG prosedürü uygulanan AKS hastalarının dahil edildiği iki randomize, kontrollü çalışmada (TICO ve TWILIGHT), 3 ay boyunca tikagrelor ve ASA ile birlikte ikili antiplatelet tedaviden (DAPT) sonra ASA'nın bırakılması ve 9 ay/12 ay (sırasıyla TICO ve TWILIGHT çalışmaları) boyunca tek antiplatet tedavi olarak tikagrelora (SAPT) devam edilmesinin DAPT ile tedaviye devam edilmesine kıyasla majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) için risk artışı gözlenmeksizin kanama riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Kanama riski yüksek olan hastalarda 3 ay sonunda ASA'nın bırakılması ve 9 ay boyunca tek antiplatelet tedavi olarak tikagrelora devam edilmesi kararı, trombotik olay riskine karşı kanama riski göz önünde bulundurularak klinik olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

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 süresini kısaltmadığından, desmopressinin klinik kanama olaylarının tedavisinde etkili olması beklenmez (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
Hastalar herhangi bir cerrahi girişim öncesinde ve herhangi bir yeni tıbbi ürün kullanmadan önce, hekimlerini ve diş hekimlerini tikagrelor aldıkları ile ilgili bilgilendirmeleri konusunda eğitilmelidirler.

Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı geçiren PLATO çalışmasındaki hastalarda, ameliyattan 1 gün önce kesilen tikagrelor, klopidogrel ile karşılaştırıldığında, daha fazlakanama olmuş fakat ameliyattan 2 gün veya daha öncesinde tedavi kesildiğinde majör kanamaoranları klopidogrel ile benzer bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.8). Eğer hasta elektif cerrahi müdahale geçirecekse ve antitrombositik 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 çalışmasına daha önce iskemik inme geçirmiş Mİ öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle, veri yokluğu nedeniyle bu hastalarda bir yılı aşan tedavi 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 sinus sendromu, 2. veya 3. derece AV blok veya bradikardiye bağlı senkop gözlenen pacemaker olmayan hastalar) tikagrelorun etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği ana çalışmalardan hariç tutulmuştur. Bu sebeple, bu hastalardaki sınırlı klinik deneyimden dolayı, tedbirli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Ayrıca 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 eşzamanlı uygulamasının ardından (örn.; %96 beta blokörler, %33 kalsiyum kanal blokörleri diltiazem ve verapamil ve %4 digoksin) klinik açıdan önemli advers reaksiyon kanıtı gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5).

PLATO'daki Holter alt-çalışması sırasında AKS'nin akut fazı süresince klopidogrele kıyasla tikagrelor ile daha fazla hastada ≥3 saniyelik ventriküler duraklamalar ortaya çıkmıştır. AKS'nin akut fazı sırasında, tikagrelor ile Holter tarafından saptanan ventriküler duraklamalardaki artış genel popülasyona kıyasla kronik kalp yetmezliği (KKY) bulunan hastalarda daha fazla olmuş, ancak bu durum tikagrelor ile birinci ayda ya da klopidogrel ile karşılaştırıldığında gözlenmemiştir. Bu hasta popülasyonunda bu dengesizlik ile ilişkili advers klinik sonuçlar saptanmamıştır (senkop ya da pacemaker uygulaması dahil) (bkz. Bölüm 5.1).

Özellikle kardiyak iskemi ve kalp hızını azaltan veya kardiyak iletimi etkileyen ilaçların potansiyel karıştırıcı olduğu, tikagrelor alan AKS'li hastalarda, pazarlama sonrasında bradiaritmik olaylar ve AV blokları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastanın klinik durumu ve birlikte kullandığı ilaçlar potansiyel karıştırıcı nedenler olarak tedaviyi ayarlamadan önce değerlendirilmelidir.

Dispne

Dispne, tikagrelor ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Şiddeti genellikle hafiften ortaya değişmiş ve sıklıkla tedavinin bırakılmasını gerektirmeden düzelmiştir. Astım/ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) bulunan hastalarda tikagrelor ile dispne olayının meydana gelmesindeki mutlak risk artmış olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Tikagrelor, astım ve/veya KOAH öyküsü bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Mekanizma henüz aydınlatılmamıştır. Eğer bir hasta yeni, uzayan ya da kötüleşen bir dispne bildirirse bu durum ayrıntılı olarak incelenmeli ve tolere edilemezse tikagrelor tedavisi kesilmelidir. Daha fazla bilgi için Bölüm 4.8'e bakınız.

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

Kreatinin yükselmeleri
Tikagrelor ile tedavi sırasında kreatinin düzeyleri yükselebilir. Mekanizma henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Böbrek fonksiyonları rutin tıbbi uygulamalara göre kontrol edilmelidir.

AKS hastalarında böbrek fonksiyonlarının, tikagrelor ile tedaviye başlandıktan bir ay sonra da kontrol edilmesi, ≥ 75 yaş hastalarda, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve bir anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ile eşzamanlı tedavi alan hastalarda özellikle dikkatli olunması 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 önlem olarak ürik asit nefropatisi olan hastalarda tikagrelor kullanımı önerilmemektedir.

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 eşzamanlı tedavi hakkında bilgi sağlanması gereklidir.

HIT gelişen hastalarda, tikagrelor ile tedaviye devam edilmesinin yarar-risk değerlendirmesi, hem HIT'nin protrombotik durumu, hem de eşzamanlı 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
MİKANTA dahil herhangi bir antitrombositik 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.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tikagrelor öncelikle bir CYP3A4 substratıdır ve zayıf bir CYP3A4 inhibitörüdür. Tikagrelor aynı zamanda bir P-glikoprotein (P-gp) substratı ve zayıf bir P-gp inhibitörüdür ve bu nedenle P-gp substratlarına maruziyeti artırabilir. Tikagrelor meme kanseri rezistans proteini (BCRP) inhibitörüdür.

Tıbbi ve diğer ürünlerin tikagrelor üzerindeki etkisi

CYP3A4 inhibitörleri

- Güçlü *CYP3A4 inhibitörleri* – Ketokonazolün tikagrelor ile birlikte uygulanması tikagrelorun C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla 2.4 kat ve 7.3 kat arttırmış, aktif metabolitin Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla %89 ve %56 azalmıştır. Diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (klaritromisin, nefazadon, ritonavir ve atazanavir) benzer etki göstermesi beklenir ve bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin tikagrelor ile eşzamanlı kullanımları kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
- *Orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri* - Diltiazemin tikagrelor ile birlikte uygulanması tikagrelorun Cmaks değerini %69, EAA değerini 2.7 kat artırmış ve aktif metabolitin Cmaks değerini %38 azaltmış, EAA değerini değiştirmemiştir. Tikagrelorun diltiazem plazma düzeyleri üzerinde etkisi yoktur. Diğer orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin de (örn.; amprenavir, aprepitant, eritromisin ve flukonazol) benzer bir etki göstermesi beklenir vebunlar tikagrelor ile aynı anda uygulanabilir.
- 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.

CYP3A4 indükleyicileri

Rifampisinin tikagrelor ile birlikte uygulanması, tikagrelorun Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla %73 ve %86 azaltmıştır. Aktif metabolitin Cmaks değeri değişmemiş ve EAA değeri %46 azalmıştır. Diğer CYP3A4 indükleyicilerinin (örn.; fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital) tikagrelore maruziyeti azaltması beklenir. 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 eşzamanlı olarak siklosporin (600 mg) uygulanması, tikagrelorun Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla 2.3 ve 2.8 kat artırmıştır. Siklosporin varlığında aktif metabolitin EAA değeri %32 artarken, Cmaks %15 azalmıştır.

Tikagrelorun, güçlü P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri (örn.; verapamil, kinidin) olan ve tikagrelor maruziyetini de artırabilecek diğer etkin maddelerle eşzamanlı kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Eğer bu ilişkiden kaçınılamıyorsa eşzamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Diğerleri

Klinik farmakoloji etkileşim çalışmaları, tikagrelorun heparin, enoksaparin ve ASA veya desmopresin ile birlikte uygulanmasının, tek başına tikagrelor uygulanmasına kıyasla tikagrelor ya da aktif metabolit farmakokinetiği ya da ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonu üzerinde etkisi 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 ve simvastatinin birlikte uygulanması, simvastatin Cmaks değerini %81, EAA değerini %56 artırmıştır ve bazı bireysel 2-3 kat artışlarla birlikte simvastatin asit Cmaks değerini %64 ve EAA değerini %52 artırmıştır. Tikagrelorun günde 40 mg'ı aşan simvastatin dozlarıyla birlikte uygulanması, simvastatinin advers etkilerinin meydana gelmesine neden olabilir ve böyle uygulamalara potansiyel yararlarla karşılaştırma yapılarak karar verilmelidir. Simvastatinin tikagrelor plazma düzeyi üzerinde etkisi yoktur. Tikagrelor lovastatin üzerinde de benzer etki gösterebilir. Tikagrelorun 40 mg'ın üzerindeki simvastatin veya lovastatin dozlarıyla eşzamanlı olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir.
- *Atorvastatin* - Atorvastatin ve tikagrelorun birlikte uygulanması, atorvastatin asit Cmaks değerini %23 ve EAA değerini %36 artırmıştır. Tüm atorvastatin asit metabolitleri için EAA ve Cmaks'ta benzer artışlar gözlenmiştir. Bu artışların klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir.
- CYP3A4 ile metabolize olan diğer statinler üzerinde benzer bir etki çıkması dışlanamaz. PLATO çalışmasında yer alan ve tikagrelor alan hastalar çeşitli statinler kullanmışlar, bu tıbbi ürünleri alan PLATO kohort grubunun %93'ünde statin güvenliliği ile ilişkili bir endişe yaşanmamıştır.

Tikagrelor hafif bir CYP3A4 inhibitörüdür. Tikagrelor ile dar terapötik indekse sahip CYP3A4 substratlarının (örn.; sisaprid ya da ergot alkaloidleri) eşzamanlı uygulaması önerilmez; çünkü tikagrelor bu tıbbi ürünlere maruziyeti artırabilir.

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

Eşzamanlı tikagrelor uygulaması, digoksin C_{maks} değerini %75, 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 sebeple, digoksin gibi dar terapötik indeksli ve P-gp bağımlı ilaçlar tikagrelor ile aynı anda verildiğinde uygun klinik ve/veya laboratuvar takibinin yapılması önerilir.

Tikagrelorun, siklosporin kan düzeyleri üzerinde etkisi olmamıştır. Tikagrelorun diğer P-gp substratları üzerindeki etkileri 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(BCRP substratı)

Tikagrelorun, rosuvastatin konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir; bu durum, rabdomiyoliz dahil miyopati riskinde artışa neden olabilir. Rosuvastatin kullanımının majör kardiyovasküler olayları önlemedeki faydaları ile artan rosuvastatin plazma konsantrasyonlarına bağlı riskler dikkatlice değerlendirilmelidir..

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.

Bradikardi oluşturduğu bilinen tıbbi ürünler
Çoğunlukla asemptomatik olan ventriküler duraklamalar ve bradikardi gözlemleri nedeniyle, tikagrelorun bradikardiyi uyardığı bilinen ilaçlarla eşzamanlı uygulaması 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 uygulamasının ardından klinik açıdan anlamlı advers reaksiyon kanıtı gözlenmemiştir.

Diğer eşlik eden tedavi
Klinik çalışmalarda birlikte uygulama koşulları için gerektiğinde tikagrelor, yaygın olarak ASA, proton pompası inhibitörleri, statinler, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri ile birlikte uzun dönemli olarak uygulanmış, ayrıca heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve intravenöz GpIIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte kısa sürelerle uygulanmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu tıbbi ürünlerle klinikolarak anlamlı advers etkileşimlere dair herhangi bir kanıt gözlenmemiştir.

Tikagrelorun, heparin, enoksaparin ya da desmopressin ile eşzamanlı uygulamasının aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTz), aktif pıhtılaşma zamanı (APZ) ya da faktör Xa miktar testleri üzerinde etkisi olmamıştır. Bununla birlikte, potansiyel farmakodinamik etkileşimler nedeniyle, tikagrelorun hemostazı değiştirdiği bilinen tıbbi ürünlerle eşzamanlı uygulaması 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)
Tikagrelor ile tedavi gören çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, gebe kalmamak için uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Tikagrelorun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Tikagrelor hamilelik sırasında önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik/toksikolojik veriler, tikagrelorun ve aktif metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilememektedir. 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 dişi veya erkek fertilitesi üzerinde etkisi yoktur (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 39,000'in üzerinde hastayı içeren iki büyük faz 3 sonuç çalışmasında (PLATO ve PEGASUS) 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 tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın(≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000), 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: Anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları[c]

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[m]

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Göz hemorajisi[e]

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Vertigo
Yaygın olmayan: Kulak hemorajisi

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Bradiaritmi, AV bloklama[c]

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 bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kasta kanamalar[i]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: İdrar yolunda kanama[j]

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Üreme sistemi kanamaları[k]

Araştırmalar
Yaygın: Kan kreatinin düzeyinde artış[d]

Yaralanma ve zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar
Yaygın: Post-prosedürel hemoraji, travmatik kanamalar[l]

[a] örn.; mesane kanseri, gastrik kanser, kolon kanseri nedeniyle kanama.
[b] örn.; morarmaya, 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 hematom, travmatik hemoraji.
[m] örn.; spontan, prosedürle ilgili veya travmatik intrakranial hemoraji.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Kanama
PLATO çalışmasındaki kanama bulguları
PLATO çalışmasındaki kanama oranlarının genel sonucu Tablo 1'de gösterilmiştir.

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 kategorilerinin tanımları:
Majör Ölümcül/Yaşamı Tehdit Edici Kanama: Hemoglobinde >50 g/L azalma ya da ≥4 ünite eritrosit transfüzyonu ile klinik olarak belirgin; veya ölümcül; veya intrakraniyal; veya kardiyak tamponad ile intraperikardiyal; veya pressörler ya da cerrahi gerektiren şiddetli hipotansiyon veya hipovolemik şok.
Majör Diğer: Hemoglobinde 30-50 g/L azalma ya da 2-3 ünite eritrosit transfüzyonu ile klinik olarak belirgin; veya anlamlı derecede engelleyici.
Minör Kanama: Kanamanın durdurulması ya da tedavisi için tıbbi müdahale gerektiren.

TIMI Majör Kanama: Hemoglobinde >50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin veya intrakraniyal hemoraji.
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 klopidogrelde PLATO majör ölümcül/yaşamı tehdit edici kanama, PLATO toplam majör kanama, TIMI majör kanama veya TIMI minör kanama (Tablo 1) oranları farklı değildir. Ancak toplam PLATO majör + minör kanama, klopidogrelle kıyaslandığında tikagrelorda daha yüksektir. PLATO'da 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 koşullar, eşzamanlı tedavi ve daha önceki bir inme ya da geçici iskemik atağı içeren tıbbi öykü faktörlerin hiçbiri genel ya da prosedür-dışı PLATO majör kanamayı öngörememiştir. Bu nedenle herhangi bir kanama alt grubu için özel bir risk grubu belirlenmemiştir.

KABG ilişkili kanama:
PLATO'da, koroner arter bypass graft (KABG) operasyonu geçiren 1584 hastanın (kohortun %12'si) %42'sinde tedavi grupları arasında fark olmaksızın PLATO majör ölümcül/yaşamı tehdit edici kanama meydana gelmiştir. Ölümcül KABG kanaması her bir tedavi grubunda 6 kişide görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

KABG ile ilişkili olmayan kanama ve prosedürel ilişkili olmayan kanama:
Tikagrelor ve klopidogrel, KABG Dışı PLATO majör ölümcül/yaşamı tehdit edici kanama açısından farklı bulunmamıştır; ama PLATO toplam majör, TIMI majör ve TIMI majör + minör kanama, tikagrelor ile daha sık görülmüştür. Benzer şekilde, prosedür ile ilgili kanamaların tümü çıkarıldığında, tikagrelor kullanımında meydana gelen kanama sayısının klopidogreldekinden daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 1). Prosedürel olmayan kanama nedeniyle tedavinin kesildiği durumlar, tikagrelorda (%2.9) klopidogrele (%1.2; $p<0.001$) kıyasla daha sık görülmüştür.

İntrakraniyal kanama:
İntrakraniyal prosedür-dışı kanamalar, klopidogrele (n=14 kanama, % 0.2) kıyasla, tikagrelor ile (26 hastada n=27 kanama, %0.3) daha fazla bulunmuş, tikagrelor ile 11 kanama ve klopidogrel ile 1 kanama ölümcül olmuştur. Genel ölümcül kanamalar arasında fark olmamıştır.

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**	**Tehlike oranı (%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	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
İntrakraniyal Kanama (İK)	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
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	<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 (2.40, 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 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 hemoglobinde >50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin VEYA ≥ 4 ünite eritrosit transfüzyonu.

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

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

PEGASUS çalışmasında, TIMI Majör kanamanın günde iki defa uygulanan tikagrelor 60 mg için tek başına ASA için olandan daha yüksek olduğu görülmüştür. Tek başına ASA tedavisiyle karşılaştırıldığında ölümcül kanama için kanama riskinde artış görülmemiş ve sadece intrakraniyal hemorajilerde küçük bir artış gözlenmiştir. Tikagrelor 60 mg için 11 (%0.3), tek başına ASA tedavisi içinse 12 (%0.3) olmak üzere, az sayıda ölümcül kanama olayı ortaya çıkmıştır. 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 burun kanaması, morarma 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, kilo, 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.

Dispne
Tikagrelor ile tedavi edilen hastalarda bir tür nefessizlik hissi olan dispne bildirilmiştir. PLATO çalışmasında dispne advers olayları (AO'lar) (dispne, dinlenme sırasında dispne, efor dispnesi, paroksimal nokturnal dispne ve nokturnal dispne), kombine edildiğinde, tikagrelor alan hastaların %13.8'inde, klopidogrel alan hastaların %7.8'inde rapor edilmiştir. Tikagrelor alan hastaların %2.2'sinde ve klopidogrel alan hastaların %0.6'sında araştırıcılar dispnenin PLATO çalışmasındaki tedaviyle nedensel olarak bağlantılı olduğunu düşünmüştür ve yalnızca birkaçı ciddi olarak değerlendirilmiştir (%0.14 tikagrelor; %0.02 klopidogrel) (Bkz. Bölüm 4.4). Bildirilen dispne semptomlarının çoğu hafif ila orta şiddette olmuş ve çoğu, tedaviye başlanmasından sonraki erken dönemle tek bir epizot olarak bildirilmiştir.

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 %0.00) yaşama riski artabilir. Mutlak terimler açısından risk, genel PLATO popülasyonundan daha yüksek olabilir. Tikagrelor, astım ve/veya KOAH öyküsü bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Epizotların yaklaşık %30'u 7 gün içinde düzelmiştir. PLATO çalışmasına başlangıçta konjestif kalp yetmezliği, KOAH ya da astımı olan hastalar dahil edilmiştir; bu hastalar ve yaşlıların

dispne bildirme olasılıkları daha fazla olmuştur. Tikagrelor için hastaların %0.9'u dispne nedeniyle çalışmayı bırakırken, klopidogrel alanlarda bu oran % 0.1 olmuştur. Tikagrelor ile ortaya çıkan daha yüksek dispne insidansı, yeni ya da kötüleşen kalp ya da akciğer hastalığı ile ilişkili değildir (Bkz. Bölüm 4.4). Tikagrelor akciğer fonksiyonu testlerini etkilememektedir.

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.

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 etkiler arasında dispne ve ventriküler bradikardiler mevcuttur (bkz. Bölüm 4.8).

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

Henüz tikagrelorun etkilerini tersine çevirecek bilinen bir antidot yoktur ve tikagrelorun diyalizle temizlenebilir değildir (bkz. Bölüm 5.2). Doz aşımı tedavisinde yerel standart tıbbi tedbirler alınmalıdır. Aşırı tikagrelor dozunda, beklenen etki platelet inhibisyonuna bağlı olarak kanama riski süresinin uzamasıdır. Platelet 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: Kan ve kan oluşturan organlar, antitrombotik ajanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri (Heparin hariç)

ATC kodu: B01AC24

Etki mekanizması

MİKANTA, oral, doğrudan etkili, selektif ve geri dönüşümlü olarak bağlanan bir P2Y12 reseptör antagonisti olan ve ADP-aracılı P2Y12'ye bağımlı trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eden, siklopentiltriazolopirimidin (SPTP) kimyasal sınıfının bir üyesi olan tikagrelor içermektedir. Tikagrelor ADP'nin reseptöre bağlanmasını engellemez ancak P2Y12 reseptörüne bağlandığı zaman ADP-uyarılı sinyal iletimini engeller. Trombositler aterosklerotik hastalığın trombotik komplikasyonlarının başlaması ve/veya gelişmesine katıldıkları için, trombosit fonksiyonu inhibisyonunun ölüm, MI veya inme gibi KV olay riskini azalttıkları gösterilmiştir.

Tikagrelor, aynı zamanda dengeleyici nükleozid taşıyıcısı-1 (ENT-1)'i inhibe ederek lokal endojen adenozin düzeylerini de arttırır.

Tikagrelorun, sağlıklı kişilerde ve AKS hastalarında aşağıdaki adenozin-uyarılı etkileri arttırdığı belgelenmiştir: vazodilatasyon (sağlıklı gönüllüler ve AKS hastalarında koroner kan akışı artışlarıyla ölçülür; baş ağrısı), trombosit fonksiyonu inhibisyonu (*in vitro* olarak insanda tam kanda) ve dispne. Bununla birlikte, gözlemlenen adenozin artışları ve klinik sonuçlar (örn.;morbidite-mortalite) arasındaki bağlantı açıkça ortaya konmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Etkinin başlaması
ASA tedavisi görmekte olan stabil koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda, tikagrelor, 0.5 saatte 180 mg yükleme dozundan sonra yaklaşık %41'lik ortalama trombosit agregasyon inhibisyonu (TAİ) değeri ile hızlı farmakolojik etki başlangıcı göstermiştir; %89'luk maksimum TAİ etkisi dozdan 2-4 saat sonra ortaya çıkmış ve 2-8 saat arasında sürmüştür. Dozdan 2 saat sonra hastaların %90'ında nihai kapsamlı TAİ > %70'dir.

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

Geçiş verileri
Klopidogrel 75 mg'dan günde iki kez tikagrelor 90 mg'a geçiş, %26.4 mutlak TAİ artışı ile sonuçlanır ve tikagrelordan klopidogrele geçiş %24.5 mutlak TAİ azalması ile sonuçlanır. Hastalar antitrombositik etkide herhangi bir kesinti olmaksızın klopidogrelden tikagrelore 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

PLATO çalışması (Akut Koroner Sendromlar)

PLATO çalışması, stabil olmayan anjina (UA), ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) veya ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) semptomlarının başlangıçlarının 24 saati içinde bulunan ve öncelikle tıbbi olarak veya perkutan koroner girişim (PKG) veya KABG ile tedavi edilen 18624 hastayı kapsamaktadır.

Klinik etkililik

Günde bir defa ASA uygulanan arka plan tedavisinde, günde iki defa 90 mg tikagrelorun KV ölüm, Mİ veya inmeden oluşan kompozit sonlanım noktasını önleme açısından günde bir defa 75 mg klopidogrelden üstün olduğu görülmüş olup, farka KV ölüm ve Mİ neden olmuştur. Hastalara 300 mg klopidogrel yükleme dozu (PKG uygulanacaksa 600 mg da verilebilir) veya 180 mg tikagrelor verilmiştir.

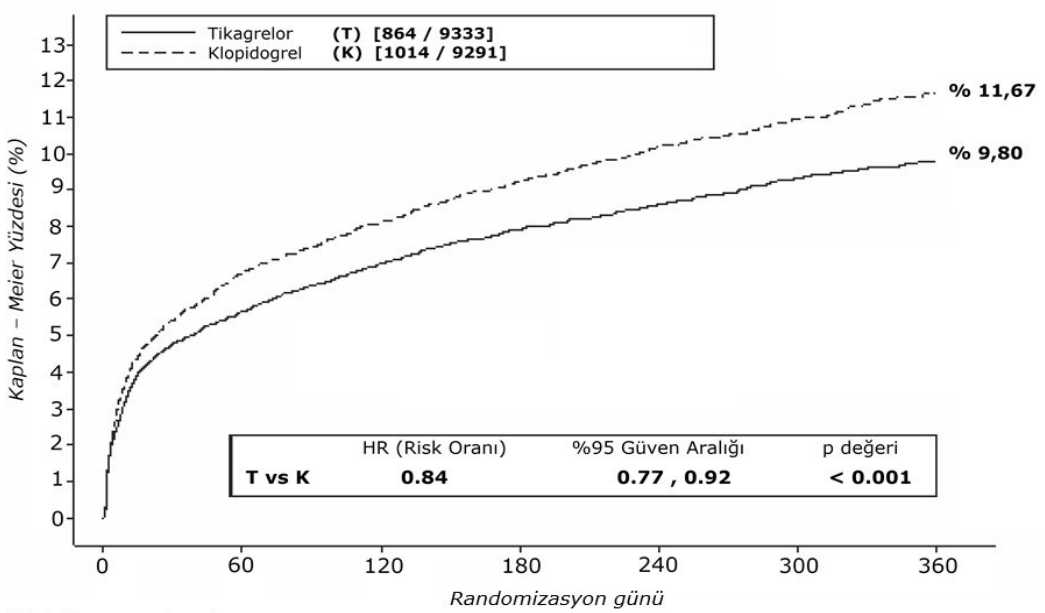
Bu sonuç erken dönemde ortaya çıkmış (30 günde mutlak risk azalması [MRA] %0.6 ve nispi risk azalması [NRA] %12), 12 aylık dönem süresince istikrarlı bir tedavi etkisi söz konusu olmuş, %16'lık NRA ile senede %1.9'lık MRA sağlanmıştır. Bu sonuçlar, hastaların 12 ay süreyle günde iki kez tikagrelor 90 mg ile tedavi edilmesinin uygun olduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2). 54 AKS hastasının klopidogrel yerine tikagrelor ile tedavi edilmesi, 1 aterotrombotik vakayı önleyecek; 91 hastanın tedavi edilmesi ise 1 KV ölümü önleyecektir (Bkz. Şekil 1 ve Tablo 3).

Tikagrelorun klopidogrele kıyasla tedavi etkisi; kilo, cinsiyet, diyabet tıbbi öyküsü, geçici iskemik atak veya hemorajik olmayan inme veya revaskülarizasyon; heparinler, GpIIb/IIIa inhibitörleri ve proton pompası inhibitörleri içeren eşzamanlı tedaviler (Bkz. Bölüm 4.5); nihai indeks olgu tanısı (STEMI, NSTEMI veya UA) ve randomizasyonda hedeflenen tedavi yolağı (invazif veya tıbbi) dahil olmak üzere pek çok alt grup arasında tutarlıdır.

Birincil sonlanım noktasına ait tehlike oranının (TO) Kuzey Amerika'da klopidogreli desteklediği; ancak dünyanın geri kalanında tikagreloru desteklediği düşük düzeyde anlamlı bir tedavi etkileşimi gözlenmiş olup, bu etkileşimin incelenen genel popülasyonun yaklaşık %10'unu temsil ettiği görülmüştür (etkileşim p-değeri = 0.045). Araştırmaya yönelik analizler, ASA dozunun artmasıyla birlikte tikagrelor ile etkililiğinin azaldığı gözlendiği için ASA dozuyla olası bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Tikagrelor ile birlikte verilecek olan kronik günlük ASA dozları 75 – 150 mg olmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Şekil 1'de bileşik etkililik sonlanım noktasında herhangi bir olayın tahmini ilk görülme riski gösterilmektedir.

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



Risk taşıyan hasta sayısı

T	**9333**	**8628**	**8460**	**8219**	**6743**	**5161**	**4147**
K	**9291**	**8521**	**8362**	**8124**	**6650**	**5090**	**4074**

Tikagrelor, klopidogrel ile kıyaslandığında hem UA/NSTEMI hem de STEMI popülasyonunda birincil bileşik sonlanım noktasının ortaya çıkmasını azaltır (Tablo 3). Dolayısıyla, medikal tedavi gören hastalar ve perkutan koroner girişim (PKG) ya da koroner bypass grefti (KABG) ile tedavi edilen hastalar dahil olmak üzere AKS hastalarında (stabil olmayan anjina, ST yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü [NSTEMI] ve ST yükselmeli Miyokart İnfarktüsü [STEMI]) düşük doz ASA ile birlikte günde iki kez TİKAGRELOR 90 mg kullanılabilir.

Tablo 3– 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) ya da inme	9.3	10.9	1.9	16 (8, 23)	0.0003
İnvazif müdahale	8.5	10.0	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 mortalite, Mİ (sessiz Mİ hariç) ya da inme	9.7	11.5	2.1	16 (8, 23)	0.0001
KV ölüm, toplam Mİ, inme, CRİ, RI, GİA ya da diğer ATO[c]	13.8	15.7	2.1	12 (5, 19)	0.0006
Tüm nedenlere bağlı mortalite	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-Tehlike oranı) x %100. Negatif NRA nispi risk artışını göstermektedir.
[b]Sessiz Mİ hariç.
[c]CRİ = Ciddi reküren iskemi; RI = 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 tanımlanmış hiyerarşi testine göre resmi olarak ve istatistiksel açıdan anlamlıdır.

PLATO genetik alt çalışması
PLATO çalışmasında 10285 hastanın CYP2C19 ve ABCB1 genotiplerinin belirlenmesi, genotip gruplarının PLATO sonuçlarıyla ilişkilerini ortaya koymuştur. Tikagrelorun klopidogrele göre majör KV olayları azaltmadaki üstünlüğü, hastanın CYP2C19 ya da ABCB1 genotipinden anlamlı oranda etkilenmemiştir. Genel PLATO çalışmasına benzer şekilde, toplam PLATO majör kanama, CYP2C19 ya da ABCB1 genotipinden bağımsız olarak tikagrelor ve klopidogrel arasında farklılık göstermemiştir. KABG olmayan PLATO majör kanama, bir ya da daha fazla

CYP2C19 fonksiyon kaybı alleli olan hastalarda klopidogrel ile karşılaştırıldığında tikagrelor ile artış göstermiştir; fakat fonksiyon kaybı alleli olmayan hastalarda klopidogrele benzerdir.

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, TO 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 primer değişken, ≥ 3 saniyelik ventriküler duraklamaların ortaya çıkmasıdır. Akut fazda klopidogrele (%3.5) göre tikagrelor (%6.0) ile daha fazla hastada ventriküler duraksamalar olmuştur, 1 ay sonra bu oranlar sırasıyla %2.2 ve %1.6'dır (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 karşı %5.4; klopidogrel hastalarında, KKY öyküsü olmayanlarda %3.6'ya karşı %4.0). Bu dengesizlik bir ayda ortaya çıkmamıştır: KKY öyküsü olan ve olmayan tikagrelor hastaları için sırasıyla %2.0'a karşı % 2.1 ve klopidogrel ile % 3.8'e karşı %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)

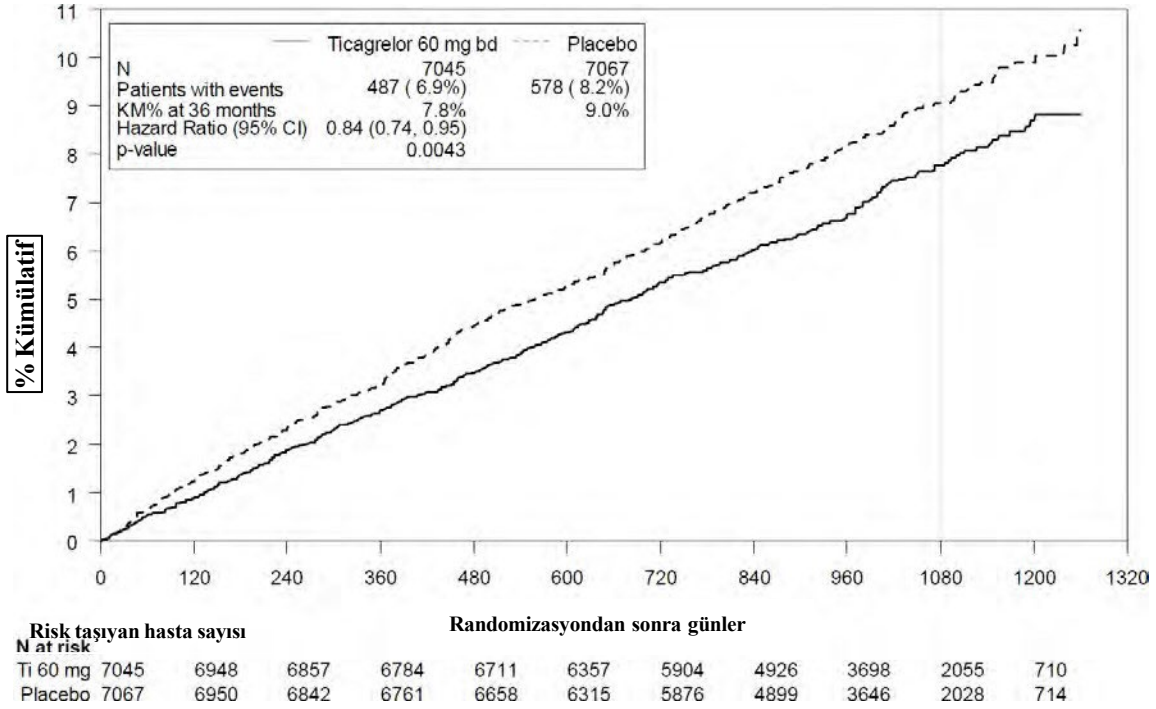
PEGASUS TIMI-54 çalışması, Mİ öyküsü ve aterotromboz açısından ek risk faktörleri olan hastalarda tek başına ASA tedavisi ile karşılaştırıldığında düşük doz ASA (75-150 mg) ile kombinasyon halinde 2 doz şeklinde (ya günde iki kez 90 mg ya da günde iki kez 60 mg) verilen tikagrelor ile aterotrombotik 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, çoklu damar KAH bulgusu veya son evre olmayan kronik böbrek fonksiyon bozukluğu.

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 4 – Birincil ve İkincil Etkililik Sonlanım Noktalarının Analizi (PEGASUS)

	Günde iki kez tikagrelor 60 mg + ASA N=7045			**Tek başına ASA N=7067**		***p*-değeri**
Özellikler	**Olay görülen hastalar**	**%KM**	**TO (%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	0.0043 (s)
KV ölüm	174 (%2.5)	%2.9	0.83 (0.68, 1.01)	210 (%3.0)	%3.4	0.0676
Mİ	285 (%4.0)	%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 (%3.0)	%3.4	-
Tüm nedenlere bağlı mortalite	289 (%4.1)	%4.7	0.89 (0.76, 1.04)	326 (%4.6)	%5.2	-

Tehlike oranı 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; TO=Tehlike oranı; KM=Kaplan-Meier; Mİ=Miyokard infarktüsü.

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'ın etkililik profili benzer olmasına rağmen, daha düşük dozun kanama ve dispne riski ile ilişkili olarak daha iyi güvenlilik profiline ve tolerabiliteye sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, ASA ile birlikte yalnızca günde iki kez uygulanan tikagrelor 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 tikagrelore ait etkililik ve güvenlilik 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 güvenlilik
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).

<u>Pediyatrik popülasyon</u>
Randomize, çift kör, paralel gruplu bir Faz III çalışmasında (HESTIA 3), orak hücre hastalığı olan 193 pediyatrik hasta (2 ila 18 yaş altı), vücut ağırlığına bağlı olarak günde iki kez 15 mg ila 45 mg dozlarında plasebo veya tikagrelor alacak şekilde randomize edilmiştir. Tikagrelor, kararlı durumda doz öncesi %35 ve dozdan 2 saat sonra %56 medyan trombosit inhibisyonu ile sonuçlanmıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, tikagrelorun vazo-okluzif krizlerin oranı üzerinde faydalı bir tedavi edici etkisi olmamıştır.

Avrupa İlaç Ajansı, akut koroner sendromlar (AKS) ve miyokard enfarktüsü (Mİ) öyküsüne sahip pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde MİKANTA 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, ortalama t_{maks} değeri 1,5 saat olup hızlıdır. Tikagrelorun dolaşımdaki başlıca metaboliti AR-C124910XX'in (aynı zamanda aktif metaboliti) oluşumu yaklaşık 2.5 saat ortalama t_{maks} değeri ile hızlıdır. 90 mg tikagrelorun sağlıklı gönüllülerde açlık koşulları altında oral olarak 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 biyoyararlanımının %36 olması tahmin edilmektedir. Yüksek yağlı beslenmenin tikagrelorun C_{maks} değerinde ve aktif metabolitin EAA değerinde herhangi bir etkisi yoktur, fakat tikagrelorun EAA değerinde %21'lik artışa ve aktif metabolitin C_{maks} değerinde %22'lik azalmaya neden olmuştur. Bu küçük değişikliklerin minimal klinik öneme sahip olduğu değerlendirilmektedir, bu sebeple tikagrelor yemeklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir. Tikagrelor ve aktif metabolit, P-gp substratlarıdır.

Ezilmiş ve suyla karıştırılmış tikagrelor tabletler, oral olarak ya da bir nazogastrik tüp aracılığıyla mideye uygulandığında, tikagrelor ve aktif metabolitin EAA ve C_{maks} değerleri açısından, tam tabletlerle benzer bir biyoyararlanıma sahiptir. 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 (> %99.0).

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 $P2Y_{12}$ ADP-reseptörüne *in vitro* bağlanması değerlendirildiğinde etkili olduğu da bulunmuştur. Aktif metabolite sistemik maruziyet, tikagrelor için elde edilenin yaklaşık %30-40'ıdır.

Eliminasyon
Tikagrelor eliminasyonunun primer yolu hepatik metabolizmadır. Radyoizotopla işaretli tikagrelor uygulandığında, radyoaktivitenin ortalama geri eldesi yaklaşık olarak %84'tür (feçeste %57.8, idrarda %26.5). Tikagrelor ve aktif metabolitinin idrarda geri eldesi dozun %1'inden azdır. Aktif metabolit için primer eliminasyon yolu ağırlıklı olarak safra ile atılımdır. Ortalama $t_{1/2}$ tikagrelor için yaklaşık 7 saat ve aktif metabolit için 8. 5 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum
Tikagrelor doğrusal farmakokinetik gösterir ve tikagrelore ve aktif metabolite (AR-C124910XX) maruziyet 1260 mg'a kadar yaklaşık olarak dozla orantılıdır.

Özel popülasyonlar:

Geriyatrik popülasyon
Popülasyon farmakokinetik analizi ile yaşlı (≥ 75 yaş) AKS hastalarında, daha genç hastalara oranla tikagrelor ve aktif metabolitine daha yüksek maruziyetler (C_{maks} ve EAA için yaklaşık %25) gözlenmiştir. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon
Orak hücre hastalığı olan çocuklarla ilgili sınırlı veri mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

HESTIA 3 çalışmasında, 2 ila 18 yaşından küçük, ≥ 12 ila ≤ 24 kg, >24 ila ≤ 48 kg ve >48 kg olan hastalara, pediyatrik dağılabilir 15 mg tabletler olarak sırasıyla günde iki kez 15, 30 ve 45 mg dozlarında tikagrelor verilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi ışığında, kararlı durumda ortalama EAA 1095 ng*sa/mL ile 1458 ng*sa/mL arasında ve ortalama C_{maks} 143 ng/mL ile 206 ng/mL arasında değişmiştir.

Cinsiyet
Erkekler ile kıyaslandığında kadınlarda tikagrelor ve aktif metabolite daha yüksek maruziyet gözlenmiştir. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Böbrek yetmezliği
Normal böbrek fonksiyonlu gönüllülerle kıyaslandığında şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dak) olan hastalarda tikagrelora 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 karaciğer yetmezliği olan hastalarda tikagrelor için C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %12 ve %23 daha yüksektir; bununla birlikte tikagrelorun TAİ etkisi iki grup arasında benzerdir. Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan

hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Tikagrelor, ağır derecede karaciğer yetmezliği olanhastalarda 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 %39daha yüksektir. Beyaz ırktan hastalarla kıyaslandığında tikagrelorun biyoyararlanımı siyah ırktan hastalarda %18 daha düşüktür. Klinik farmakoloji çalışmalarında, beyaz ırkla kıyaslandığında Japon hastalarda tikagrelore maruziyet (C_{maks} ve EAA) yaklaşık %40 (vücut ağırlığı için ayarlandıktan sonra %20) daha yüksektir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksik potansiyel klasik çalışmaları baz alındığında, tikagrelor ve majör metaboliti için klinik öncesi verileri insanlar için advers olaylar açısından kabul edilemez bir risk göstermemiştir.

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

Dişi sıçanlarda, yüksek dozdaki tikagrelor rahim tümörleri (adenokarsinomlar) ve hepatik adenomlar için artmış insidans göstermiştir. Rahim tümörlerinin mekanizması olasılıkla sıçanlarda tümörlere neden olabilen hormon dengesizliğidir. Hepatik adenomların mekanizmasıise olasılıkla karaciğerde kemirgenlere özgü enzim indüksiyonuna bağlıdır. Bu nedenlerle, karsinojenisite bulgularının insanlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sıçanlarda, maternal toksik dozda (güvenlilik sınırı 5.1) minör gelişim anomalileri görülmüştür. Tavşanlarda, yüksek dozda dişilerin fetüslerinde, maternal toksisite göstermeksizin (güvenliliksınırı 4.5) hepatik matüritede ve iskelet gelişiminde hafif bir gecikme görülmüştür.

Sıçan ve tavşanlardaki çalışmalar, anne vücut ağırlığı artışında hafif düşüş ve yeni doğan viyabilitesinde ve büyümede gecikme ile doğum ağırlığında azalmayla üreme toksisitesi göstermiştir. Tikagrelor dişi sıçanlarda düzensiz siklüslere (çoğunlukla uzamış siklüsler) neden olmuş ancak erkek ve dişi sıçanlarda genel fertiliteyi etkilememiştir. Radyoaktif işaretli tikagrelor ile yürütülen farmakokinetik çalışmalar, ana bileşenin ve metabolitlerinin sıçanlarınsütü ile atıldığını göstermiştir (Bkz. bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Dibazik kalsiyum fosfat
Hidroksipropil selüloz (E463)
Sodium nişasta glikolat
Magnezyum stearat (E470b)
Saf su
Opadry 03B220102 yellow

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC blister ve Al folyo içerisinde, 56 ve 168 tabletlik kutularda pazarlanmaktadır.

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

Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16-18 Ataşehir/İstanbul
0 216 456 65 70 (Pbx)
0 216 456 65 79 (Faks)
info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2026/460

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

22.11.2026