KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TALDEROL® 60 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Tikagrelor 60 mg

Yardımcı maddeler:
Kroskarmelloz sodyum 12 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Asetil salisilik asit (ASA) ile birlikte uygulanan TALDEROL®,

- Yetişkinlerde; miyokard infarktüsü (MI) 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:
TALDEROL® kullanan hastalar ayrıca, spesifik olarak kontrendike olmadıkça günde bir kez ASA'nın 75-150 mg'lık düşük idame dozunu da kullanmalıdır.

Miyokard infarktüsü (Mİ)
1-3 yıl içinde Mİ öyküsü olan ve bir aterotrombotik olay açısından yüksek riskin söz konusu olduğu hastalarda uzatılmış tedavi gerektiğinde günde iki kez TALDEROL® 60 mg doz önerilir (bkz. Bölüm 5.1). Aterotrombotik olay açısından yüksek riske sahip akut koroner sendrom (AKS) hastalarında TALDEROL® 90 mg veya başka adenozin difosfat (ADP) reseptör inhibitörü ile ilk bir yıllık tedaviden sonra tedaviye ara vermeden devam tedavisi olarak başlanabilir. Tedaviye ayrıca MI 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 TALDEROL® dozu, diğer antitrombositik 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 TALDEROL® 60 mg'dır. TALDEROL® için yükleme dozu gerekli değildir.

Hastalar, önceki antitrombosit tedavilerine bakılmaksızın tedaviye günde iki kez TALDEROL® 60 mg ile başlayabilir.

KAH ile birlikte tip 2 DM'si olan hastalarda TALDEROL® 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 TALDEROL®'ün 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 TALDEROL® tedavisine geçirmek isteyen hekimler, ilk TALDEROL® dozunu diğer P2Y12 reseptör antagonistin son dozundan 24 saat sonra uygulamalıdır.

Unutulan doz
Tedavide kesintilerden de kaçınılmalıdır. TALDEROL®'ün bir dozunu almayı unutan hastalar, planlanmış olan zamanda yalnızca bir adet tablet olan bir sonraki dozu almalıdır.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.
TALDEROL® 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.

Orak hücre hastalığı olan çocuklarda tikagrelorun ilgili kullanımı yoktur (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Tikagrelore 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, 4.4 ve 5.2).
- Eş zamanlı uygulama tikagrelore 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 TALDEROL® 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 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 antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), oral antikoagülanlar ve/veya fibrinolitikler) tikagrelor dozundan sonra 24 saat içinde eş zamanlı kullanan hastalar.

Trombosit transfüzyonu sağlıklı gönüllülerde tikagrelorun antitrombotik etkisini tersine çevirmez ve kanaması bulunan hastalarda klinik yarar sağlaması mümkün değildir. Tikagrelorun desmopressin ile eş zamanlı 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 diş hekimlerini bilgilendirmeleri konusunda tavsiye verilmelidir.

Koroner arter bypass greft (KABG) operasyonu geçiren PLATO hastalarında, ameliyattan önceki birinci gün içinde ilaç kullanımı durdurulduğunda tikagrelor ile, klopidogrelden 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 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 (≥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 tikagrelor tedavisi önerilmemektedir. KAH, tip 2 DM ve önceki iskemik inme hastalarında da tikagrelor tedavisi önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği
Tikagrelor kullanımı ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tikagrelor ile deneyim sınırlı olduğundan bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 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 kulanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

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

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 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. (bkz. Bölüm 4.8)
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 başlandıktan bir ay sonra, ≥75 yaş hastalara, orta/şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ve bir anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ile eş zamanlı 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 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 eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

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. 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 (eğri altındaki alan) 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 atazanavir) 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
Rifampisinin 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) tikagrelore maruziyeti azaltması beklenmektedir. Tikagrelorun güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulanması, tikagrelor maruziyetini ve etkililiğini azaltabilir; bu nedenle tikagrelor ile eş zamanlı 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-gp inhibitörleri ve orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (örn.; verapamil, kinidin) olan ve tikagrelor maruziyetini de artırabilecek diğer etkin maddelerle eş zamanlı kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Eğer bu tür bir birliktelikten kaçınılamıyorsa, eş zamanlı 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 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 $P2Y_{12}$ 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 eş zamanlı uygulandığı hastalarda tikagrelorun etkililiğinde azalma olması potansiyeline işaret etmiştir. Morfinin durdurulamayacağı ve hızlı $P2Y_{12}$ inhibisyonunun gerekli görüldüğü AKS'li hastalarda parenteral bir $P2Y_{12}$ 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 eş zamanlı 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 zayıf bir CYP3A4 inhibitörüdür. Tikagrelor ile dar terapötik indekse sahip CYP3A4 substratlarının (ör; sisaprid veya ergot alkaloidleri) birlikte uygulanması önerilmez; çünkü tikagrelor bu tıbbi ürünlere maruziyeti arttırabilir.

P-glikoprotein (P-gp) substratları (digoksin, siklosporin dahil)
Eş zamanlı tikagrelor uygulaması digoksinin C_{maks} değerini %75 ve EAA değerini %28 artırmıştır. Tikagrelor ile eş zamanlı 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 eş zamanlı 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 (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 arttırmış; 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 eş zamanlı 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 blokerler, %33 kalsiyum kanal blokerleri diltiazem ve verapamil ve %4 digoksin) eş zamanlı uygulanmasının ardından klinik açıdan anlamlı advers reaksiyon kanıtı gözlenmemiştir.

Diğer eşlik eden tedavi
Klinik çalışmalarda tikagrelor yaygın olarak, uzun vadede eş zamanlı hastalıklar için gerekli oldukça ASA, proton pompası inhibitörleri, statinler, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (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 gözlendiğine dair bulgu yoktur.

Tikagrelorun heparin, enoksaparin veya desmopressin ile eş zamanlı uygulanmasının aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), aktif pıhtılaşma zamanı (APZ) veya faktör Xa 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 vakalar bildirilmiştir. Tikagrelor ile SSRI'lar uygulanırken kanama riski artabileceği için dikkatli olunması önerilmektedir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler
Detaylı bilgi için bkz. Bölüm 5.2.

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 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 mevcut farmakodinamik/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 (≥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 içeren hipersensivite[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 içi hemoraji[e]

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Vertigo
Yaygın olmayan: Kulak içi hemoraji

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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas içi kanama[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 kreatin düzeyinde 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 hematom, 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 presör ajan veya ameliyat gerektiren şiddetli hipotansiyon veya hipovolemik şokun eşlik ettiği.
Majör Diğer: Hgb'de 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: Hgb'de >50 g/L azalma veya intrakraniyal hemoraji ile klinik olarak belirgin.
TIMI Minör kanama: Hgb'de 30-50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin.
*Tek açıklayıcı değişken olarak tedavi grubu ile Cox orantısal risk 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, vücut ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, eş zamanlı hastalıklar, eşlik eden tedavi ve önceki inme veya geçici iskemik atak dahil tıbbi öykü parametrelerinden hiçbiri genel ya da prosedürel olmayan PLATO Majör kanamayı öngörememiştir. Dolayısıyla, herhangi bir kanama alt grubu için belirli bir grubun risk altında olduğu teşhis edilmemiştir.

KABG ilişkili kanama:
PLATO çalışmasında, KABG ameliyatı 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 tedavi grubunda 6 kişide meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

KABG ile ilişkili olmayan kanama ve prosedürel ilişkili olmayan kanama:
Tikagrelor ve klopidogrel KABG 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, klopidogrele 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	0,3130
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	<0,0001
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 Hgb'de ≥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 hemoraji.
Diğer TIMI Majör: Ölümcül olmayan İK dışı TIMI Majör kanama.
TIMI Minör: Hgb'de 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 Hgb'de >50 g/L azalma ile klinik olarak belirgin VEYA ≥ 4 ünite eritrosit transfüzyonu.
PLATO Majör Diğer: Anlamlı derecede kısıtlayıcı VEYA Hgb'de 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 SOC'daki 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, eş zamanlı hastalıklar, eş zamanlı 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 tikagrelor	**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,	<,0001
TIMI Majör ya da Minör	%3,4	%1,7	2,23 (1,70,	<,0001
TIMI Majör ya da Minör veya Tıbbi	%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,	<,0001
Ölümcül/Yaşamı tehdit edici	%2,5	%1,3	2,10 (1,54,	<,0001
Diğer PLATO Majör	%1,5	%0,6	2,53 (1,64,	<,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.
KABG 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 tikagrelor 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 tikagrelor için 17) ve intrakraniyal kanamalar (tek başına ASA için 46'ya karşı tikagrelor için 70) ile karakterize edilmiştir. Tikagrelor 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 tikagrelor için daha yüksektir (Tablo 3). ASA ile kombinasyon halinde tikagrelor 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 tikagrelor 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. Tikagrelor ile bildirilen intrakraniyal hemoraji vakalarından 23'ü travmatik ve 10'u spontandır. Bu nedenle, tikagrelor 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 tikagrelor ile daha yaygındır (sırasıyla %1,3 ve %4,7). Epistaksis ve artan ekimoz eğilimi, tikagrelor tedavisinin kesilmesi ile sonuçlanan en yaygın kanama olaylarıdır.

Hasta Alt Popülasyonlarında Kanama: Tikagrelorün 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 (dispne, istirahat halinde dispne, efora bağlı dispne, paroksismal 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, tikagrelore 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, KOAH veya astım hastalığı temelinde dispneik 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 tikagrelor kullanan hastalarda hiperürisemi insidansı daha yüksek ancak gut insidansı benzerdir. Hiperürisemi ya da gutlu artrit öyküsü olan hastalarda tikagrelor uygulaması sırasında dikkatli olunması gerekmektedir. Tedbir amaçlı olarak, ürik asit nefropatisi olan hastalarda tikagrelor 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. Tekli artan doz çalışmasında gastrointestinal toksisitenin, 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: Kan ve kan oluşturan organlar, antitrombotik ajanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri (Heparin hariç)
ATC kodu: B01AC24

Etki mekanizması
Tikagrelor, oral, direk etkili, P2Y12 reseptörünü selektif ve geri dönüşümlü olarak bağlanarak antagonize eden ve ADP-aracılı P2Y12'ye bağımlı trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu engelleyen, siklopentiltriazolopirimidin (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, MI veya inme gibi KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir.

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

Tikagrelorun sağlıklı gönüllülerde ve AKS hastalarında adenozin kaynaklı aşağıdaki etkileri güçlendirdiği belirlenmiştir: Vazodilatasyon (sağlıklı gönüllülerde ve AKS hastalarında koroner kan akışı artışları ile ölçülür; baş ağrısı), trombosit fonksiyonun inhibisyonu (*in vitro* koşullarda insan tam kanında) ve dispne. Bununla birlikte, adenozinde gözlenen artışlar ve klinik sonuçlar (örn.; morbidite-mortalite) arasındaki ilişki 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 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 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
Tikagreloun etkililiği ve güvenliliği için klinik bulgular üç 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 verilen 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 MI (NSTEMI) veya ST yükselmeli MI (STEMI) semptomları başladıktan sonraki 24 saat içerisinde gelen ve ilk tedavisi medikal veya PKG 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, MI veya inmeden oluşan bileşik sonlanım noktasını önlemede günde bir kez 75 mg klopidogrele göre üstünlük göstermiş, oluşan farka ise KV ölüm ve MI sebebiyet vermiştir. Hastalar 300 mg klopidogrel yükleme dozu (PKG varsa 600 mg olması mümkündür) veya 180 mg tikagrelor dozu almıştır.

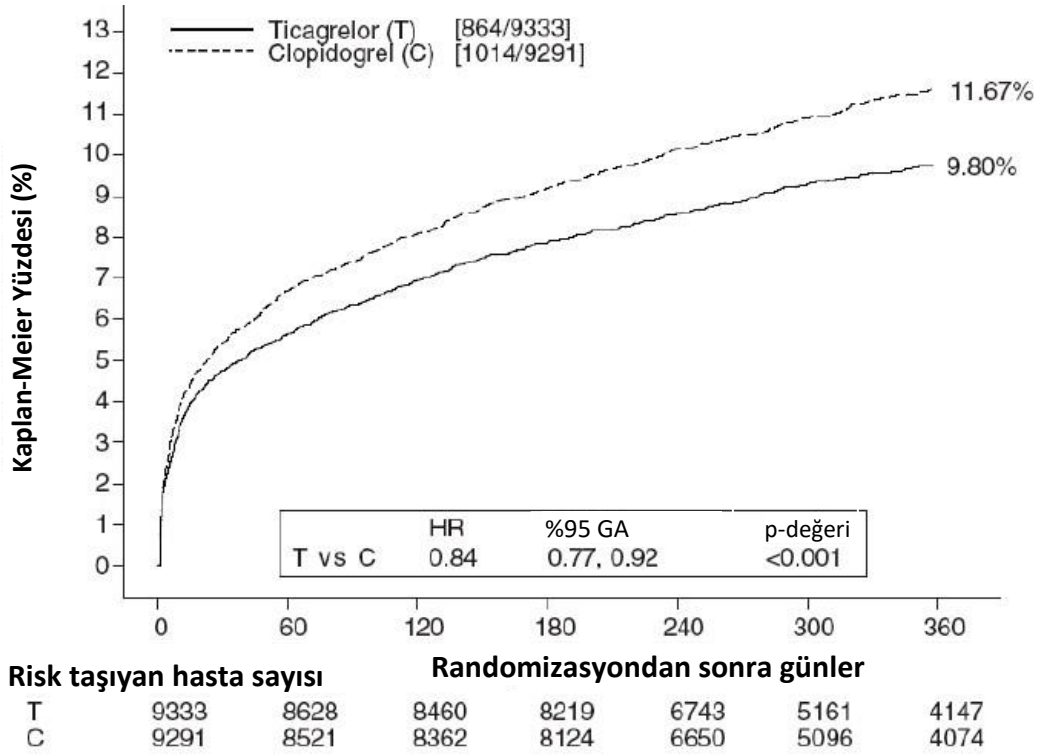
Bu sonuç erken dönemde ortaya çıkmış (30 günde mutlak risk azalması [ARR] %0,6 ve rölatif risk azalması [RRR] %12), 12 aylık dönemin tamamında sabit bir tedavi etkisi söz konusu olmuş, %16'lık RRR ile yıl başına %1,9 ARR verimini sağlamıştır. Bu bulgu, hastaların 12 ay süreyle günde iki kez tikagrelor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

Tikagrelorun, klopidogrele üstün olan tedavi edici etkisi vücut ağırlığı; cinsiyet; DM, geçici iskemik atak veya hemorajik olmayan inme veya revaskülarizasyon dahil tıbbi öykü; heparinler, GpIIb/IIIa inhibitörleri ve proton pompa inhibitörlerini içeren eş zamanlı tedaviler (bkz. Bölüm 4.5); final indeks olay tanısı (STEMI, NSTEMI veya UA); ve randomizasyonda hedeflenen tedavi yolağı (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 risk oranı (RO), 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 4.4).

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

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



Tikagrelor hem UA/NSTEMI hem de STEMI popülasyonunda (Tablo 4) klopidogrel ile karşılaştırıldığında birincil bileşik sonlanım noktasının oluşma oranını azaltmıştır. Dolayısıyla, medikal tedavi gören hastalar ve PKG ya da KABG ile tedavi edilen hastalar dahil olmak üzere AKS hastalarında (UA, NSTMI, STEMI) düşük doz ASA ile birlikte günde iki kez tikagrelor 90 mg kullanılabilir.

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

	Günde iki kez tikagrelor 90 mg (% olay yaşayan hasta yüzdesi) N=9333	Günde bir kez klopidogrel 75 mg (% olay yaşayan hasta yüzdesi) N=9291	MRA[a] (%/yr)	NRA[a] (%) (%95 GA)	*p*-değeri
KV ölüm, MI (sessiz MI 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
MI (sessiz MI hariç)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5,25)	0,0045
	Günde iki kez tikagrelor 90 mg (% olay yaşayan hasta yüzdesi) N=9333	Günde bir kez klopidogrel 75 mg (% olay yaşayan hasta yüzdesi) N=9291	MRA[a] (%/yr)	NRA[a] (%) (%95 GA)	*p*-değeri
İnme	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52,9)	0,2249
Tüm nedenlere bağlı ölüm, MI (sessiz MI hariç) veya inme	9,7	11,5	2,1	16 (8,23)	0,0001
KV ölüm, toplam MI, inme, CRİ, Rİ, TIA 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 MI hariç.

[c]CRİ=ciddi reküren iskemi; Rİ=reküren iskemi; TIA=geçici iskemik atak; ATO=arteriyel trombotik olay. Toplam MI, sessiz MI'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 klopidogrele 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. KABG 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, MI, 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 %1,6 ve %2,2 olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). AKS'nin akut fazında ventriküler duraklamalardaki artış, KKY öyküsü olan tikagrelor hastalarında daha belirgin olmuştur (%9,2'ye karşın KKY öyküsü olmayan hastalarda %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'e 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 (Miyokard İnfarktüsü Öyküsü)

PEGASUS TIMI-54 çalışması, MI 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.

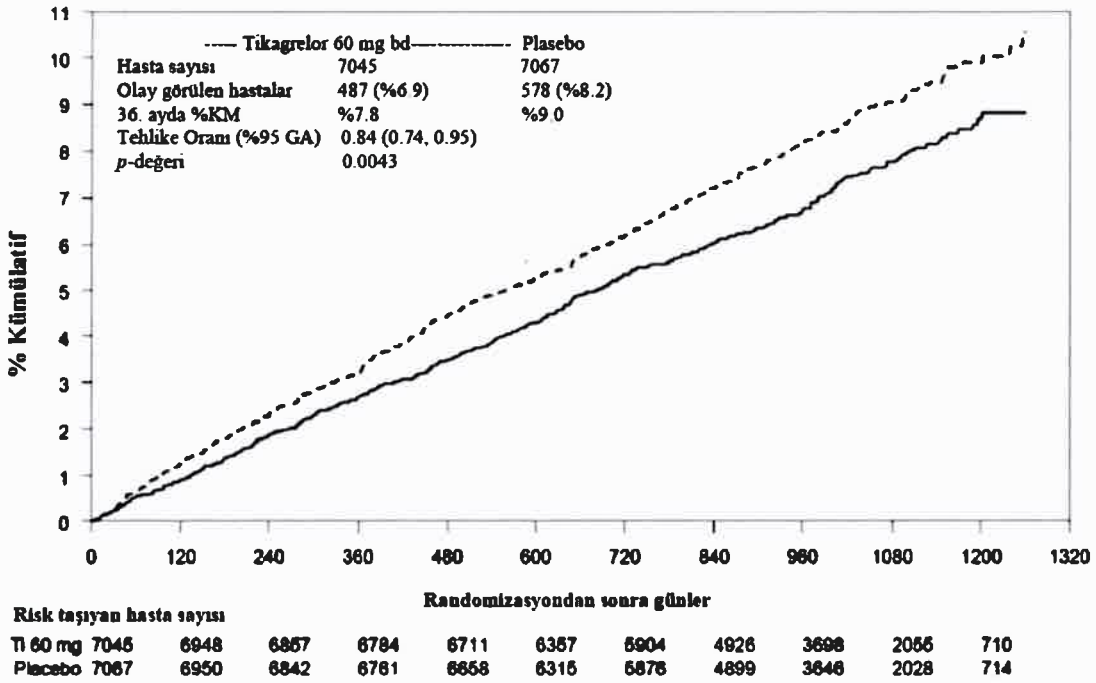
50 yaş veya üzeri, MI öyküsü (randomizasyondan 1 ila 3 yıl önce) ve aşağıdaki aterotromboz risk faktörlerinden en azından birine sahip hastalar çalışmaya katılım açısından uygun bulunmuştur: ≥65 yaş, ilaç tedavisi gerektiren DM, önceden geçirilmiş ikinci bir MI, çok damarda KAH bulgusu veya son evre 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, MI 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**		***p*-değeri**
Özellikler	**Olay görülen hastalar**	**%KM**	**Risk Oranı (RO) (%95 GA)**	**Olay görülen hastalar**	**%KM**	
Birincil sonlanım noktası						
KV ölüm/MI/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
MI	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 orantısal risk modelinden hareketle tek başına ASA tedavisine karşın tikagrelor için ayrı ayrı hesaplanır.
36 ayda hesaplanan Kaplan-Meier yüzdesi.
Not: KV ölüm, MI 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; MI=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, MI ve inme) tek başına ASA'dan üstün olup, tikagrelor 60 mg için %16 NRA ve %1,27 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 MI öyküsü olan ve aterotrombotik olay gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastalarda aterotrombotik olayların (KV ölüm, MI ve inme) önlenmesi için önerilmektedir.

Tek başına ASA'ya göre günde iki kez tikagrelor 60 mg KV ölüm, MI ve inme birincil bileşik sonlanım noktasını anlamlı olarak azaltır. Bileşenlerin her biri birincil bileşik sonlanım noktasında azalmaya katkıda bulunmuştur (KV ölüm %17 NRA, MI %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 tikagrelora ait etkililik ve güvenlilik verileri sınırlıdır.

MI'den sonra 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, MI 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 (%23 - %31 aralığında) ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmuş, >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 tikagrelor 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 KABG (%29) öyküsü olan veya koroner revaskülarizasyon öyküsü bulunmayan ve KAH olarak tanımlanan, ancak en az 1 koroner arterde ≥ %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 tikagrelor tedavisi almak için herhangi bir kontrendikasyonun bulunması halinde hastalar çalışmaya katılmak için uygun bulunmamıştır.

THEMIS çalışması, tikagrelore 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 tikagrelore maruz bırakılmıştır. 48 ayda, 1175 (%12,3) hasta tikagrelore 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 tikagrelor 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. Tikagrelor, primer bileşik sonlanım noktasının bir parçası olarak

değerlendirilmeyen ikincil sonlanım noktalarından tüm nedenlere bağlı ölümde (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 tikagrelorün fayda-risk profili, tikagrelor 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 tikagrelor tedavisi, aterotrombotik olayların önlenmesiyle sonuçlanmıştır (bileşik sonlanım noktası: KV ölüm, MI ve inme) (bkz. Tablo 6). Tikagrelor 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)

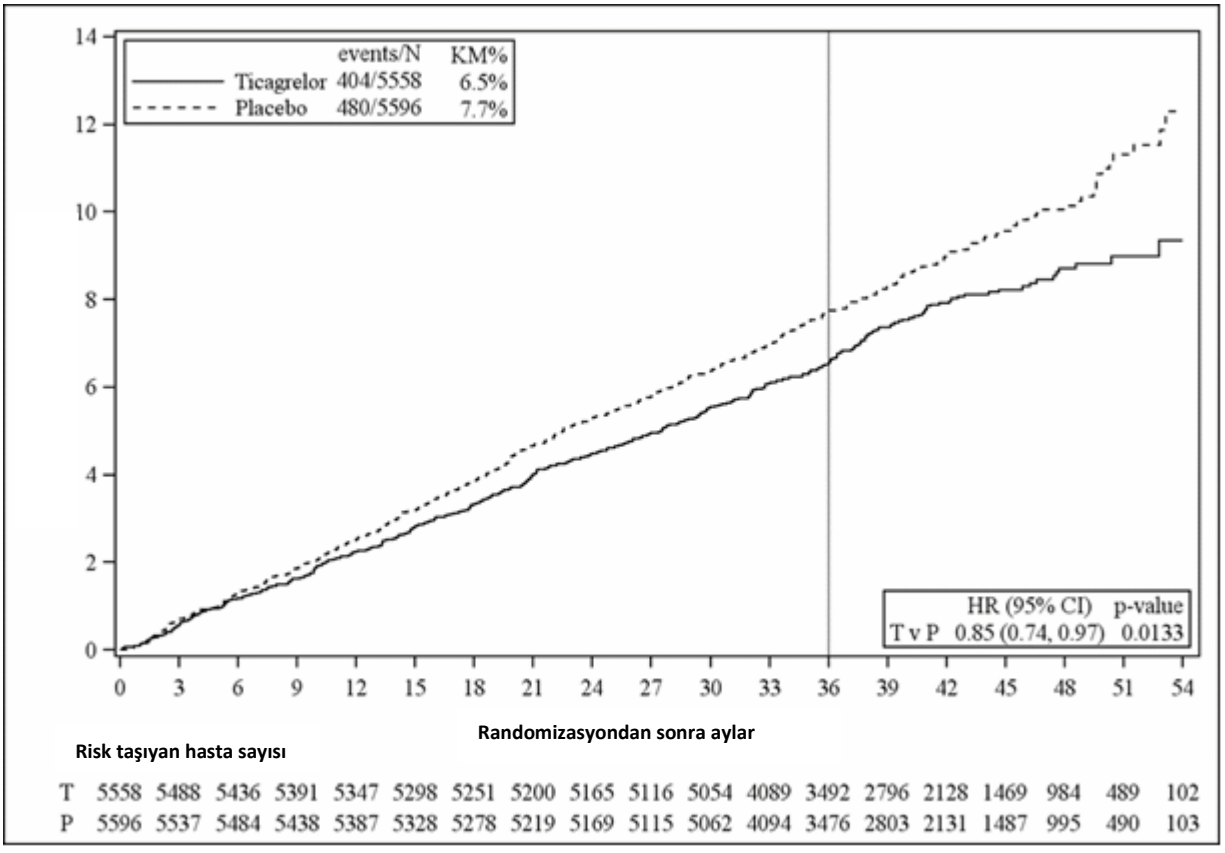
	Günde iki kez tikagrelor + ASA N=5558	**Tek başına ASA N=5596**	**%RRR**	**Risk Oranı (RO) (%95 GA)**	***p*-değeri[a]**
Özellik	**Olayların görüldüğü hastalar**	**Olayların görüldüğü hastalar**			
Primer sonlanım noktası					
Bileşik KV Ölüm/MI/İnme	404 (%7,3)	480 (%8,6)	%15	0,85 (0,74, 0,97)	0,0133
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 tikagrelor + 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 tikagrelor ile tedaviye, hasta üç yıla kadar yüksek aterotrombotik olay riski ve düşük kanama riski altında olduğu sürece devam edilmelidir. Etkililik ve güvenlilik verileri, tikagrelorün faydalarının, üç yıllık uzun süreli tedaviden sonra halen risklere ağır basıp basmadığını belirlemek için yetersizdir.

Şekil 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
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 (MI) 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. MI 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 düşüşe 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 $P2Y_{12}$ 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 tikagrelora ve aktif metabolite (AR-C124910XX) maruziyet 1260 mg'a kadar yaklaşık olarak dozla orantılıdır.

Özel popülasyonlar:

Geriyatrik popülasyon
Popülasyon farmakokinetik analizine göre yaşlı (≥75 yaş) AKS hastalarında daha genç hastalara kıyasla tikagrelora (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
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
Erkeklere kıyasla kadınlarda tikagrelora 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) tikagrelora maruziyet yaklaşık %20 daha düşüktür ve aktif metabolite maruziyet yaklaşık %17 daha yüksektir.

Hemodiyaliz uygulanmakta olan terminal evre böbrek yetmezliğine 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 yetmezliği 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 TAİ 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 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 tikagrelore 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 çalışmalara 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, karsinojenisite 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 siklüslere (genellikle uzamış siklüsler) neden olmuş; fakat erkek ve dişi sıçanlarda genel fertiliteyi 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 (E421)
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
Mikrokristalin selüloz pH 101
Hidroksipropil selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silika hidrat 244

Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Polietilen glikol 400
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

25^{O}C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

56 film kaplı tablet içeren, şeffaf PVC/PE/PVDC/Alu blister, kullanma talimatı ile birlikte karton kutu içinde 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

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı Boruçiçeği Sok. No:16
34382, Şişli / İstanbul
Tel: (0212) 220 64 00
Faks: (0212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI

2022/431

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2022
Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

…/…/…