

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ticagrelor Medreg 60 mg potahované tablety
Ticagrelor Medreg 90 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ticagrelor Medreg 60 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg tikagreloru.

Ticagrelor Medreg 90 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Ticagrelor Medreg 60 mg:
Světle růžové až růžové kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým „C12“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Rozměry: 8,1 mm ± 0,2 mm.

Ticagrelor Medreg 90 mg:
Světle žluté až žluté kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým „C11“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Rozměry: 9,1 mm ± 0,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ticagrelor Medreg podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s

- akutním koronárním syndromem (AKS) nebo
- infarktem myokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikem vývoje aterotrombotických příhod (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti užívající přípravek Ticagrelor Medreg mají též užívat nízkou udržovací dávku ASA 75-150 mg denně, pokud není specificky kontraindikována.

Akutní koronární syndromy

Léčba přípravkem Ticagrelor Medreg se zahajuje podáním jedné nasycovací dávky 180 mg (dvě tablety po 90 mg) a dále se pokračuje dávkou 90 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Ticagrelor Medreg 90 mg dvakrát denně se doporučuje u pacientů s AKS po dobu 12 měsíců, pokud není klinicky indikováno přerušení léčby (viz bod 5.1).

Vysazení ASA lze zvážit po 3 měsících u pacientů s AKS, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) a mají zvýšené riziko krvácení. V takovém případě má léčba tikagrelorom jako jediná antiagregační léčba pokračovat po dobu 9 měsíců (viz bod 4.4).

Infarkt myokardu v anamnéze

U pacientů s anamnézou IM trvající alespoň jeden rok a vysokým rizikem aterosklerotických příhod se doporučuje podávat přípravek Ticagrelor Medreg 60 mg dvakrát denně, pokud se požaduje dlouhodobá léčba (viz bod 5.1). Léčbu lze zahájit bez přerušení jako pokračování po úvodní roční léčbě přípravkem Ticagrelor Medreg 90 mg nebo jiné léčby inhibitory receptoru pro adenosin difosfát (ADP) u pacientů s AKS a vysokým rizikem aterosklerotických příhod. Léčbu lze též zahájit až dva roky od ataky IM nebo v průběhu jednoho roku od ukončení předchozí léčby inhibitory ADP receptoru. Existují pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru při dlouhodobé léčbě delší než 3 roky.

Pokud je třeba změna medikace, první dávka přípravku Ticagrelor Medreg se má podat 24 hodin po poslední dávce jiného antiagregačního léčivého přípravku.

Vynechaná dávka

Je třeba se vyvarovat přerušení léčby. Pokud pacient zapomene na dávku přípravku Ticagrelor Medreg, užije pouze jednu tabletu (další dávku) v pravidelném čase.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Tikagrelor nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a použití u těchto pacientů je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou dostupné pouze omezené informace. Nedoporučuje se upravovat dávku, ale tikagrelor se má užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tikagreloru u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Použití tikagreloru u dětí se srpkovitou anémií není relevantní (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Ticagrelor Medreg lze podat s jídlem i bez jídla.

U pacientů, kteří nemohou tabletu(y) spolknout celou(é), lze tablety rozdrtit na jemný prášek a smísit s polovinou sklenice vody a ihned vypít. Sklenici je třeba vypláchnout další polovinou sklenice vody a obsah vypít. Směs lze podat též přes nazogastrickou sondu (CH8 nebo větší). Po podání směsi je důležité nazogastrickou sondu propláchnout vodou (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.8).
- Patologické aktivní krvácení.
- Anamnéza intrakraniálního krvácení (viz bod 4.8).
- Těžká porucha funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
- Souběžné podávání tikagreloru se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, klarithromycinem, nefazodonem, ritonavirem a atazanavirem), neboť souběžné podávání může vést k podstatnému zvýšení expozice tikagreloru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Použití tikagreloru u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení se má zvážit s ohledem na prospěch z pohledu prevence aterosklerotických příhod (viz body 4.8 a 5.1). Pokud je klinicky indikováno, tikagrelor se má podávat opatrně u následujících skupin pacientů:

- Pacienti se sklonem ke krvácení (např. v důsledku nedávného traumatu, nedávného chirurgického výkonu, poruchy koagulace, aktivního nebo nedávné gastrointestinálního krvácení) nebo u nichž je zvýšené riziko traumatu. Použití tikagreloru je kontraindikováno u pacientů s aktivním patologickým krvácením, u pacientů s anamnézou intrakraniálního krvácení a pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).
- Pacienti se souběžně podávanými léčivými přípravky které mohou zvyšovat riziko krvácení (např. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), perorální antikoagulantia a/nebo fibrinolytika) v průběhu 24 hodin od podání tikagreloru.

Ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích (TICO a TWILIGHT) u pacientů s AKS, kteří podstoupili PCI výkon se stentem uvolňujícím léčivo bylo prokázáno, že přerušení léčby ASA po 3 měsících duální antiagregační léčby tikagrelorem a ASA (DAPT) a pokračování v léčbě tikagrelorem jako jedinou antiagregační léčbou (SAPT) po dobu 9 resp. 12 měsíců, snižuje riziko krvácení bez pozorovaného zvýšení rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) ve srovnání s pokračující léčbou DAPT. Rozhodnutí o ukončení léčby ASA po 3 měsících a pokračování v léčbě tikagrelorem jako jedinou antiagregační léčbou po dobu 9 měsíců u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení má být založeno na klinickém úsudku, který zvažuje riziko krvácení oproti riziku trombotických příhod (viz bod 4.2).

Transfuze trombocytů nevedla u zdravých dobrovolníků k reverzi antiagregačního účinku tikagreloru a klinický přínos u pacientů s krvácením je nepravděpodobný. Souběžné podání tikagreloru a desmopresinu nesnižuje dobu krvácení, a tak je nepravděpodobné, že by byl desmopresin účinný v klinické léčbě krvácivých příhod (viz bod 4.5).

Antifibrinolytická léčba (kyselina aminokapronová nebo kyselina tranexamová) a/nebo léčba rekombinantním faktorem VIIa mohou zvyšovat hemostázu. V léčbě tikagrelorem lze pokračovat, pokud byl zjištěn důvod krvácení a krvácení je pod kontrolou.

Chirurgická léčba

Pacienti mají být poučeni, že mají informovat lékaře a zubní lékaře, že užívají tikagrelor, před jakoukoliv plánovanou operací a předtím, než začnou užívat jakýkoliv nový léčivý přípravek.

U pacientů, kteří podstoupili koronární arteriální bypass (CABG) ve studii PLATO, měl tikagrelor vyšší počet krvácení než klopidogrel, pokud byla léčba přerušena v průběhu 1 dne před chirurgickým zákrokem, ale podobnou frekvenci závažných krvácení jako klopidogrel, když byla léčba přerušena 2 nebo více dnů před chirurgickým zákrokem (viz bod 4.8). Pokud je u pacienta plánována operace a není žádoucí antiagregační účinek, je třeba tikagrelor vysadit 5 dnů před operací (viz bod 5.1).

Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody

Pacienti s AKS a anamnézou ischemické cévní mozkové příhody mohou být léčeni tikagrelorem po dobu až 12 měsíců (studie PLATO).

Pacienti s anamnézou IM a předchozí anamnézou ischemické cévní mozkové příhody nebyli zařazeni do studie PEGASUS. Protože nejsou dostupné údaje, nedoporučuje se pokračovat u těchto pacientů v léčbě po jednom roce.

Porucha funkce jater

Tikagrelor je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3). Zkušenosti s tikagrelorem u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou pouze omezené, a proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s rizikem bradykardie

Holterovo monitorování EKG prokázalo zvýšenou frekvenci převážně asymptomatických komorových pauz během léčby tikagrelorom ve srovnání s klopido-grelem. Pacienti se zvýšeným rizikem bradykardie (např. pacienti bez kardiostimulátoru se „*sick sinus syndromem*“, AV blokádou 2. a 3. stupně nebo synkopou vyvolanou bradykardií) byli vyloučeni z hlavních studií hodnotících bezpečnost a účinnost tikagreloru. Vzhledem k tomu, že jsou klinické zkušenosti s tikagrelorom u těchto pacientů omezené, doporučuje se opatrnost (viz bod 5.1).

Dále je třeba opatrnosti, pokud je tikagrelor podáván souběžně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii. Nicméně po souběžném podávání s jedním nebo více léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii (tj. 96 % betablokátory, 33 % blokáto-ry kalciového kanálu - diltiazem a verapamil a 4 % digoxin) nebyly ve studii PLATO pozorovány žádné důkazy o klinicky významných nežádoucích účincích (viz bod 4.5).

V průběhu podstudie Holter studie PLATO mělo komorové pauzy ≥ 3 sekundy v akutní fázi AKS více pacientů léčených tikagrelorom než léčených klopido-grelem. Nárůst počtu komorových pauz detekovaných pomocí Holterova monitorování při léčbě tikagrelorom byl v průběhu akutní fáze AKS vyšší u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHF) ve srovnání s celkovou studovanou populací, avšak po jednom měsíci už nebylo pozorováno ani při léčbě tikagrelorom, ani ve srovnání s klopido-grelem. S touto dysbalancí nebyly v této populaci pacientů spojeny žádné nežádoucí klinické konsekvence (včetně synkopy nebo zavedení kardiostimulátoru) (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících tikagrelor hlášeny případy bradyarytmie a AV blokády (viz bod 4.8) a to především u pacientů s AKS, kde mohou být potenciálními zkruslujícími faktory srdeční ischemií a souběžně podávané léčivé přípravky snižující srdeční frekvenci nebo ovlivňující vedení srdečního vzruchu. Před úpravou léčby je třeba zhodnotit klinický stav pacienta a souběžnou medikaci jako možné příčiny.

Dyspnoe

Dyspnoe byla hlášena u pacientů léčených tikagrelorom. Dyspnoe je obvykle mírné až střední intenzity a často ustupuje bez nutnosti přerušit léčbu. Pacienti s astmatem/chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) mohou mít zvýšené absolutní riziko výskytu dyspnoe při užívání tikagreloru. Tikagrelor se má používat opatrně u pacientů s anamnézou astmatu a/nebo CHOPN. Mechanismus nebyl zjištěn. Pokud si pacient stěžuje na nově vzniklou, protra-hovanou nebo zhoršující se dyspnoi, je třeba ji zevrubně vyšetřit a pokud není tolerována, je třeba léčbu tikagrelorom přerušit. Další údaje viz bod 4.8.

Centrální spánková apnoe

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících tikagrelor hlášena centrální spánková apnoe včetně Cheyne-Stokesova dýchání. Pokud je podezření na centrální spánkovou apnoe, je třeba zvážít další klinické vyšetření.

Zvýšení hladin kreatininu

V průběhu léčby tikagrelorom se mohou zvyšovat hladiny kreatininu. Mechanismus nebyl vysvětlen. Funkce ledvin se má kontrolovat podle obvyklé lékařské praxe. U pacientů s AKS se doporučuje zkontrolovat funkci ledvin též jeden měsíc po zahájení léčby tikagrelorom a se zvláštní pozorností věnovanou pacientům ≥ 75 let, pacientům se středně těžkou/těžkou poruchou funkce ledvin a pacientům souběžně léčeným blokáto-ry angiotenzinových receptorů (ARB).

Zvýšení hladin kyseliny močové

V průběhu léčby tikagrelorom se může objevit hyperurikemie (viz bod 4.8). Je třeba opatrnosti, pokud je tikagrelor podáván pacientům s anamnézou hyperurikemie nebo dnave artritidy. Z preventivních důvodů se nedoporučuje podávat tikagrelor pacientům s nefropatií vyvolanou kyselinou močovou.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Při použití tikagreloru byla velmi vzácně hlášena trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anemií v kombinaci s

neurologickými nálezy, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně život ohrožující stav, který vyžaduje rychlou léčbu včetně plazmaferézy.

Interference s funkčními testy trombocytů používanými k diagnostice heparinem indukované trombocytopenie (HIT)

V testu heparinem indukované aktivace trombocytů (HIPA), který se používá k diagnostice HIT aktivují protilátky proti destičkovému faktoru 4/heparinu v séru pacienta trombocyty zdravého dárce v přítomnosti heparinu. U pacientů, kterým byl podáván tikagrelor, byly hlášeny falešně negativní výsledky testu funkce trombocytů (včetně, nikoli výhradně testu HIPA) používaných k diagnostice HIT. To souvisí s inhibicí receptoru P2Y₁₂ na trombocytech zdravých dárců v testu, způsobenou tikagrelorem přítomným v séru/plazmě pacienta. Pro interpretaci testů funkce trombocytů používaných k diagnostice HIT je nezbytná informace o souběžné léčbě tikagrelorem.

U pacientů, u kterých se vyvinula HIT, se má posoudit poměr přínosů a rizika pokračování léčby tikagrelorem s to s ohledem jak na protrombotický status při HIT, tak na zvýšené riziko krvácení při souběžném podávání antikoagulancií a tikagreloru.

Další

Na základě vztahu pozorovaného ve studii PLATO mezi udržovací dávkou ASA a relativní účinností tikagreloru ve srovnání s klopidoogrem se nedoporučuje souběžně podávat tikagrelor a vysoké udržovací dávky ASA (> 300 mg) (viz bod 5.1).

Předčasné přerušení léčby

Předčasné přerušení jakékoli antiagregační léčby, včetně přípravku Ticagrelor Medreg, může vést v důsledku základního onemocnění ke zvýšení rizika kardiovaskulárního (CV) úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody. Proto je třeba se vyvarovat předčasnému přerušení léčby.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tikagrelor je převážně substrátem pro CYP3A4 a mírným inhibitorem CYP3A4. Tikagrelor je též substrátem pro glykoprotein-P (P-gp) a slabým inhibitorem P-gp a může zvyšovat expozici k substrátům pro P-gp. Tikagrelor je inhibitorem proteinu rezistence u karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Vliv léčivých a jiných přípravků na tikagrelor

Inhibitory CYP3A4

- *Silné inhibitory CYP3A4* – Souběžné podávání ketokonazolu a tikagreloru zvyšovalo C_{max} až 2,4krát a AUC až 7,3krát u tikagreloru. Hodnoty C_{max} byly sníženy o 89 % a hodnoty AUC aktivního metabolitu o 56 %. Jiné silné inhibitory CYP3A4 (klarithromycin, nefazodon, ritonavir a atazanavir) budou mít pravděpodobně stejný vliv, a proto je souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 s tikagrelorem kontraindikováno (viz bod 4.3).
- *Středně silné inhibitory CYP3A4* – Souběžné podávání diltiazemu a tikagreloru zvyšovalo hodnoty C_{max} o 69 % a AUC až 2,7krát u tikagreloru a snižovalo hodnotu C_{max} o 38 % a neměnilo AUC aktivního metabolitu. Nebyl prokázán vliv tikagreloru na plazmatické koncentrace diltiazemu. Lze očekávat, že jiné středně silné inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, erythromycin a flukonazol) mohou mít podobný efekt a mohou být rovněž podávány souběžně s tikagrelorem.
- Při denní konzumaci velkého množství grapefruitové šťávy (3 x 200 ml) bylo pozorováno 2násobné zvýšení expozice tikagreloru. Předpokládá se, že u většiny pacientů není takto velké zvýšení expozice klinicky relevantní.

Induktory CYP3A

Souběžné podávání rifampicinu a tikagreloru snižovalo hodnoty C_{max} o 73 % a AUC tikagreloru o 86 %. Hodnota C_{max} aktivního metabolitu zůstala nezměněna a hodnota AUC se snížila o 46 %. U jiných induktorů CYP3A (např. fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) lze také očekávat snížení expozice tikagreloru. Souběžné podávání tikagreloru a účinných induktorů CYP3A může snižovat expozici a účinnost tikagreloru, a proto se jejich souběžné podávání s tikagrelorem nedoporučuje.

Cyklosporin (inhibitor P-gp a CYP3A)

Souběžné podávání cyklosporinu (600 mg) a tikagreloru zvyšovalo C_{max} 2,3násobně a AUC 2,8násobně u tikagreloru. V přítomnosti cyklosporinu byla AUC aktivního metabolitu zvýšena o 32 % a C_{max} snížena o 15 %.

Nejsou dostupné údaje o souběžném podávání tikagreloru s dalšími léčivými látkami, které jsou také silnými inhibitory P-gp a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, chinidin), které také mohou zvyšovat expozici tikagreloru. Pokud se kombinaci nelze vyhnout, jejich souběžné podávání má být prováděno s opatrností.

Další

Klinicko-farmakologické interakční studie prokázaly, že souběžné podávání tikagreloru s heparinem, enoxaparinem a ASA nebo s desmopressinem nemá vliv na farmakokinetiku tikagreloru ani jeho aktivního metabolitu ani na ADP indukovanou agregaci trombocytů ve srovnání s podáváním samotného tikagreloru. Pokud je to klinicky indikováno, je třeba podávat léčivé přípravky ovlivňující hemostázu v kombinaci s tikagrelorem opatrně.

U pacientů s AKS léčených morfinem (35% snížení expozice tikagreloru) byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorálním inhibitorům P2Y₁₂, včetně tikagreloru a jeho aktivního metabolitu. Tato interakce může souviset se sníženou gastrointestinální motilitou a vztahuje se i na jiné opioidy. Klinický význam není znám, údaje však naznačují možnost snížení účinnosti tikagreloru u pacientů souběžně léčených tikagrelorem a morfinem. U pacientů s AKS, kteří nemohou ukončit léčbu morfinem, a je považována za zásadní rychlá inhibice P2Y₁₂, lze zvážit použití parenterálně podávaného inhibitoru P2Y₁₂.

Vliv tikagreloru na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky metabolizované CYP3A4

- *Simvastatin* – Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu zvyšovalo C_{max} simvastatinu o 81 % a AUC o 56 % a zvyšovalo C_{max} simvastatinové kyseliny o 64 % a AUC o 52 %, přičemž u některých jedinců došlo ke 2-3násobnému zvýšení. Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg denně může vyvolat nežádoucí účinky simvastatinu a má být zváženo z pohledu možného prospěchu. Nebyl prokázán vliv simvastatinu na plazmatické koncentrace tikagreloru. Tikagrelor může mít podobný vliv na lovastatin. Nedoporučuje se souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu nebo lovastatinu v dávkách vyšších než 40 mg.
- *Atorvastatin* – Souběžné podávání atorvastatinu a tikagreloru zvýšilo hodnoty C_{max} atorvastatinové kyseliny o 23 % a AUC o 36 %. Podobný vzestup AUC a C_{max} byl pozorován u všech metabolitů atorvastatinové kyseliny. Tato zvýšení nejsou považována za klinicky významné.
- Nelze vyloučit podobný vliv na jiné statiny metabolizované CYP3A4. Pacienti zařazení do studie PLATO užívající tikagrelor užívali různé statiny, přičemž u 93 % účastníků studie, kteří tyto léčivé přípravky užívaly, nebyly zaznamenány problémy spojené s bezpečností statinů.

Tikagrelor je mírný inhibitor CYP3A4. Souběžné podávání tikagreloru a substrátů pro CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid nebo námelové alkaloidy) se nedoporučuje, neboť tikagrelor může zvyšovat expozici těmto léčivým přípravkům.

Substráty P-gp (včetně digoxinu a cyklosporinu)

Souběžné podávání tikagreloru zvyšuje C_{max} digoxinu o 75 % a AUC o 28 %. Průměrné minimální hodnoty koncentrací digoxinu byly při souběžném podávání tikagreloru zvýšeny o přibližně 30 %,

příčemž u některých pacientů dosahovalo maximálního zvýšení až na dvojnásobek. Hodnoty C_{max} a AUC tikagreloru a jeho aktivního metabolitu se v přítomnosti digoxinu nemění. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivé klinické a/nebo laboratorní monitorování, pokud se souběžně s tikagrelorem podávají léčivé přípravky závislé na P-gp s úzkým terapeutickým indexem, jako je např. digoxin.

Nebyl zjištěn vliv tikagreloru na hladiny cyklosporinu v krvi. Vliv tikagreloru na jiné substráty P-gp nebyl hodnocen.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

Souběžné podávání tikagreloru a tolbutamidu nemělo za následek změnu plazmatických koncentrací obou léčivých přípravků, což předpokládá, že tikagrelor není inhibitorem CYP2C9 a je nepravděpodobné, že by ovlivňoval metabolismus léčivých přípravků zprostředkovaný CYP2C9 jako je warfarin a tolbutamid.

Rosuvastatin (substrát BCRP)

Tikagrelor prokazatelně zvyšoval koncentrace rosuvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy. Je třeba zvážit výhody prevence závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod při užívání rosuvastatinu ve srovnání s riziky spojenými se zvýšenými plazmatickými koncentracemi rosuvastatinu.

Perorální antikoncepce

Souběžné podávání tikagreloru a levonorgestrelu a ethinylestradiolu zvyšovalo expozici ethinylestradiolu o asi 20 %, ale neměnilo farmakokinetiku levonorgestrelu. Nepředpokládá se klinicky významný vliv na účinnost perorální antikoncepce, pokud je levonorgestrel a ethinylestradiol podáván souběžně s tikagrelorem.

Léčivé přípravky vyvolávající bradykardii

Při podávání tikagreloru souběžně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii, se doporučuje opatrnost, vzhledem k pozorovaným obvykle asymptomatickým komorovým pauzám a bradykardií (viz bod 4.4). Ve studii PLATO však při souběžném podávání jednoho nebo více léčivých přípravků vyvolávajících bradykardii (tj. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciového kanálu - diltiazem a verapamil a 4 % digoxin) nebyly pozorovány klinicky významné nežádoucí účinky.

Jiná souběžná léčba

V klinických studiích byl tikagrelor běžně podáván souběžně s ASA, inhibitory protonové pumpy, statiny, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (*angiotensin converting enzyme*, ACE) a blokátory receptoru pro angiotenzin podle potřeby k dlouhodobé léčbě souběžných onemocnění a krátkodobě také heparin, nízkomolekulární heparin a intravenózní inhibitory GpIIb/IIIa (viz bod 5.1). Neprokázalo se, že by docházelo ke klinicky významným nežádoucím interakcím s těmito léčivými přípravky.

Souběžné podávání tikagreloru a heparinu, enoxaparinu nebo desmopresinu nemá vliv na aktivovaný parciální tromboplastinový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), aktivovaný koagulační čas (*activated coagulation time*, ACT) nebo výsledky stanovení faktoru Xa. Vzhledem k potenciálu farmakodynamické interakce je však třeba opatrnosti při souběžném podávání tikagreloru a léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu.

Vzhledem k hlášení kožního krvácení při podávání SSRIs (tj. paroxetin, sertralin a citalopram) se doporučuje opatrnost při souběžném podávání SSRIs a tikagreloru, neboť může dojít ke zvýšení rizika krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby tikagrelorem používat účinnou antikoncepci, aby se předešlo otěhotnění.

Těhotenství

Údaje o podávání tikagreloru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání tikagreloru se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování tikagreloru a jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit podávání nebo se zdržet podání tikagreloru.

Fertilita

Tikagrelor nemá vliv na samčí nebo samičí fertilitu u zvířat (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tikagrelor nemá žádný vliv nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V průběhu léčby tikagrelorem byly hlášeny případy závratě a zmatenosti. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, mají být opatrní, pokud řídí nebo obsluhují stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil tikagreloru byl hodnocen ve dvou velkých klinických studiích fáze 3 zaměřených na klinické výsledky (PLATO a PEGASUS), které zařadily více než 39 000 pacientů (viz bod 5.1).

Ve studii PLATO byl u pacientů na tikagreloru zjištěn vyšší výskyt přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků než u klopidoogrelu (7,4 % vs. 5,4 %). Ve studii PEGASUS byl u pacientů na tikagreloru zjištěn vyšší výskyt přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání s léčbou samotnou ASA (16,1 % pro tikagrelor 60 mg a ASA vs. 8,5 % pro léčbu samotnou ASA). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených tikagrelorem bylo krvácení a dyspnoe (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány ve studiích s tikagrelorem nebo byly hlášeny z peregistračního sledování (Tabulka 1).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle MedDRA systému tříd orgánových systémů (*System organ class*, SOC). V každé SOC jsou nežádoucí účinky uvedeny podle kategorií četnosti. Četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC)

SOC	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			krvácení z nádoru ^a	
Poruchy krve a lymfatického systému	krvácení v důsledku poruchy krve ^b			trombotická trombocytopenická purpura ^c

SOC	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému			hypersensitivita zahrnující angioedém ^c	
Poruchy metabolismu a výživy	hyperurikemie ^d	dna/dnavá artritida		
Psychiatrické poruchy			zmatenost	
Poruchy nervového systému		závrať, synkopa, bolest hlavy	intrakraniální krvácení ^m	
Poruchy oka			oční krvácení	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	krvácení z ucha	
Srdeční poruchy				bradyarytmie, AV blokáda ^c
Cévní poruchy		hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	krvácení z respiračního systému ^f		
Gastrointestinální poruchy		gastrointestinální krvácení ^g , průjem, nauzea, dyspepsie, zácpa	retroperitoneální krvácení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		subkutánní nebo kožní krvácení ^h , vyrážka, pruritus		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalové krvácení ⁱ	
Poruchy ledvin a močových cest		krvácení z močových cest ^j		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			krvácení z reprodukčních orgánů ^k	
Vyšetření		Zvýšená hladina kreatininu v krvi ^d		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		krvácení po chirurgickém zákroku, traumatické krvácení ^l		

^a např. krvácení z karcinomu močového měchýře, žaludečního karcinomu, karcinomu tlustého střeva

^b např. zvýšená tendence k tvorbě modřin, spontánní hematomy, hemoragická diatéza

^c Identifikované z peregistračních zkušeností

^d Četnosti odvozené z laboratorních měření (zvýšení kyseliny močové na > horní hranice normy oproti výchozí hodnotě pod nebo v rozmezí normálních referenčních hodnot. Zvýšení kreatininu o > 50 % oproti výchozí hodnotě) a nikoliv z hrubé frekvence hlášení nežádoucích příhod.

^e např. krvácení ze spojivky, sítnice a nitrooční krvácení

^f např. epistaxe, hemoptýza

^g např. krvácení z dásní, konečníku, žaludečních vředů

^h např. ekchymóza, kožní krvácení, petechie

ⁱ např. hemartróza, svalové krvácení

^j např. hematurie, hemoragická cystitida

^k např. vaginální krvácení, hematospermie, postmenopauzální krvácení

^l např. kontuze, traumatický hematom, traumatické krvácení

^m např. spontánní krvácení, krvácení při provádění lékařského výkonu či traumatické intrakraniální krvácení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácení

Zjištění o krvácení ve studii PLATO

Celkový přehled krvácivých příhod ve studii PLATO je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2 Analýza všech krvácivých příhod, odhady ve škále Kaplan-Meier po 12 měsících (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dvakrát denně n = 9 235	Klopidogrel n = 9 186	<i>p-hodnota*</i>
PLATO celková závažná	11,6	11,2	0,4336
PLATO závažné fatální/život ohrožující	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO závažná	4,5	3,8	0,0264
Neprocedurální PLATO závažná	3,1	2,3	0,0058
PLATO celková závažná+ méně závažná	16,1	14,6	0,0084
Neprocedurální PLATO závažná+ méně závažná	5,9	4,3	< 0,0001
Definované podle TIMI závažná	7,9	7,7	0,5669
Definované podle TIMI závažná + méně závažná	11,4	10,9	0,3272

Definice kategorií krvácení:

Závažná fatální/život ohrožující krvácení: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo podání ≥ 4 transfuzí červených krvinek; nebo fatální; nebo intrakraniální; nebo intraperikardiální se srdeční tamponádou; nebo s hypovolemickým šokem nebo těžkou hypotenzí vyžadující podání vasopresorů nebo chirurgický zákrok.

Závažná ostatní: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l nebo podání 2-3 transfuzí červených krvinek; nebo významně omezující.

Méně závažná krvácení: vyžadující lékařskou intervenci k zastavení nebo léčbě krvácení.

TIMI závažná krvácení: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo intrakraniální krvácení.

TIMI méně závažná krvácení: klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l.

* *p*-hodnota vypočtena z Cox proporcionalního modelu rizik s léčebnými skupinami jako jedinou vysvětlující proměnnou

Tikagrelor a klopidogrel se neliší ve frekvenci PLATO závažná fatální/život ohrožující krvácení, PLATO celková závažná krvácení, TIMI závažná krvácení nebo TIMI méně závažná krvácení (Tabulka 2). S tikagrelorem se však objevilo více PLATO kombinovaných závažných + méně závažných krvácení ve srovnání s klopidogrelem. Několik pacientů ve studii PLATO mělo fatální krvácení: 20 (0,2 %) s tikagrelorem a 23 (0,3 %) s klopidogrelem (viz bod 4.4).

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasa, geografická příslušnost, souběžná onemocnění, souběžná léčba a lékařská anamnéza, včetně předchozí cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky, nemají předpovědní hodnotu ve vztahu k celkovému ani k neprocedurálnímu závažnému PLATO krvácení. Nebyla tedy identifikována žádná specifická skupina s rizikem jakéhokoliv typu krvácení.

Krvácení vztahující se k CABG:

Ve studii PLATO mělo 42 % z 1 584 pacientů (12 % kohorty), kteří podstoupili chirurgický zákrok bypass koronární tepny (*coronary artery bypass graft*, CABG), závažná fatální/život ohrožující krvácení, což nepředstavuje rozdíl mezi léčenými skupinami. Fatální CABG krvácení se objevilo u 6 pacientů v každé léčebné skupině (viz bod 4.4).

Krvácení nesouvisející s operací bypassu koronárních tepen (non-CABG) a krvácení, které není procedurálně podmíněné:

Tikagrelor a klopido-grel se nelišily v non-CABG krvácení definovaném podle PLATO jako závažná fatální/život ohrožující krvácení, ale krvácení definovaná podle PLATO jako celková závažná krvácení, TIMI závažná, TIMI závažná + méně závažná byly častější u tikagreloru. Podobně, po odstranění všech procedurálně podmíněných krvácení, je krvácení častější u tikagreloru ve srovnání s klopido-grelem (Tabulka 2). Prerušeni léčby v důsledku neprocedurálního krvácení bylo častější u tikagreloru (2,9 %) než u klopido-grelu (1,2 %; $p < 0,001$).

Intrakraniální krvácení:

Více intrakraniálních neprocedurálních krvácení bylo u tikagreloru ($n = 27$ krvácení u 26 pacientů; 0,3 %) než u klopido-grelu ($n = 14$ krvácení; 0,2 %), z nichž bylo 11 fatálních krvácení u tikagreloru a 1 u klopido-grelu. Nebyl zjištěn rozdíl v celkovém počtu fatálních krvácení.

Krvácení ve studii PEGASUS

Celkové výsledky krvácivých příhod ve studii PEGASUS jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3 – Analýza všech krvácivých příhod, odhady ve škále Kaplan-Meier po 36 měsících (PEGASUS)

Bezpečnostní cílové parametry	Tikagrelor 60 mg dvakrát denně + ASA $n = 6\,958$		Samotná ASA $n = 6\,996$	p -hodnota
	KM %	Poměr rizik (95% CI)	KM %	
TIMI-definované kategorie krvácení				
TIMI závažné	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
fatální	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
jiná TIMI závažná	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI závažná nebo méně závažná	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI závažná nebo méně závažná nebo vyžadující lékařskou pozornost	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
PLATO-definované kategorie krvácení				
PLATO závažná	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
fatální/život ohrožující	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
jiná PLATO závažná	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO závažná nebo méně závažná	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Definice kategorií krvácení:

TIMI závažná: Fatální krvácení, NEBO jakékoli intrakraniální krvácení, NEBO klinicky zjevné známky krvácení doprovázené poklesem hemoglobinu (Hb) o > 50 g/l, nebo pokud vyšetření hemoglobinu není dostupné, pokles hematokritu (Hct) o 15 %.

Fatální: Krvácivá příhoda, která přímo vede k úmrtí v průběhu 7 dnů.

ICH: Intrakraniální krvácení.

Jiná TIMI závažná: Nefatální jiné než intrakraniální TIMI závažné krvácení.

TIMI méně závažná: Klinicky zjevná s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l.

TIMI vyžadující lékařskou pozornost: Vyžadující intervenci, NEBO vedoucí k hospitalizaci, NEBO urychlené vyhodnocení.

PLATO závažná fatální/život ohrožující: Fatální krvácení, NEBO jakékoliv intrakraniální krvácení, NEBO intraperikardiální s tamponádou srdce, NEBO hypovolemickým šokem nebo těžkou hypotenzí vyžadující podání

vasopresorů/inotropních látek nebo operaci NEBO klinicky zjevná krvácení s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo podání ≥ 4 transfuzí červených krvinek.

PLATO závažná jiná: Významně omezující, NEBO klinicky zjevná krvácení s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l, NEBO podání 2-3 transfuzí červených krvinek.

PLATO méně závažná: Vyžadující lékařskou intervenci k zastavení nebo léčbě krvácení.

Ve studii PEGASUS byla TIMI závažná krvácení vyšší u tikagreloru 60 mg dvakrát denně než u samotné ASA. Nebylo pozorováno vyšší riziko fatálních krvácení a byl pozorován pouze mírný vzestup intrakraniálních hemoragií ve srovnání s léčbou samotnou ASA. Ve studii bylo pouze několik fatálních krvácivých příhod, 11 (0,3 %) u tikagreloru 60 mg a 12 (0,3 %) u léčby samotnou ASA. Pozorované zvýšené riziko TIMI závažných krvácení u tikagreloru 60 mg bylo způsobeno primárně vyšší četností jiných TIMI závažných krvácení, způsobených událostmi v gastrointestinální třídě orgánového systému SOC.

Zvýšený charakter krvácení podobný TIMI závažné byl pozorován v kategoriích krvácení TIMI závažná nebo méně závažná a PLATO závažná a PLATO závažné nebo méně závažné (viz Tabulka 3). Přerušeni léčby jako důsledek krvácení bylo častější u tikagreloru 60 mg (6,2 %) ve srovnání s léčbou samotnou ASA (1,5 %). Většina těchto krvácení bylo méně závažné (klasifikované jako TIMI vyžadující lékařskou pozornost), např. epistaxe, tvorba modřin a hematomů.

Profil krvácení u tikagreloru 60 mg byl konzistentní v několika předem definovaných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, rasy, geografické příslušnosti, souběžných onemocněních, souběžné léčby a lékařské anamnézy) pro TIMI závažná, TIMI závažná nebo méně závažná a PLATO velké krvácivé příhody.

Intrakraniální krvácení:

Spontanní intrakraniální krvácení (*intracranial haemorrhage*, ICH) bylo hlášeno s podobnou četností u tikagreloru 60 mg a léčby samotnou ASA (n = 13, 0,2 % v obou léčebných skupinách). Traumatické a procedurální ICH vykazovala mírné zvýšení u léčby tikagrelorem 60 mg (n = 15, 0,2 %) ve srovnání s léčbou samotnou ASA (n = 10, 0,1 %). U tikagreloru 60 mg bylo 6 fatálních ICH a u léčby samotnou ASA bylo 5 fatálních ICH. Výskyt intrakraniálního krvácení byl v obou skupinách nízký s ohledem na významné komorbidity a CV rizikové faktory ve studijní populaci.

Dyspnoe

U pacientů léčených tikagrelorem byla hlášena dyspnoe a pocit tíže na hrudi. Nežádoucí účinky dyspnoe (*adverse events*, AEs) (dyspnoe, klidová dyspnoe, námahová dyspnoe, paroxysmální noční dyspnoe a noční dyspnoe) posuzované společně, byly ve studii PLATO hlášeny u 13,8 % pacientů léčených tikagrelorem a u 7,8 % pacientů léčených klopidogrelem. U 2,2 % pacientů užívajících tikagrelor a u 0,6 % pacientů užívajících klopidogrel ve studii PLATO byla dyspnoe podle zkoušejících v příčinné souvislosti s prováděnou léčbou a několik případů bylo závažných (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (viz bod 4.4). Většina hlášených příznaků dyspnoe byla mírné až střední intenzity a většina byla hlášena jako jednotlivá epizoda brzy po zahájení léčby.

Ve srovnání s klopidogrelem mohou mít pacienti s astmatem/CHOPN léčení tikagrelorem zvýšené riziko výskytu nezávažné dyspnoe (3,29 % tikagrelor vs. 0,53 % klopidogrel) a závažné dyspnoe (0,38 % tikagrelor vs. 0,00 % klopidogrel). V absolutních hodnotách bylo toto riziko vyšší než v celkové populaci studie PLATO. U pacientů s anamnézou astmatu a/nebo CHOPN je třeba podávat tikagrelor opatrně (viz bod 4.4).

Asi 30 % epizod odeznělo v průběhu 7 dnů. Do studie PLATO byli zařazováni pacienti s kongestivním srdečním selháním, CHOPN nebo astmatem; tyto pacienti a starší pacienti hlásili častěji dušnost. Celkem 0,9 % pacientů na tikagreloru přerušilo léčbu studovanou léčivou látkou v důsledku dyspnoe ve srovnání s 0,1 % pacientů užívajících klopidogrel. Vyšší výskyt dyspnoe ve skupině s tikagrelorem není spojen s novým výskytem nebo zhoršením onemocnění srdce nebo plic (viz bod 4.4). Tikagrelor neovlivňuje testy plicních funkcí.

Ve studii PEGASUS byla dyspnoe hlášena u 14,2 % pacientů, kterým byl podáván tikagrelor 60 mg dvakrát denně a u 5,5 % pacientů na samotné ASA. Podobně jako v PLATO byla většina hlášených

případů dyspnoe mírné až střední intenzity (viz bod 4.4). Pacienti, kteří hlásili dyspnoe, byli poněkud starší a častěji měli dyspnoe, CHOPN nebo astma již při vstupu do studie.

Vyšetření

Zvýšení koncentrací kyseliny močové: Koncentrace kyseliny močové v séru se u 22 % pacientů užívajících tikagrelor ve studii PLATO zvýšila na více než horní hranici normy ve srovnání s 13 % pacientů na klopidogrelu. Odpovídající počty ve studii PEGASUS byly 9,1 % pro tikagrelor 90 mg, 8,8 % pro tikagrelor 60 mg, 5,5 % pro placebo. Střední sérová koncentrace kyseliny močové se zvýšila o přibližně 15 % u tikagreloru ve srovnání s přibližně 7,5 % u klopidogrelu. Po ukončení léčby klesla tato hodnota u tikagreloru na přibližně 7 %, ale u klopidogrelu nebyl pozorován pokles. Ve studii PEGASUS byl u tikagreloru 90 mg zjištěn reverzibilní vzestup průměrných sérových koncentrací kyseliny močové o 6,3 %, u tikagreloru 60 mg o 5,6 % ve srovnání se snížením o 1,5 % ve skupině s placebem. Ve studii PLATO byla frekvence dnave artritidy 0,2 % u tikagreloru oproti 0,1 % u klopidogrelu. Odpovídající počty dny/dnave artritidy ve studii PEGASUS byly 1,6 % u tikagreloru 90 mg, 1,5 % u tikagreloru 60 mg, 1,1 % u placeba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Tikagrelor je dobře tolerován v jednotlivých dávkách až do 900 mg. Ve studii se zvyšujícími se jednotlivými dávkami byla limitujícím faktorem dávky gastrointestinální toxicita. Dalšími klinicky významnými nežádoucími účinky, které se mohou objevit při předávkování je dyspnoe a komorové pauzy (viz bod 4.8).

V případě předávkování se mohou objevit výše uvedené potenciální nežádoucí účinky a je vhodné zvážit monitorování EKG.

V současné době není známo antidotum ke zvrácení účinků tikagreloru a tikagrelor není dialyzovatelný (viz bod 5.2). Léčba předávkování má odpovídat místním standardním postupům lékařské praxe. Očekávaným účinkem při předávkování tikagrelorem je riziko dlouhodobějšího krvácení spojeného s inhibicí trombocytů. Není pravděpodobné, že transfuze trombocytů má klinický přínos u krvácejících pacientů (viz bod 4.4). Pokud dojde ke krvácení, je třeba zahájit další vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC24

Mechanismus účinku

Přípravek Ticagrelor Medreg obsahuje tikagrelor, který patří do chemické třídy cyklopentyltriazolopyrimidinů (CPTP), který je perorální, přímo působící, selektivní a reverzibilně se vážící antagonist receptoru P2Y₁₂, který brání aktivaci a agregaci trombocytů zprostředkované ADP

závislé na P2Y₁₂. Tikagrelor nebrání vazbě ADP, ale po navázání na receptor P2Y₁₂, brání ADP-indukované signální transdukcí. Vzhledem k tomu, že se trombocyty podílí na spouštění a/nebo vývoji trombotických komplikací aterosklerózy, bylo prokázáno, že inhibice funkce trombocytů má za následek snížení rizika CV příhod jako je úmrtí, IM nebo cévní mozková příhoda.

Tikagrelor též zvyšuje lokální hladiny endogenního adenosinu inhibicí rovnovážného nukleosidového transportéru-1 (ENT-1).

Bylo zdokumentováno, že tikagrelor zesiluje u zdravých dobrovolníků a u pacientů s AKS následující účinky indukované adenosinem: vazodilatace (měřená zvýšením koronárního průtoku krve u zdravých dobrovolníků a pacientů s ACS; bolest hlavy), inhibice funkce trombocytů (v celé lidské krvi *in vitro*) a dyspnoe. Ovšem vztah mezi pozorovaným vzestupem adenosinu a klinickými důsledky (např. nemocnost-úmrtnost) nebyl jasně vysvětlen.

Farmakodynamické účinky

Nástup účinku

U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (*coronary artery disease*, CAD) na ASA vykazuje tikagrelor rychlý nástup farmakologického účinku, což dokládá průměrná inhibice agregace trombocytů (*inhibition platelet aggregation*, IPA) v rozsahu přibližně 41 % již 0,5 hodiny po podání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru, s maximem IPA účinku ve výši 89 % za 2-4 hodiny po podání dávky a přetrváváním účinku v intervalu 2-8 hodin. 90 % pacientů vykazovalo konečný rozsah IPA >70 % 2 hodiny po podání.

Odeznění účinku

Pokud je plánován výkon CABG, je riziko krvácení pro tikagrelor vyšší ve srovnání s klopido-grelem, pokud je léčba vysazena v době kratší než 96 hodin do výkonu.

Převod z jiné léčby

Převod z léčby klopido-grelem 75 mg na tikagrelor 90 mg dvakrát denně má za následek absolutní vzestup IPA o 26,4 % a převod z tikagreloru na klopido-grel má za následek pokles absolutní hodnoty IPA o 24,5 %. Pacienti mohou být převedeni z klopido-grelu na tikagrelor bez ztráty antiagregačního účinku (viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické důkazy účinnosti a bezpečnosti tikagreloru byly získány ve dvou klinických studiích fáze 3:

- Studii PLATO (*PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*), srovnání léčby tikagrelem a klopido-grelem, oba podávané v kombinaci s ASA a jinou standardní léčbou.
- Studii PEGASUS TIMI-54 (*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrom Patients*), srovnání léčby tikagrelem v kombinaci s ASA s léčbou samotnou ASA.

Studie PLATO (Akutní koronární syndrom)

Ve studii PLATO bylo zařazeno 18 624 pacientů, kteří se dostavili do 24 hodin od nástupu symptomů nestabilní anginy pectoris (*unstable angina*, UA), infarktu myokardu bez elevace úseku ST (NSTEMI) nebo infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a kteří byli zpočátku léčeni konzervativně, nebo perkutánní koronární intervencí (PCI), nebo operací CABG.

Klinická účinnost

Při denní dávce ASA prokázal tikagrelor 90 mg podávaný dvakrát denně lepší výsledky než klopido-grel 75 mg denně v prevenci složeného cílového parametru CV úmrtí, IM nebo cévní mozkové příhody, s tím, že rozdíl byl hlavně u CV úmrtí a IM. Pacientům byla podána nasycovací dávka 300 mg klopido-grelu (až 600 mg, pokud měli PCI) nebo 180 mg tikagreloru.

Výsledek se projevil brzy (absolutní snížení rizika [*absolute risk reduction*, ARR] o 0,6 % a relativní snížení rizika [*relative risk reduction*, RRR] o 12 % po 30 dnech) s konstantním léčebným efektem po celé 12měsíční období, vedoucí k ARR 1,9 % za rok a RRR 16 %. Tyto výsledky předpokládají, že je

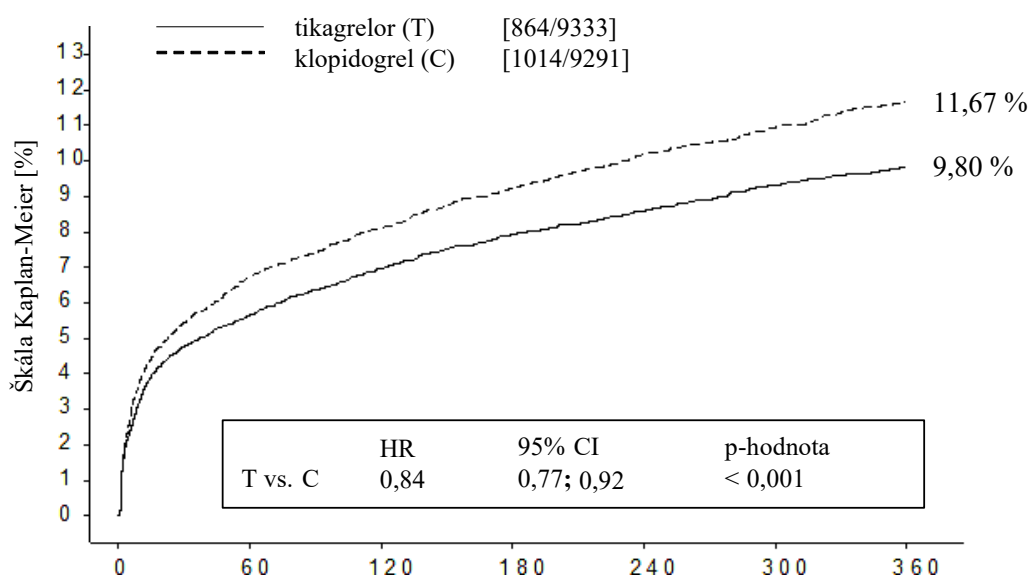
vhodné pacienty léčit tikagrelomem 90 mg dvakrát denně po dobu 12 měsíců (viz bod 4.2). Léčba 54 pacientů s AKS tikagrelomem namísto klopidogrelem vede k prevenci 1 aterosklerotické příhody; léčba 91 pacientů vede k prevenci 1 CV úmrtí (viz Obrázek 1 a Tabulka 4).

Lepší léčebný efekt tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem je konzistentní v mnoha podskupinách, včetně tělesné hmotnosti; pohlaví; lékařské anamnézy diabetes mellitus, tranzitorní ischemické ataky nebo nehemoragické cévní mozkové příhody, nebo revaskularizace; souběžně podávaných léčiv zahrnujících hepariny, inhibitory GpIIb/IIIa a inhibitory protonové pumpy (viz bod 4.5); konečné diagnózy indexové příhody (STEMI, NSTEMI nebo UA); a léčebné postup určený při randomizaci (invazivní nebo konzervativní).

Slabě významná léčebná interakce byla pozorována s regionem, kde poměr rizik (*hazard ratio*, HR) pro primární cílový parametr upřednostňoval tikagrelor ve zbytku světa, ale klopidogrel upřednostňoval v severní Americe, což reprezentuje přibližně 10 % celkové studované populace (hodnota $p = 0,045$ pro tuto interakci). Explorační analýza předpokládá možnou souvislost s dávkou ASA takového charakteru, že byla pozorována snížená účinnost tikagreloru se zvyšující se dávkou ASA. Dlouhodobá denní dávka ASA podávaná spolu s tikagrelomem má být 75-150 mg (viz body 4.2 a 4.4).

Obrázek 1 ukazuje odhadované riziko do výskytu jakékoliv příhody ve složeném primárním cílovém parametru účinnosti.

Obrázek 1 – Analýza primárního klinického složeného cílového parametru CV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody (PLATO)



N s rizikem	Dny od randomizace						
	0	60	120	180	240	300	360
T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Tikagrelor snižoval výskyt primárního složeného cílového parametru ve srovnání s klopidogrelem jak v populaci UA/NSTEMI, tak STEMI (Tabulka 4). Přípravek Ticagrelor Medreg 90 mg dvakrát denně v kombinaci s nízkou dávkou ASA lze proto použít u pacientů s AKS (nestabilní anginou pectoris, s infarktem myokardu bez elevace ST [NSTEMI] nebo s infarktem myokardu s elevací ST [STEMI]); včetně pacientů léčených konzervativně a pacientů, kteří byli léčeni perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo koronárním bypassesem (CABG).

Tabulka 4 – Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dvakrát denně (% pacientů s příhodou) n = 9333	Klopidogrel 75 mg jednou denně (% pacientů s příhodou) n = 9291	ARR^a (%/rok)	RRR^a (%) (95% CI)	p-hodnota
CV úmrtí, IM (kromě tichého IM) nebo cévní mozková příhoda	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invazivní záměr	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Neinvazivní záměr	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
CV úmrtí	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (kromě tichého IM) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Cévní mozková příhoda	1,3	1,1	-0,2	-17(-52; 9)	0,2249
Mortalita z jakékoliv příčiny, IM (kromě tichého IM) nebo cévní mozková příhoda	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV úmrtí, celkem IM, cévní mozková příhoda, SRI, RI, TIA nebo jiné ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalita z jakékoliv příčiny	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Definitivní trombóza stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika = (1 – poměr rizik) x 100 %. Záporná hodnota RRR ukazuje na zvýšení relativního rizika.

^b Kromě tichého infarktu myokardu.

^c SRI = závažná rekurentní ischemie; RI = rekurentní ischemie; TIA = tranzitorní ischemická ataka; ATE = arteriální trombotická příhoda. Celkem IM zahrnuje tichý IM, kde datum příhody je uveden jako datum, kdy byl odhalen.

^d Nominální hodnota významnosti; všechny ostatní jsou formálně statisticky významné podle předdefinovaného hierarchického testování.

PLATO genetická podstudie

Genotypizace CYP2C19 a ABCB1 u 10 285 pacientů ve studii PLATO poskytla asociaci mezi genotypovými skupinami a výsledky studie PLATO. Převaha tikagreloru oproti klopidogrelu ve snižování výskytu závažných CV příhod nebyla významně ovlivněna genotypem CYP2C19 ani ABCB1 pacienta. Podobně jako v celé studii PLATO se výskyt celkových závažných krvácení PLATO mezi tikagrelorem a klopidogrelem nelišil bez ohledu na CYP2C19 nebo ABCB1 genotyp. Závažná krvácení PLATO nesouvisející s CABG byla u pacientů s jednou nebo více chybějícími funkčními alelami CYP2C19 zvýšena u tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem, ale byla podobná jako u klopidogrelu u pacientů bez ztracených funkčních alel.

Kombinovaný složený parametr účinnosti a bezpečnosti

Kombinovaný složený parametr účinnosti a bezpečnosti (CV úmrtí, IM, cévní mozková příhoda, nebo krvácení definované podle PLATO jako „celková závažná“) ukazuje, že přínos tikagreloru z hlediska účinnosti ve srovnání s klopidogrelem není negován závažnými krvácivými příhodami (ARR 1,4 %; RRR 8 %; HR 0,92; p = 0,0257) po dobu 12 měsíců po AKS.

Klinická bezpečnost

Podstudie Holter:

V průběhu studie PLATO zkoušející prováděli u podskupiny téměř 3000 pacientů Holterovo monitorování výskytu všech komorových pauz a jiných arytmiických epizod, z nichž u přibližně 2000 pacientů mělo záznamy jak v akutní fázi AKS, tak po jednom měsíci. Primární sledovaným parametrem byl výskyt komorových pauz ≥ 3 sekundy. V akutní fázi mělo komorové pauzy více pacientů na tikagreloru (6,0 %) než na klopidogrelu (3,5 %), po jednom měsíci 2,2 % na tikagreloru, 1,6 % na klopidogrelu (viz bod 4.4). Zvýšení počtu komorových pauz v akutní fázi AKS bylo výraznější u pacientů na tikagreloru s anamnézou CHF (9,2 % vs. 5,4 % u pacientů bez anamnézy CHF; u pacientů na klopidogrelu 4,0 % s anamnézou CHF vs. 3,6 % u pacientů bez anamnézy CHF). Tato nerovnováha se po jednom měsíci již neprojevila: 2,0 % s anamnézou CHF vs. 2,1 % bez anamnézy pro pacienty na tikagreloru; 3,8 % vs. 1,4 % u klopidogrelu. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí klinické následky spojené s touto nerovnováhou (včetně implantací kardiostimulátoru) u této populace pacientů.

Studie PEGASUS (anamnéza infarktu myokardu)

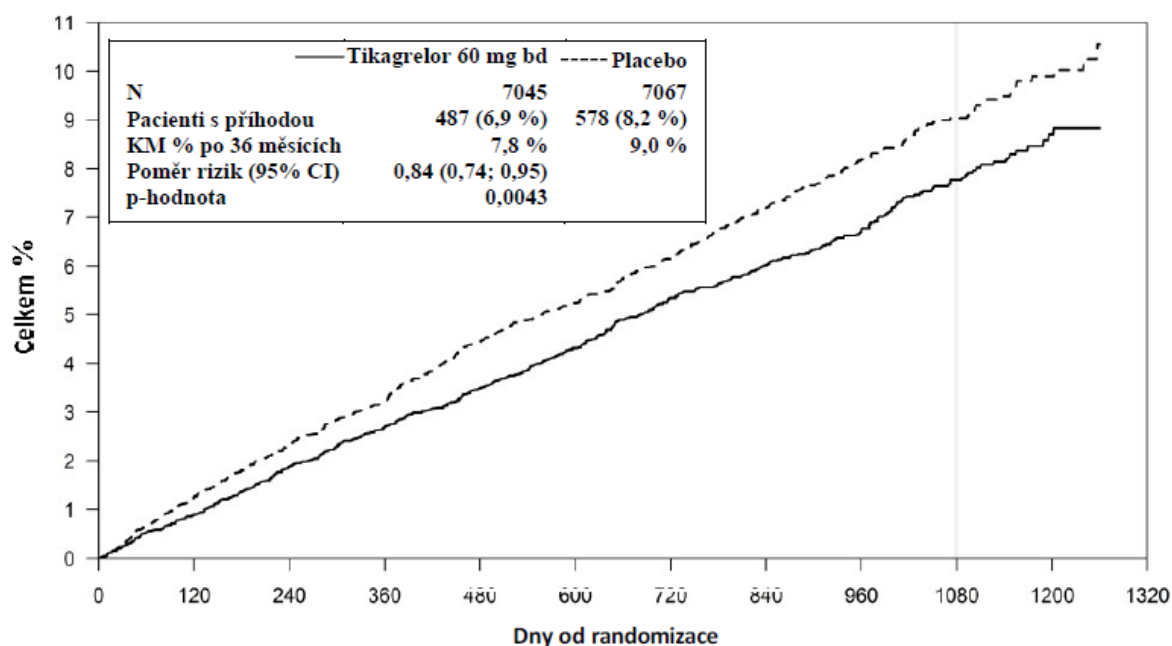
Studie PEGASUS TIMI-54 byla „event-driven“ (studie založená na událostech) randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrovaná mezinárodní multicentrická klinická studie v paralelních skupinách, která zařadila 21 162 pacientů pro hodnocení prevence aterotrombotických příhod tikagrelorem ve dvou dávkách (90 mg dvakrát denně nebo 60 mg dvakrát denně) v kombinaci s nízkou dávkou ASA (75-150 mg) ve srovnání s léčbou samotnou ASA u pacientů s anamnézou IM a dalších rizikových faktorů aterotrombózy.

Pacienti mohli být zařazeni do studie, pokud byli ve věku 50 let a starší, měli v anamnéze IM (1 až 3 roky před randomizací) a měli nejméně jeden z následujících rizikových faktorů aterotrombózy: věk ≥ 65 let, diabetes mellitus vyžadující farmakologickou léčbu, anamnéza druhého dřívějšího IM, průkaz postižení více koronární tepen (multivessel CAD) nebo chronická renální dysfunkce, která nedosáhla terminálního stádia.

Pacienti nebyli vhodní pro zařazení do studie, pokud u nich bylo plánováno nasazení antagonistů receptoru P2Y₁₂, dipyridamolu, cilostazolu nebo antikoagulační léčby v průběhu studijního období; pokud měli poruchu krvácení nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo intrakraniální krvácení v anamnéze, nádor centrální nervové soustavy, nebo abnormalitu intrakraniálních cév, pokud krváceli z gastrointestinálního traktu v uplynulých 6 měsících nebo podstoupili závažný chirurgický výkon v posledních 30 dnech.

Klinická účinnost

Obrázek 2 – Analýza primárních klinických složených cílových parametrů CV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody (PEGASUS)



N s rizikem		6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Ti 60 mg	7045										
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Tabulka 5 – Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (PEGASUS)

Charakteristika	Tikagrelor 60 mg dvakrát denně +ASA n = 7045			Samotná ASA n = 7067		p-hodnota
	Pacienti s příhodou	KM %	HR (95% CI)	Pacienti s příhodou	KM %	
Primární cílový parametr						
Složený parametr CV úmrtí/IM /cévní mozkové příhody	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV úmrtí	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IM	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Cévní mozková příhoda	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundární cílové parametry						
CV úmrtí	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalita z jakékoliv příčiny	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Poměr rizik a p-hodnota jsou vypočteny odděleně pro tikagrelor vs. léčba samotnou ASA za použití Cox modelu proporcionálních rizik s léčebnými skupinami jako jedinou vysvětlující proměnnou.

KM podíl vypočtený ve 36. měsíci.

Poznámka: počet prvních příhod pro komponenty CV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody vyjadřuje aktuální počet prvních příhod pro každou komponentu zvlášť a nepřipočítávají se k počtu příhod v složeném cílovém parametru.

(s) Vyjadřuje statistickou významnost.

CI = Konfidenční interval; CV = Kardiovaskulární; HR = Poměr rizik; KM = Kaplan-Meier; IM = Infarkt myokardu; N = Počet pacientů.

Jak režim tikagrelor 60 mg dvakrát denně, tak 90 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA byly výhodnější než samotná ASA v prevenci aterotrombotických příhod (složený cílový parametr: CV úmrtí, IM a cévní mozková příhoda) s konzistentním léčebným účinkem po celou dobu trvání studie, s dosaženým 16% RRR, resp. 1,27% ARR pro tikagrelor 60 mg a 15% RRR, resp. 1,19% ARR pro tikagrelor 90 mg.

Ačkoli byl profil účinnosti 90 mg a 60 mg podobný, existují důkazy, že nižší dávka je lépe tolerována a má lepší bezpečnostní profil ve vztahu k riziku krvácení a dyspnoe. Z tohoto důvodu se k prevenci aterotrombotických příhod (CV úmrtí, IM a cévní mozková příhoda) u pacientů s anamnézou IM a vysokým rizikem vývoje aterotrombotických příhod doporučuje pouze Ticagrelor Medreg 60 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA.

Tikagrelor 60 mg dvakrát denně ve srovnání se samotnou ASA snižoval významně primární složený cílový parametr CV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody. Každá z komponent přispívala ke snížení primárního složeného cílového parametru (CV úmrtí 17% RRR, IM 16% RRR a cévní mozková příhoda 25% RRR).

RRR pro složený cílový parametr v období od 1 do 360 dnů (17% RRR) a od 361 dnů dále (16% RRR) bylo podobné. Existují pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru při prodloužené léčbě po dobu delší než 3 roky.

Neexistují důkazy o prospěchu (žádné snížení primárního složeného cílového parametru CV úmrtí, IM a cévní mozkové příhody), pokud byl tikagrelor 60 mg dvakrát denně podáván klinicky stabilním pacientům > 2 roky od IM, nebo více než 1 rok po přerušení předchozí léčby inhibitorem receptoru ADP (viz též bod 4.2).

Klinická bezpečnost

Četnost přerušení léčby tikagrelorem 60 mg v důsledku krvácení nebo dyspnoe byla vyšší u pacientů > 75 let (42 %) než u mladších pacientů (rozmezí: 23-31 %) s rozdílem oproti skupině s placebem vyšším než 10 % (42 % vs. 29 %) u pacientů > 75 let.

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze III s paralelními skupinami (HESTIA 3) bylo randomizováno 193 pediatrických pacientů (ve věku od 2 do 18 let) se srpkovitou anémií, kteří dostávali placebo nebo tikagrelor v dávkách 15 mg až 45 mg dvakrát denně v závislosti na tělesné hmotnosti. Užívání tikagreloru vedlo v rovnovážném stavu k mediánu inhibice trombocytů 35 % před podáním dávky a 56 % dvě hodiny po podání dávky.

Ve srovnání s placebem nezaznamenal tikagrelor léčebný přínos v poměru vazo-okluzivních krizí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tikagrelorem u všech podskupin pediatrické populace s akutním koronárním syndromem (AKS) a anamnézou infarktu myokardu (IM) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tikagrelor vykazuje lineární farmakokinetiku a expozice tikagreloru a aktivnímu metabolitu tikagreloru (AR-C124910XX) přibližně odpovídá podané dávce až do 1 260 mg.

Absorpce

Absorpce tikagreloru je rychlá se střední hodnotou t_{max} přibližně 1,5 hodiny. Tvorba hlavního cirkulujícího metabolitu v plazmě AR-C124910XX (též aktivní) z tikagreloru je rychlá se střední hodnotou t_{max} přibližně 2,5 hodiny. Po perorálním podání jedné dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým subjektům je C_{max} 529 ng/ml a AUC je 3 451 ng*h/ml. Poměr metabolitu a mateřské látky je 0,28 pro C_{max} a 0,42 pro AUC. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX u pacientů s anamnézou IM byla obecně podobná jako u AKS populace. Na základě populační farmakokinetické analýzy studie PEGASUS byl v rovnovážném stavu po podání tikagreloru 60 mg medián C_{max} 391 ng/ml a AUC 3 801 ng*h/ml. Pro tikagrelor 90 mg byl v rovnovážném stavu medián C_{max} 627 ng/ml a AUC 6 255 ng*h/ml.

Průměrná absolutní hodnota biologické dostupnosti tikagreloru je odhadnuta na 36 %. Příjem stravy s vysokým obsahem tuků vedl k 21% zvýšení AUC tikagreloru a 22% snížení C_{max} aktivního metabolitu, ale neměl vliv na C_{max} tikagreloru nebo AUC aktivního metabolitu. Tyto malé změny jsou považovány za minimálně klinicky významné, a proto lze tikagrelor podávat s jídlem i bez jídla. Tikagrelor i jeho aktivní metabolit jsou substráty pro P-gp.

Tikagrelor podaný perorálně nebo přes nazogastrickou sondu do žaludku jako rozdrčené tablety smísené s vodou, má srovnatelnou biologickou dostupnost jako celé tablety s ohledem na AUC a C_{max} pro tikagrelor a aktivní metabolit. Úvodní expozice (0,5 a 1 hodinu po podání) z rozdrčených tablet tikagreloru ve směsi s vodou byla vyšší ve srovnání s celými tabletami a s celkově stejným koncentračním profilem v dalším období (2 až 48 hodin).

Distribuce

Distribuční objem tikagreloru v rovnovážném stavu je 87,5 l. Tikagrelor a aktivní metabolit jsou z velké části vázány na plazmatické bílkoviny (>99,0 %).

Biotransformace

CYP3A4 je hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus tikagreloru, tvorbu aktivního metabolitu a interakce s jinými substráty pro CYP3A se pohybuje od aktivace až po inhibici.

Hlavním metabolitem tikagreloru je AR-C124910XX, který je též aktivní, což bylo potvrzeno v podmínkách *in vitro* vazbou na P2Y₁₂ ADP-receptor pro trombocyty. Systémová expozice aktivnímu metabolitu je přibližně 30-40 % expozice dosažené u tikagreloru.

Eliminace

Hlavní cestou vylučování tikagreloru je eliminace jaterním metabolismem. Po podání radioaktivně značeného tikagreloru se vyloučí průměrně 84 % radioaktivity (57,8 % do stolice, 26,5 % do moči). Z podané dávky se do moči vyloučilo méně než 1 % tikagreloru a aktivního metabolitu. Hlavní cestou vylučování aktivního metabolitu je pravděpodobně biliární sekrece. Průměrný $t_{1/2}$ je přibližně 7 h pro tikagrelor a 8,5 h pro aktivní metabolit.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů s AKS (≥ 75 let) byly ve srovnání s mladšími pacienty pozorována vyšší expozice tikagreloru (přibližně o 25 % pro C_{max} i AUC) i jeho aktivnímu metabolitu ve farmakokinetické populační analýze. Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

U dětí se srpkovitou anémií jsou k dispozici omezené údaje (viz body 4.2 a 5.1).

Ve studii HESTIA 3 byl pacientům ve věku od 2 do 18 let s tělesnou hmotností ≥ 12 až ≤ 24 kg, > 24 až ≤ 48 kg a > 48 kg podáván tikagrelor jako pediatriké dispergovatelné 15 mg tablety v dávkách 15, 30 a 45 mg dvakrát denně v uvedeném pořadí. Na základě populační farmakokinetické analýzy byla průměrná AUC v ustáleném stavu v rozmezí od 1 095 ng*h/ml do 1 458 ng*h/ml a průměrná C_{max} v rozmezí od 143 ng/ml do 206 ng/ml.

Pohlaví

U žen ve srovnání s muži byla pozorována vyšší expozice tikagreloru a aktivnímu metabolitu. Rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byla o přibližně 20 % nižší expozice tikagreloru a expozice aktivnímu metabolitu byla přibližně o 17 % vyšší.

U pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění na hemodialýze, byla při podávání 90 mg tikagreloru v den bez dialýzy AUC o 38 %, C_{\max} o 51 %, vyšší ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Podobný nárůst expozice byl pozorován při podání tikagreloru bezprostředně před dialýzou (AUC o 49 %, C_{\max} o 61 %), což ukazuje, že tikagrelor není dialyzovatelný. Expozice aktivnímu metabolitu se zvýšila v menší míře (AUC 13-14 % a C_{\max} 17-36 %). Inhibice účinku tikagreloru na agregaci trombocytů (IPA) byla nezávislá na dialýze u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění, podobně jako u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater byly hodnoty C_{\max} pro tikagrelor o 12 % vyšší a hodnoty AUC o 23 % vyšší ve srovnání s odpovídajícími zdravými jedinci, avšak IPA účinek tikagreloru byl podobný mezi oběma skupinami. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. Tikagrelor nebyl studován u pacientů se těžkou poruchou funkce jater a neexistují žádné farmakokinetické informace u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů, kteří měli středně závažnou nebo závažnou elevaci v jednom nebo více jaterních funkčních testech při vstupním vyšetření byly plazmatické koncentrace tikagreloru v průměru podobné nebo mírně vyšší ve srovnání s pacienty bez elevací. U pacientů s středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje upravovat dávku (viz body 4.2 a 4.4).

Rasa

Pacienti asijského původu mají v průměru o 39 % vyšší průměrnou biologickou dostupnost ve srovnání s bělochy. Pacienti, kteří se sami identifikují jako černoši, mají o 18 % nižší biologickou dostupnost tikagreloru ve srovnání s bělochy. V klinicko-farmakologických studiích byla expozice (C_{\max} a AUC) tikagreloru u pacientů japonského původu o přibližně 40 % (20 % po úpravě na tělesnou hmotnost) vyšší ve srovnání s bělochy. Expozice pacientů, kteří se sami identifikovali jako Hispánci nebo Jihoameričani, byla podobná jako u bělochů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje pro tikagrelor a jeho hlavní metabolit neprokázaly neakceptovatelné riziko nežádoucích účinků pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podání dávky a genotoxického potenciálu.

U několika živočišných druhů byla při klinicky relevantních expozičních úrovních pozorována gastrointestinální iritace (viz bod 4.8).

Tikagrelor podávaný ve vysokých dávkách samicím potkanů vykazoval zvýšený výskyt děložních tumorů (adenokarcinomy) a zvýšený výskyt jaterních adenomů. Pravděpodobným mechanismem vzniku děložních tumorů je hormonální nerovnováha, která může vést ke vzniku nádorů u potkanů. Mechanismem vzniku jaterních adenomů je pravděpodobně pro hlodavce specifická enzymová indukce v játrech. Z tohoto důvodu se nepovažují zjištění o kancerogenitě za relevantní pro člověka.

U potkanů byly pozorovány menší vývojové anomálie po podání dávek toxických pro matku (bezpečnostní poměr 5,1). U králíků bylo pozorováno mírné zpoždění vyžívání jater a vývoje skeletu u plodů po podání vysoké dávky samicím bez známek toxicity pro matku (bezpečnostní poměr 4,5).

Studie u potkanů a králíků prokázaly reprodukční toxicitu, s mírně sníženým přírůstkem tělesné hmotnosti březích samic a sníženou životaschopností mláďat, sníženou porodní hmotností a

zpomaleným růstem. Tikagrelor vyvolával nepravidelné cykly (převážně prodloužené) u samic potkanů, ale neovlivnil celkovou plodnost samců a samic l potkanů. Farmakokinetické studie provedené s radioaktivně značeným tikagrelorem ukázaly, že se mateřská sloučenina i její metabolity vylučují do mléka l potkanů (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Hyprolosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potah tablety pro 60 mg

Hypromelosa 2910 (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

Potah tablety pro 90 mg

Hypromelosa 2910 (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC//Al blistr; krabička.

Velikost balení: 28, 30, 56, 60, 84 a 90 potahovaných tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pro podání přípravku Ticagrelor Medreg pomocí nasogastrické sondy (vyrobené ze silikonu, materiálu PVC nebo PU; nasogastrická sonda má být CH8 nebo větší, délka až 109 cm) postupujte podle níže uvedených kroků (viz bod 4.2):

- Tabletu(y) rozdrťte a rozpust'te v 50 ml destilované vody.
- Jemně protřepejte, aby se tableta rychle rozptýlila.

- Po rozptýlení tablet(y) jemně promíchejte 50ml injekční stříkačku, aby se suspenze neusadila, a ihned aplikujte směs nasogastrickou sondou do žaludku. Suspenze tikagreloru má být podána do 2 hodin od přípravy. Pokud není použita okamžitě, před podáním suspenzi protřepejte.
- Doplněte přibližně 30 ml destilované vody do 50ml injekční stříkačky, jemně protřepejte a propláchněte sondu.
- Doplněte znovu 20 ml destilované vody do 50ml injekční stříkačky, jemně promíchejte a podávejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ticagrelor Medreg 60 mg: 16/427/24-C
Ticagrelor Medreg 90 mg: 16/428/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 4. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 5. 2026