

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Croalcril 60 mg comprimate filmate  
Croalcril 90 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ticagrelor 60 mg sau 90 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

#### Croalcril 60 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare roșie, biconvexe, netede pe ambele fețe, cu un diametru de aproximativ 8 mm.

#### Croalcril 90 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, biconvexe, marcate cu "MC" pe o față și netede pe cealaltă față, cu un diametru de aproximativ 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ticagrelor, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu:

- sindrom coronarian acut (SCA) sau
- antecedente de infarct miocardic (IM) și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic (vezi pct. 4.2 și 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și AAS în doză mică 75-150 mg, ca tratament de întreținere, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice.

##### Sindrom coronarian acut

Tratamentul cu ticagrelor trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg) și ulterior continuat cu 90 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu ticagrelor 90 mg de două ori pe zi este recomandat pe o perioadă de 12 luni la pacienții cu SCA, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic (vezi pct. 5.1).

#### Istoric de infarct miocardic

Ticagrelor 60 mg de două ori pe zi este doza recomandată când este necesară continuarea tratamentului la pacienți cu istoric de IM de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic (vezi pct. 5.1). Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu ticagrelor 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenosin difosfat (ADP) la pacienții cu SCA cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP. Există date limitate privind eficacitatea și siguranța ticagrelor după 3 ani de tratament extins.

Dacă este necesară schimbarea tratamentului, prima doză de ticagrelor trebuie administrată în decurs de 24 de ore după utilizarea ultimei doze din celălalt medicament antiagregant plachetar.

#### Omiterea dozei

Trebuie evitată omiterea administrării dozelor. Un pacient care omite o doză de ticagrelor trebuie să utilizeze numai un comprimat (următoarea doză) la ora programată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență hepatică

Ticagrelor nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și, prin urmare, utilizarea la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3). Sunt disponibile numai informații limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Nu se recomandă ajustarea dozelor, dar ticagrelor trebuie utilizat cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2).

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ticagrelor la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există utilizare relevantă a ticagrelor la copii cu siclemie (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Croașcril poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul/comprimatele în întregime, comprimatele pot fi zdrobite până la o pulbere fină, dispersate în jumătate de pahar cu apă, care se bea imediat. Paharul trebuie clătit cu o cantitate de apă corespunzătoare unei jumătăți de pahar, iar conținutul trebuie băut.

Amestecul poate fi administrat, de asemenea printr-un tub nazogastric (CH8 sau mai mare). Este important să introduceți 60 ml de apă în tubul nazogastric pentru a-l clăti după administrarea amestecului.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Sângerare patologică activă.

Antecedente de hemoragii intracraniene (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefazodonă, ritonavir și atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor (vezi pct. 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Risc de sângerare

Utilizarea ticagrelor la pacienți cunoscuți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul legat de prevenirea evenimentelor aterotrombotice (vezi pct. 4.8 și 5.1). Dacă este indicat clinic, ticagrelor trebuie utilizat cu precauție la următoarele categorii de pacienți:

- Pacienții cu predispoziție la sângerare (de exemplu, ca urmare a unui traumatism recent, intervenție chirurgicală recentă, tulburări de coagulare, sângerare gastrointestinală activă sau recentă) sau cei cu risc crescut de accidentări. Utilizarea ticagrelor este contraindicată la pacienți cu sângerare patologică activă, la cei cu antecedente de hemoragie intracraniană și la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).
- Pacienții la care se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul de sângerare (de exemplu, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), anticoagulante orale și/sau fibrinolitice) în următoarele 24 de ore de la administrarea ticagrelor).

La voluntari sănătoși, transfuzia de trombocite nu a înlăturat efectul antiplachetar al ticagrelor și este puțin probabil să prezinte un beneficiu clinic la pacienții cu sângerare. Deoarece administrarea concomitentă de ticagrelor și desmopresină nu a determinat scăderea timpului de sângerare standardizat, este puțin probabil ca desmopresina să fie eficientă în tratamentul evenimentelor de sângerare simptomatice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul antifibrinolitic (acid aminocaproic sau acid tranexamic) și/sau factorul recombinant VIIa pot accentua hemostaza. Administrarea ticagrelor poate fi reluată după identificarea și controlarea cauzei sângerării.

##### Intervenții chirurgicale

Pacienții trebuie sfătuiți să informeze medicii și dentiștii că utilizează ticagrelor înainte de programarea oricărei intervenții chirurgicale și înainte de administrarea oricărui medicament nou.

La pacienții incluși în studiul PLATO care au fost supuși CABG (by-pass aorto-coronarian), ticagrelor a avut o incidență a sângerărilor mai mare comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii tratamentului cu o zi înainte de intervenție, dar o incidență de sângerări majore similară comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii tratamentului cu 2 sau mai multe zile înainte de intervenție (vezi pct. 4.8). Dacă un pacient urmează să fie supus unei intervenții chirurgicale electivă și nu este dorit efectul antiplachetar, administrarea ticagrelor trebuie întreruptă cu 5 zile înainte de intervenția chirurgicală (vezi pct. 5.1).

##### Pacienți cu accident vascular cerebral (AVC) ischemic în antecedente

Pacienții cu SCA și AVC ischemic în antecedente pot fi tratați cu ticagrelor pe o perioadă de până la 12 luni (studiul PLATO).

În studiul PEGASUS nu au fost incluși pacienți cu istoric de IM și antecedente de AVC ischemic. Astfel, în absența datelor, la acești pacienți nu este recomandat tratamentul pe o perioadă mai mare de un an.

##### Insuficiență hepatică

Utilizarea ticagrelor este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3). Există date limitate privind experiența cu ticagrelor la pacienți cu insuficiență hepatică moderată,

prin urmare se recomandă prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Pacienți cu risc de evenimente bradicardice

Monitorizarea Holter ECG a arătat o creștere a frecvenței unor pauze ventriculare în mare parte asimptomatice în timpul tratamentului cu ticagrelor comparativ cu clopidogrel. Pacienții cu risc crescut de evenimente bradicardice (de exemplu, pacienții fără pacemaker care au boala nodului sinusal, bloc AV de grad 2 sau 3, sau sincopă în context de bradicardie) au fost excluși din studiile principale care au evaluat siguranța și eficacitatea ticagrelor. Prin urmare, având în vedere experiența clinică limitată, ticagrelor trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 5.1).

În plus, trebuie manifestată prudență când se administrează ticagrelor concomitent cu medicamente cunoscute că produc bradicardie. Cu toate acestea, în studiul PLATO nu s-au observat indicii ale unor reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic după administrarea concomitentă cu unul sau mai multe medicamente cunoscute că induc bradicardia (de exemplu, 96% beta-blocante, 33% blocante ale canalelor de calciu, cum sunt diltiazem și verapamil, și 4% digoxin) (vezi pct. 4.5).

În timpul substudiului Holter din PLATO, mai mulți pacienți tratați cu ticagrelor au avut pauze ventriculare >3 secunde în faza acută a SCA comparativ cu clopidogrel. Creșterea frecvenței pauzelor ventriculare depistate prin Holter sub tratament cu ticagrelor a fost mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) comparativ cu populația generală a studiului în faza acută a SCA, dar nu și la o lună de tratament cu ticagrelor sau comparativ cu clopidogrel. Nu au existat consecințe clinice negative asociate cu acest dezechilibru (incluzând sincopă sau implantare de pacemaker) în această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

Evenimentele bradiaritmice și blocurile AV au fost raportate după punerea pe piață la pacienții cărora li se administrează ticagrelor (vezi pct. 4.8), în special la pacienții cu SCA, unde ischemia cardiacă și medicamentele concomitente care reduc frecvența cardiacă sau care afectează conducerea cardiacă sunt potențiali factori de confuzie. Starea clinică a pacientului și medicația concomitentă trebuie evaluate drept cauze potențiale înainte de ajustarea tratamentului.

#### Dispnee

Dispneea a fost raportată la pacienții tratați cu ticagrelor. De regulă, intensitatea dispneei este ușoară până la moderată și frecvent dispare fără să fie necesară întreruperea tratamentului. Pacienții cu astm bronșic/bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) pot prezenta un risc absolut crescut de a face dispnee sub tratament cu ticagrelor. Ticagrelor trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de astm bronșic și/sau BPOC. Mecanismul nu a fost elucidat. Dacă un pacient acuză dispnee nou apărută, prelungită sau agravată, aceasta trebuie investigată complet și, dacă nu este tolerată, tratamentul cu ticagrelor trebuie întrerupt. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8.

#### Apneea în somn centrală

Apneea în somn centrală, inclusiv respirația Cheyne-Stokes, a fost raportată în perioada după introducerea pe piață la pacienții care au luat ticagrelor. Dacă se suspectează apneea în somn centrală, ar trebui luată în considerare o evaluare clinică suplimentară.

#### Creșteri ale creatininemiei

Concentrațiile de creatinină pot crește în timpul tratamentului cu ticagrelor. Mecanismul nu a fost elucidat. Funcția renală trebuie verificată conform practicii medicale curente. De asemenea, la pacienții cu SCA se recomandă ca funcția renală să fie verificată la o lună după inițierea tratamentului cu ticagrelor, acordându-se atenție specială pacienților cu vârsta  $\geq 75$  de ani, pacienților cu insuficiență renală moderată/severă și celor cărora li se administrează concomitent tratament cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA).

#### Creșterea acidului uric

În timpul tratamentului cu ticagrelor poate să apară hiperuricemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de hiperuricemie sau artrită gutoasă. Ca măsură de precauție, utilizarea ticagrelor la pacienții cu nefropatie urică este descurajată.

#### Purpura trombotică trombocitopenică (PTT)

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) a fost raportată foarte rar în cazul utilizării ticagrelor. Este caracterizată prin trombocitopenie și anemie hemolitică microangiopatică, asociată cu afectare neurologică, disfuncție renală sau febră. PTT este o afecțiune potențial letală care necesită tratament prompt, incluzând plasmafereza.

#### Interferența cu testele funcției plachetare pentru diagnosticarea trombocitopeniei induse de heparină (HIT)

În testul de activare a trombocitelor indus de heparină (HIPA) utilizat pentru a diagnostica HIT, anticorpii anti factor 4 plachetar/heparină din serul pacientului activează trombocitele donatorilor sănătoși în prezența heparinei. Au fost raportate rezultate fals negative la un test de funcție plachetară (care include, dar nu poate fi limitat la testul HIPA) pentru HIT la pacienții cărora li se administrează ticagrelor. Acest lucru este legat de inhibarea receptorului P2Y12 pe trombocitele donatorilor sănătoși în testul cu ticagrelor în serul/plasma pacientului. Pentru interpretarea testelor de funcție plachetară HIT sunt necesare informații privind tratamentul concomitent cu ticagrelor.

La pacienții care au dezvoltat HIT, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului continuu cu ticagrelor, luând în considerare atât starea protrombotică a HIT, cât și riscul crescut de sângerare în cazul tratamentului concomitent, cu anticoagulant și ticagrelor.

#### Altele

Pe baza unei relații observate în studiul PLATO între doza de menținere de AAS și eficacitatea relativă a ticagrelor comparativ cu clopidogrel, administrarea concomitentă a ticagrelor și doze de menținere crescute de AAS (>300 mg) nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

#### Întreruperea prematură

Întreruperea prematură a oricărui tratament antiplachetar, incluzând ticagrelor, poate crește riscul de deces de cauză cardiovasculară (CV), IM sau AVC ca urmare a afecțiunilor preexistente ale pacientului. Ca urmare, trebuie evitată întreruperea prematură a tratamentului.

#### Sodiu

Croalcrii conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Ticagrelor este în principal un substrat pentru CYP3A4 și un inhibitor ușor al CYP3A4. Ticagrelor este, de asemenea, un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) și un inhibitor slab al gp-P și poate crește expunerea substraturilor gp-P.

#### Efecte ale medicamentelor și altor produse asupra ticagrelor

##### Inhibitorii CYP3A4

- Inhibitorii puternici ai CYP3A4 – Administrarea concomitentă de ketoconazol cu ticagrelor a determinat creșterea C<sub>max</sub> și ASC a ticagrelor de 2,4 ori și, respectiv, 7,3 ori. C<sub>max</sub> și ASC ale metabolitului activ au fost scăzute cu 89% și, respectiv 56%. Se anticipează că și alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (claritromicină, nefazodonă, ritonavir și atazanavir) au efecte similare, prin urmare administrarea inhibitorilor puternici ai CYP3A4 cu ticagrelor este contraindicată (vezi pct. 4.3).
- Inhibitorii moderați ai CYP3A4 – Administrarea concomitentă de diltiazem și ticagrelor a determinat creșterea C<sub>max</sub> a ticagrelor cu 69% și ASC de 2,7 ori și a scăzut C<sub>max</sub> a metabolitului

activ cu 38%, iar ASC a rămas nemodificată. Ticagrelor nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de diltiazem. Se anticipează că și alți inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, amprenavir, aprepitant, eritromicină și fluconazol) au un efect similar și pot fi, de asemenea, administrați concomitent cu ticagrelor.

- O creștere de 2 ori a expunerii la ticagrelor a fost observată după consumul zilnic de cantități mari de suc de grapefruit (3 x 200 ml). La majoritatea pacienților, nu se așteaptă ca această dimensiune a creșterii expunerii să fie relevantă clinic.

#### Inductorii CYP3A

Administrarea concomitentă de rifampicină și ticagrelor a scăzut Cmax și ASC ale ticagrelor cu 73% și, respectiv 86%. Cmax a metabolitului activ a rămas nemodificată, iar ASC a scăzut cu 46%. Se anticipează că și alți inductori CYP3A (de exemplu, fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) scad expunerea la ticagrelor. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inductori CYP3A puternici poate să scadă expunerea și eficacitatea ticagrelor, prin urmare utilizarea concomitentă cu ticagrelor nu este recomandată.

#### Ciclosporină (Inhibitor al gp-P și CYP3A)

Administrarea concomitentă de ciclosporină (600 mg) și ticagrelor a crescut Cmax și ASC ale ticagrelor de 2,3 ori, respectiv de 2,8 ori. ASC a metabolitului activ a crescut cu 32%, iar Cmax a scăzut cu 15% în prezența ciclosporinei.

Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea concomitentă a ticagrelor cu substanțe active care sunt de asemenea inhibitori puternici ai gp-P și inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, verapamil, chinidină) care pot crește expunerea la ticagrelor. Dacă asocierea nu poate fi evitată, administrarea concomitentă a acestora trebuie efectuată cu precauție.

#### Altele

Studiile de interacțiune farmacologică clinică au evidențiat faptul că administrarea concomitentă de ticagrelor cu heparină, enoxaparină și AAS sau desmopresină nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii ticagrelor sau a metabolitului activ sau asupra agregării plachetare induse de ADP comparativ cu ticagrelor administrat în monoterapie. Dacă sunt indicate din punct de vedere clinic, medicamentele care influențează hemostaza trebuie utilizate cu precauție în asociere cu ticagrelor.

O expunere scăzută și întârziată la inhibitori orali ai receptorului P2Y12, inclusiv ticagrelor și metabolitul său activ, a fost observată la pacienții cu SCA tratați cu morfină (35% reducere a expunerii la ticagrelor). Această interacțiune poate fi legată de reducerea motilității gastrointestinale și se aplică altor opioide. Relevanța clinică este necunoscută, dar datele indică potențial pentru reducerea eficacității ticagrelor la pacienții cărora li se administrează concomitent ticagrelor și morfină. La pacienții cu SCA, la care morfina nu poate fi oprită, iar inhibarea rapidă a receptorului P2Y12 este considerată crucială, utilizarea unui inhibitor parenteral al receptorului P2Y12 poate fi luată în considerare.

#### Efectele ticagrelor asupra altor medicamente

##### Medicamente metabolizate de CYP3A4

- *Simvastatină* – Administrarea concomitentă de ticagrelor și simvastatină a determinat creșterea Cmax de simvastatină cu 81% și ASC cu 56% și a determinat creșterea Cmax de simvastatină acid cu 64% și a ASC cu 52%, la unele persoane creșterile fiind de 2-3 ori. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg pe zi poate provoca reacțiile adverse ale simvastatinei și trebuie evaluată comparativ cu beneficiile potențiale. Nu a existat niciun efect al simvastatinei asupra concentrațiilor plasmatice de ticagrelor. Ticagrelor poate avea un efect similar asupra lovastatinei. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ticagrelor și a simvastatinei sau lovastatinei în doze mai mari de 40 mg.
- *Atorvastatină* – Administrarea concomitentă de atorvastatină și ticagrelor a determinat creșterea

Cmax de atorvastatină acid cu 23% și a ASC cu 36%. Creșteri similare ale ASC și Cmax au fost observate pentru toți metaboliții acizi ai atorvastatinei. Aceste creșteri nu sunt considerate semnificative clinic.

- Nu poate fi exclus un efect similar asupra altor statine metabolizate de CYP3A4. Pacienților din studiul PLATO tratați cu ticagrelor li s-au administrat diferite statine, fără probleme în ceea ce privește siguranța administrării în asociere cu statina la 93% dintre pacienții din grupul PLATO la care s-au administrat aceste medicamente.

Ticagrelor este un inhibitor ușor al CYP3A4. Administrarea concomitentă a ticagrelor și a substraturilor CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (adică cisapridă sau alcaloizi de ergot) nu este recomandată, deoarece ticagrelor poate crește expunerea la aceste medicamente.

#### Substraturi ale gp-P (inclusiv digoxin, ciclosporină)

Administrarea concomitentă a ticagrelor a determinat creșterea Cmax pentru digoxin cu 75% și a ASC cu 28%. Media concentrațiilor plasmatice minime de digoxin a crescut cu aproximativ 30% în cazul administrării concomitente cu ticagrelor, cu unele creșteri maxime individuale de 2 ori. În prezența digoxinului, Cmax și ASC ale ticagrelor și ale metaboliților săi activi nu au fost influențate. Ca urmare, se recomandă monitorizarea corespunzătoare clinică și/sau de laborator în cazul administrării concomitente a ticagrelor cu medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi pentru gp-P, cum este digoxinul.

Nu s-a observat un efect al ticagrelor asupra concentrațiilor ciclosporinei în sânge. Efectul ticagrelor asupra altor substraturi pentru gp-P nu a fost studiat.

#### Medicamente metabolizate de CYP2C9

Administrarea concomitentă a ticagrelor și tolbutamidă nu a determinat modificarea concentrațiilor plasmatice ale niciunui medicament, fapt ce sugerează că ticagrelor nu este un inhibitor al CYP2C9 și este puțin probabil să modifice metabolizarea mediată de CYP2C9 a medicamentelor precum warfarina și tolbutamida.

#### Rosuvastatină

Ticagrelor poate afecta excreția renală a rosuvastatinei, crescând riscul de acumulare a rosuvastatinei. Deși mecanismul exact nu este cunoscut, în unele cazuri, utilizarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a dus la scăderea funcției renale, creșterea nivelului CPK și rabdomioliză.

#### Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a ticagrelor și levonorgestrel și etinilestradiol a determinat creșterea expunerii la etinilestradiol cu aproximativ 20% dar nu a modificat farmacocinetica levonorgestrel. Nu se anticipează niciun efect semnificativ clinic asupra eficacității contraceptivului oral în cazul administrării concomitente de levonorgestrel și etinilestradiol și ticagrelor.

#### Medicamente cunoscute că induc bradicardie

Având în vedere observațiile privind apariția de pauze ventriculare în majoritatea cazurilor asimptomatice și bradicardie, trebuie acordată atenție la administrarea concomitentă de ticagrelor și medicamente cunoscute că induc bradicardie (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, în studiul PLATO nu s-a observat nicio dovadă de reacții adverse semnificative clinic după administrarea concomitentă cu unul sau mai multe medicamente cunoscute că induc bradicardie (de exemplu 96% beta-blocante, 33% blocante ale canalelor de calciu cum sunt diltiazem și verapamil și 4% digoxin).

#### Alte tratamente concomitente

În studiile clinice, ticagrelor a fost administrat frecvent în tratament de lungă durată în asociere cu AAS, inhibitori ai pompei de protoni, statine, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocante ale receptorilor angiotensinei, în funcție de afecțiunile concomitente

asociate și, de asemenea, în tratament de scurtă durată în asociere cu heparină, heparină cu greutate moleculară mică, inhibitori Gp IIb/IIIa cu administrare intravenoasă (vezi pct. 5.1). Nu s-a observat nicio dovadă de interacțiuni adverse semnificative clinic cu aceste medicamente.

Administrarea concomitentă de ticagrelor cu heparină, enoxaparină sau desmopresină nu a avut niciun efect asupra timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), a timpului de coagulare activată (ACT) sau a determinărilor factorului Xa. Cu toate acestea, având în vedere potențialele interacțiuni farmacodinamice, administrarea concomitentă de ticagrelor și medicamente despre care se cunoaște că influențează hemostaza trebuie efectuată cu precauție.

Având în vedere tulburările de sângerare la nivel cutanat raportate în cazul ISRS (de exemplu, paroxetină, sertralină și citalopram), se recomandă precauție în cazul administrării ISRS în asociere cu ticagrelor deoarece poate crește riscul de sângerare.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu ticagrelor, pentru evitarea sarcinii.

##### Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea ticagrelor la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu este recomandată administrarea ticagrelor în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Datele de farmacodinamie/toxicologie disponibile la animale au evidențiat excreția în lapte a ticagrelor și a metabolizilor săi activi (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/nu administra ticagrelor trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Ticagrelor nu a avut niciun efect asupra fertilității la animale, masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ticagrelor are influență neglijabilă sau nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu ticagrelor, au fost raportate amețeală și stare de confuzie. Prin urmare, pacienții care prezintă aceste simptome trebuie să fie atenți în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță pentru ticagrelor a fost evaluat în două studii clinice mari, de fază 3 (PLATO și PEGASUS), care au inclus mai mult de 39000 de pacienți (vezi pct. 5.1).

În studiul PLATO, în grupul pacienților care au utilizat ticagrelor a fost o incidență mai mare a întreruperii studiului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu clopidogrel (7,4% comparativ cu 5,4%). În PEGASUS, pacienții care au utilizat ticagrelor au prezentat o incidență mai mare a cazurilor de întrerupere a studiului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu AAS în monoterapie (16,1% pentru ticagrelor 60 mg plus AAS comparativ cu 8,5% pentru AAS în monoterapie). Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții tratați cu ticagrelor au fost sângerare și dispnee (vezi pct. 4.4).



### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În cadrul studiilor sau după punerea pe piață a ticagrelor, au fost identificate următoarele reacții adverse (Tabelul 1).

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). În cadrul fiecărei categorii, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 – Reacții adverse în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)

| ASO                                                                  | Foarte frecvente                                    | Frecvente                                                                         | Mai puțin frecvente                                 | Cu frecvență necunoscută                         |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Tumori benigne, maligne și nespecifice (inclusiv chisturi și polipi) |                                                     |                                                                                   | Sângerări tumorale <sup>a</sup>                     |                                                  |
| Tulburări ale Sistemului sangvin și limfatic                         | Tulburări sanguine induse de sângerări <sup>b</sup> |                                                                                   |                                                     | Purpură trombotică trombocitopenică <sup>c</sup> |
| Tulburări ale sistemului imunitar                                    |                                                     |                                                                                   | Hipersensibilitate, inclusiv angioedem <sup>c</sup> |                                                  |
| Tulburări metabolice și de nutriție                                  | Hiperuricemie <sup>d</sup>                          | Gută/artrită gutoasă                                                              |                                                     |                                                  |
| Tulburări psihice                                                    |                                                     |                                                                                   | Confuzie                                            |                                                  |
| Tulburări ale sistemului nervos                                      |                                                     | Amețeală, sincopă, cefalee                                                        | Hemoragie intracraniană <sup>m</sup>                |                                                  |
| Tulburări oculare                                                    |                                                     |                                                                                   | Hemoragie oculară <sup>e</sup>                      |                                                  |
| Tulburări acustice și vestibulare                                    |                                                     | Vertij                                                                            | Hemoragie otică                                     |                                                  |
| Tulburări cardiace                                                   |                                                     |                                                                                   |                                                     | Bradiaritmie, Bloc AV <sup>c</sup>               |
| Tulburări vasculare                                                  |                                                     | Hipotensiune arterială                                                            |                                                     |                                                  |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale                     | Dispnee                                             | Sângerări la nivelul aparatului respirator <sup>f</sup>                           |                                                     |                                                  |
| Tulburări gastrointestinale                                          |                                                     | Hemoragie gastrointestinală <sup>g</sup> , Diaree, Greăță, Dispepsie, Constipație | Hemoragie retroperitoneală                          |                                                  |

| ASO                                                                                | Foarte<br>frecvente | Frecvente                                                                                         | Mai puțin<br>frecvente                                     | Cu frecvență<br>necunoscută |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Afecțiuni<br>cutanate<br>și ale țesutului<br>subcutanat                            |                     | Sângerări<br>subcutanate sau<br>dermice <sup>h</sup> , Erupție<br>cutanată<br>tranzitorie, Prurit |                                                            |                             |
| Tulburări<br>musculoscheletice<br>și ale<br>țesutului<br>conjunctiv                |                     |                                                                                                   | Sângerări<br>musculare <sup>i</sup>                        |                             |
| Tulburări renale<br>și<br>ale căilor urinare                                       |                     | Sângerări la<br>nivelul tractului<br>urinar <sup>j</sup>                                          |                                                            |                             |
| Tulburări ale<br>aparaturii genitale<br>și sânului                                 |                     |                                                                                                   | Sângerări la<br>nivelul aparatului<br>genital <sup>k</sup> |                             |
| Investigații<br>diagnostice                                                        |                     | Creșterea<br>concentrației<br>plasmatice a<br>creatininei <sup>d</sup>                            |                                                            |                             |
| Leziuni,<br>intoxicații<br>și complicații<br>legate de<br>procedurile<br>utilizate |                     | Hemoragii<br>postprocedurale,<br>Sângerări<br>traumatice <sup>l</sup>                             |                                                            |                             |

<sup>a</sup> de exemplu, sângerări induse de cancerul de vezică urinară, cancer gastric, cancer de colon  
<sup>b</sup> de exemplu, tendință crescută la formarea de echimoze, hematoame spontane, diateze hemoragice  
<sup>c</sup> Raportat după punerea pe piață a medicamentului  
<sup>d</sup> Frecvență derivată din observațiile de laborator (creșterea acidului uric > limita superioară normală față de o valoare mai mică sau în intervalul de referință la momentul inițial. Creșterea creatininei > 50% față de momentul inițial) și nu valoarea brută a frecvenței raportate a evenimentului advers.  
<sup>e</sup> de exemplu, hemoragie conjunctivală, retiniană, intraoculară  
<sup>f</sup> de exemplu, epistaxis, hemoptizie  
<sup>g</sup> de exemplu, sângerare gingivală, hemoragie rectală, hemoragie prin ulcer gastric  
<sup>h</sup> de exemplu, echimoză, hemoragie cutanată, peteșii  
<sup>i</sup> de exemplu, hemartroză, sângerare musculară  
<sup>j</sup> de exemplu, hematurie, cistită hemoragică  
<sup>k</sup> de exemplu, hemoragie vaginală, hematospermie, sângerări în postmenopauză  
<sup>l</sup> de exemplu, contuzie, hematom traumatic, hemoragie post-traumatică  
<sup>m</sup> de exemplu, spontane, legate de proceduri medicale sau hemoragie intracraniană traumatică

#### Descrierea unora dintre reacțiile adverse

##### Sângerare

##### Sângerări în studiul PLATO

Rezultatele globale ale incidențelor sângerărilor în studiul PLATO sunt prezentate în Tabelul 2.

#### Tabelul 2 – Analiza evenimentelor generale de sângerare, Estimarea Kaplan-Meier la 12 luni

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ticagrelor 90 mg de două ori pe zi<br>N=9235 | Clopidogrel<br>N=9186 | valoarea $p^*$ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|----------------|
| Total Majore PLATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 11,6                                         | 11,2                  | 0,4336         |
| Majore Fatale/Care pun în pericol viața PLATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5,8                                          | 5,8                   | 0,6988         |
| Majore non-CABG PLATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4,5                                          | 3,8                   | 0,0264         |
| Majore non-procedurale PLATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3,1                                          | 2,3                   | 0,0058         |
| Majore + minore totale PLATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 16,1                                         | 14,6                  | 0,0084         |
| Majore + minore non-procedurale PLATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5,9                                          | 4,3                   | <0,0001        |
| Majore conform TIMI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 7,9                                          | 7,7                   | 0,5669         |
| Majore + minore conform TIMI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11,4                                         | 10,9                  | 0,3272         |
| <b>Definirea categoriilor de hemoragie:</b><br><i>Hemoragii majore fatale/care pun în pericol viața:</i> manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau cu transfuzie cu $\geq 4$ unități de masă eritocitară; sau fatale; sau intracraniene; sau intrapericardice cu tamponadă cardiacă; sau cu șoc hipovolemic sau cu hipotensiune arterială severă care necesită vasopresoare sau intervenție chirurgicală.<br><i>Majore - altele:</i> manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei între 30-50 g/l sau cu transfuzie de 2-3 unități de masa eritocitară; sau cu incapacitate semnificativă.<br><i>Hemoragii minore:</i> necesită intervenție medicală pentru oprirea sau tratamentul hemoragiei.<br><i>Hemoragie majoră TIMI:</i> manifestă clinică cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau hemoragie intracraniană.<br><i>Hemoragie minoră TIMI:</i> manifestă clinic cu scădere între 30 -50 g/l a hemoglobinei.<br>$p^*$ valoarea $p$ a fost calculată cu ajutorul modelului Cox proporțional de risc, cu grupul de tratament ca singură variabilă exploratorie. |                                              |                       |                |

Incidența hemoragiilor PLATO majore fatale/care pun în pericol viața, a hemoragiilor majore totale PLATO, hemoragiilor majore TIMI sau hemoragiilor minore TIMI nu a fost diferită între ticagrelor și clopidogrel (Tabelul 2). Cu toate acestea, mai multe hemoragii combinate majore + minore PLATO au survenit în cazul ticagrelor comparativ cu clopidogrel. Câțiva pacienți din studiul PLATO au avut hemoragii fatale: 20 (0,2%) pentru ticagrelor și 23 (0,3%) pentru clopidogrel (vezi pct. 4.4).

Vârsta, sexul, greutatea, rasa, regiunea geografică, afecțiunile asociate, tratamentele concomitente și antecedentele medicale, incluzând un AVC sau un accident ischemic tranzitor în antecedente nu au constituit factori predictivi pentru hemoragii în general și nici pentru hemoragiile majore PLATO nelegate de proceduri. Astfel, nu a fost identificat niciun grup special ca având risc pentru orice tip de hemoragii.

**Hemoragii legate de CABG:**

În studiul PLATO, 42% din cei 1584 de pacienți (12% din grup) care au fost supuși unei intervenții de tip CABG au prezentat hemoragii PLATO majore fatale/care au pus în pericol viața, fără diferențe între grupurile de tratament. Hemoragii fatale legate de CABG au survenit la 6 pacienți în fiecare dintre grupurile de tratament (vezi pct. 4.4).

**Hemoragii nelegate de CABG și hemoragii nelegate de proceduri:**

Ticagrelor și clopidogrel nu au fost diferite în ceea ce privește hemoragiile nelegate de CABG fatale PLATO majore/care pun în pericol viața, însă hemoragiile majore totale definite conform PLATO, majore TIMI și majore + minore TIMI au fost mai frecvente în cazul ticagrelor. Similar, după excluderea tuturor hemoragiilor legate de proceduri, mai multe hemoragii au survenit în cazul ticagrelor decât în cazul clopidogrel (Tabelul 2). Întreruperea tratamentului ca urmare a hemoragiilor

nelegate de proceduri a fost mai frecventă în cazul ticagrelor (2,9%) față de clopidogrel (1,2%;  $p < 0,001$ ).

#### Hemoragii intracraniene:

Au existat mai multe hemoragii intracraniene nelegate de proceduri în cazul ticagrelor ( $n = 27$  de hemoragii la 26 de pacienți, 0,3%) decât în cazul clopidogrel ( $n = 14$  hemoragii, 0,2%), dintre care 11 hemoragii în cazul ticagrelor și 1 în cazul clopidogrel au fost fatale. Nu au existat diferențe în ceea ce privește hemoragiile fatale globale.

#### Sângerări în studiul PEGASUS

Rezultatele generale privind sângerările în studiul PEGASUS sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3 - Analiza evenimentelor generale de sângerare, estimări Kaplan-Meier la 36 de luni (studiul PEGASUS)**

| Criterii principale de evaluare a siguranței                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ticagrelor 60 mg de două ori pe zi + AAS<br>N=6958 |                       | AAS în monoterapie<br><br>N=6996 | valuarea p |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | KM%                                                | Rata riscului (95% Î) | KM%                              |            |
| Categorii TIMI de clasificare a sângerărilor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |                       |                                  |            |
| Majore TIMI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2,3                                                | 2,32<br>(1,68, 3,21)  | 1,1                              | <0,0001    |
| Letale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,3                                                | 1,00<br>(0,44, 2,27)  | 0,3                              | 1,0000     |
| Hemoragie IC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,6                                                | 1,33<br>(0,77, 2,31)  | 0,5                              | 0,3130     |
| Alte sângerări TIMI majore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,6                                                | 3,61<br>(2,31, 5,65)  | 0,5                              | <0,0001    |
| TIMI majore sau minore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3,4                                                | 2,54<br>(1,93, 3,35)  | 1,4                              | <0,0001    |
| TIMI majore sau minore sau care necesită îngrijire medicală                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 16,6                                               | 2,64<br>(2,35, 2,97)  | 7,0                              | <0,0001    |
| Categorii PLATO de clasificare a sângerărilor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                    |                       |                                  |            |
| Majore PLATO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3,5                                                | 2,57<br>(1,95, 3,37)  | 1,4                              | <0,0001    |
| Letale/care pun viața în pericol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2,4                                                | 2,38<br>(1,73, 3,26)  | 1,1                              | <0,0001    |
| Alte sângerări PLATO majore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,1                                                | 3,37<br>(1,95, 5,83)  | 0,3                              | <0,0001    |
| PLATO majore sau minore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 15,2                                               | 2,71<br>(2,40, 3,08)  | 6,2                              | <0,0001    |
| <u>Definirea categoriilor sângerărilor:</u><br><i>Majore TIMI:</i> sângerări letale SAU orice sângerare intracraniană SAU semne clinice evidente de sângerare asociată cu scăderea hemoglobinei (Hb) ≥50 g/l sau, dacă valoarea Hb nu este disponibilă, scăderea hematocritului (Ht) cu 15%.<br><i>Letale:</i> eveniment hemoragic care determină direct decesul în 7 zile.<br><i>Hemoragie IC:</i> hemoragie intracraniană.<br><i>Alte TIMI majore:</i> hemoragii majore non-fatale, non-IC.<br><i>TIMI minore:</i> manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei de 30-50 g/l.<br><i>TIMI care necesită îngrijire medicală:</i> necesită intervenție SAU determină spitalizare SAU impune evaluarea. |                                                    |                       |                                  |            |

*PLATO majore letale/care pun viața în pericol:* sângerări letale SAU sângerări intracraniene SAU sângerări intrapericardice cu tamponadă cardiacă SAU cu șoc hipovolemic sau hipotensiune arterială severă care necesită administrarea de vasopresoare /inotrope sau intervenție chirurgicală SAU sângerări manifeste clinic cu scăderea hemoglobinei >50 g/l SAU cu necesitate transfuzie cu ≥4 unități de masă eritocitară

*Alte PLATO majore:* care induc dizabilitate semnificativă SAU sângerări manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei între

30-50 g/l SAU cu transfuzie de 2-3 unități de masă eritocitară.

*PLATO minore:* care necesită intervenție medicală pentru oprirea sau tratamentul sângerării.

În studiul PEGASUS, incidența hemoragiilor majore TIMI în cazul administrării de ticagrelor 60 mg de două ori pe zi a fost mai mare decât cu AAS în monoterapie. Nu a fost observată creșterea riscului de sângerare în cazul hemoragiei letale și a fost observată doar o creștere mică a riscului de hemoragie intracraniană, comparativ cu AAS în monoterapie. În studiu au fost raportate puține cazuri de sângerare letală, 11 (0,3%) pentru ticagrelor 60 mg și 12 (0,3%) pentru AAS în monoterapie. Creșterea observată a riscului de sângerare majoră TIMI cu ticagrelor 60 mg a fost indusă în principal de frecvența mai mare a sângerărilor majore TIMI din categoria Altele, determinată de evenimentele gastrointestinale.

O creștere a tendinței la sângerare similară sângerărilor majore TIMI a fost observată și pentru categoria sângerărilor majore și minore TIMI, sângerărilor majore PLATO și sângerărilor majore și minore PLATO (vezi Tabelul 3). Întreruperea tratamentului din cauza sângerărilor a fost mai frecventă cu ticagrelor 60 mg comparativ cu AAS în monoterapie (6,2% și, respectiv 1,5%). Majoritatea acestor sângerări au avut severitate redusă (clasificate ca TIMI care necesită îngrijire medicală), de exemplu, epistaxis, formarea de echimoze și hematoame.

Profilul hemoragic al ticagrelor 60 mg a fost constant în multiple subgrupe predefinite (de exemplu, în funcție de vârstă, sex, greutate, rasă, regiune geografică, afecțiuni asociate, tratament concomitent și istoric medical) pentru evenimentele de sângerări majore TIMI, sângerări majore și minore TIMI și sângerări majore PLATO.

**Hemoragie intracraniană:**

Au fost raportate hemoragii IC spontane cu o rată similară pentru ticagrelor 60 mg și AAS în monoterapie (n=13, 0,2% în ambele grupuri de tratament). Hemoragiile IC traumatice și procedurale au avut o creștere mică în grupul de tratament cu ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) comparativ cu AAS administrat în monoterapie (n=10, 0,1%). Au existat 6 cazuri de hemoragie IC letală cu ticagrelor 60 mg și 5 cazuri de hemoragie IC letală în grupul cu AAS în monoterapie. Incidența sângerărilor intracraniene a fost mică în ambele grupuri de tratament având în vedere comorbiditățile și factorii de risc CV semnificativi la populația din acest studiu.

### Dispnee

Dispneea, o senzație de sufocare, este raportată de către pacienții tratați cu ticagrelor. În studiul PLATO, evenimentele adverse (AE) de dispnee (dispnee, dispnee de repaus, dispnee de efort, dispnee paroxistică nocturnă și dispnee nocturnă), evaluate combinat, au fost raportate de 13,8% dintre pacienții tratați cu ticagrelor și de 7,8% dintre pacienții tratați cu clopidogrel. La 2,2% dintre pacienții tratați cu ticagrelor și la 0,6% dintre cei tratați cu clopidogrel, investigatorii au considerat dispneea ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul în studiul PLATO și puține au fost severe (0,14% în cazul ticagrelor; 0,02% în cazul clopidogrel) (vezi pct. 4.4). Majoritatea simptomelor de dispnee raportate au fost ușoare până la moderate ca intensitate, și majoritatea au fost raportate ca un episod unic apărut precoce după începerea tratamentului.

Comparativ cu clopidogrel, este posibil ca pacienții cu astm bronșic/BPOC tratați cu ticagrelor să prezinte un risc crescut de a dispnee non-severă (3,29% în cazul ticagrelor față de 0,53% în cazul clopidogrel) și dispnee severă (0,38% în cazul ticagrelor față de 0,00% în cazul clopidogrel). În

termeni absoluți, acest risc a fost mai mare decât în populația generală a studiului PLATO. Ticagrelor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de astm bronșic și/sau BPOC (vezi pct. 4.4).

Aproximativ 30% din episoade s-au remis în decurs de 7 zile. Studiul PLATO a inclus pacienți care la momentul inițial aveau insuficiență cardiacă, BPOC sau astm bronșic; la acești pacienți și cei vârstnici probabilitatea de a raporta a fost mai mare. În cazul ticagrelor, 0,9% dintre pacienți au întrerupt administrarea substanței active din cauza dispneei, comparativ cu 0,1% dintre cei la care s-a administrat clopidogrel. Incidența mai mare a dispneei în cazul ticagrelor nu este asociată cu cazuri noi sau agravări ale afecțiunilor cardiace sau pulmonare (vezi pct. 4.4). Ticagrelor nu influențează testele funcționale pulmonare.

În studiul PEGASUS, dispneea a fost raportată la 14,2% dintre pacienții care au utilizat ticagrelor 60 mg de două ori pe zi și la 5,5% dintre pacienții care au utilizat AAS în monoterapie. La fel ca în studiul PLATO, de cele mai multe ori, dispneea a avut intensitate ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4). Pacienții care au raportat dispnee au fost în general vârstnici, frecvent cu afecțiuni preexistente cum sunt dispnee, BPOC sau astm bronșic.

#### Investigații diagnostice

Creșterea acidului uric: În studiul PLATO, acidul uric seric a crescut peste limita superioară a normalului la 22% dintre pacienții la care s-a administrat ticagrelor comparativ cu 13% dintre pacienții la care s-a administrat clopidogrel. Procentele corespunzătoare în studiul PEGASUS au fost de 9,1%, 8,8% și 5,5% pentru ticagrelor 90 mg, 60 mg și, respectiv, placebo. Acidul uric seric mediu a crescut cu aproximativ 15% în cazul ticagrelor, comparativ cu aproximativ 7,5% în cazul clopidogrel și, după oprirea tratamentului, a scăzut la aproximativ 7% în cazul ticagrelor, însă nu s-a observat nicio scădere în cazul clopidogrel. În studiul PEGASUS, s-a observat creșterea reversibilă a valorii medii al acidului uric de 6,3% pentru ticagrelor 90 mg și, respectiv, și 5,6% pentru ticagrelor 60 mg comparativ cu reducerea cu 1,5% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiul PLATO, frecvența cazurilor de artrită gutoasă a fost de 0,2% pentru ticagrelor comparativ cu 0,1% pentru clopidogrel. Procentele corespunzătoare pentru incidența gutei/artritei gutoase în studiul PEGASUS au fost 1,6%, 1,5% și 1,1% pentru ticagrelor 90 mg, 60 mg și, respectiv placebo.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Ticagrelor este bine tolerat în doze unice de până la 900 mg. Toxicitatea gastrointestinală a limitat creșterea dozelor, într-un singur studiu cu doze crescătoare. Alte reacții adverse semnificative clinic care pot să apară în caz de supradozaj includ dispnee și pauze ventriculare (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, pot apărea reacțiile adverse de mai sus și trebuie luată în considerare monitorizarea EKG.

În prezent nu există niciun antidot cunoscut pentru contracararea efectelor ticagrelor și ticagrelor nu este dializabil (vezi pct. 5.2). Tratamentul supradozajului trebuie să respecte standardele locale ale practicii medicale. Efectul anticipat al administrării excesive de ticagrelor constă în prelungirea duratei

riscului de sângerare asociat cu inhibarea plachetară. Este puțin probabil ca transfuzia de trombocite să prezinte beneficiu clinic la pacienții cu hemoragie (vezi pct. 4.4). Dacă apare sângerare, trebuie instituite alte măsuri de susținere adecvate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, inhibitori ai agregării plachetare, excluzând heparina, Codul ATC: B01AC24.

#### Mecanism de acțiune

Ticagrelor, un membru al clasei de medicamente ciclopentilriazolopirimidine (CPTP), care, în cazul administrării orale, este un antagonist al receptorului P2Y<sub>12</sub>, selectiv, cu acțiune direct și legare reversibilă, care împiedică activarea și agregarea plachetară dependentă de P2Y<sub>12</sub> și mediate de ADP. Ticagrelor nu împiedică legarea ADP, dar atunci când se leagă de receptorul P2Y<sub>12</sub> împiedică transducția semnalului indusă de ADP. Deoarece plachetele contribuie la inițierea și/sau evoluția complicațiilor trombotice ale bolii aterosclerotice, s-a arătat că inhibarea funcției plachetare reduce riscul evenimentelor CV, așa cum sunt decesul, IM sau AVC.

Ticagrelor determină, de asemenea, creșterea concentrației locale de adenzină endogenă, prin inhibarea transportorului echilibrant de nucleotidă-1 (ENT-1).

S-a demonstrat că ticagrelor amplifică o serie de efecte induse de adenzină la subiecții sănătoși și la pacienții cu SCA: vasodilație (măsurată prin fluxul coronarian crescut la voluntarii sănătoși și la pacienții cu SCA; cefalee), inhibarea funcției plachetare (în sângele uman in vitro) și dispnee. Totuși, legătura între creșterea concentrației de adenzină și rezultatele clinice (de exemplu morbiditatemortalitate) nu a fost clar elucidată.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Debutul acțiunii*

La pacienții cu boală coronariană ischemică (BCI) stabilă tratați cu AAS, ticagrelor prezintă un debut rapid al efectului farmacologic, așa cum este demonstrat de o inhibare medie a agregării plachetare (IAP) pentru ticagrelor la 0,5 ore după o doză de încărcare de 180 mg de aproximativ 41%, efectul IAP maxim fiind de 89% la 2-4 ore după administrarea dozei, care s-a menținut între 2 și 8 ore. 90% dintre pacienți aveau un grad final al IAP >70% la 2 ore după administrarea dozei.

##### *Terminarea acțiunii*

Dacă este planificată o procedură CABG, riscul de sângerare ca urmare a administrării ticagrelor este crescut comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii administrării cu mai puțin de 96 de ore înainte de procedură.

##### *Date privind trecerea la ticagrelor*

Trecerea de la clopidogrel 75 mg la ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, determină creșterea absolută a IAP cu 26,4%, iar trecerea de la ticagrelor la clopidogrel a determinat scăderea absolută a IAP cu 24,5%. Pacienții pot fi trecuți de la clopidogrel la ticagrelor fără nicio întrerupere a efectului antiplachetar (vezi pct. 4.2).

#### Siguranță și eficacitate clinică

Datele clinice de eficacitate și siguranță pentru ticagrelor provin din două studii clinice de fază 3:

- Studiul PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], o comparație între ticagrelor și clopidogrel, ambele administrate în asociere cu AAS sau alt tratament standard.

- Studiul PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], o comparație între ticagrelor în asociere cu AAS și AAS în monoterapie.

#### Studiul PLATO (Sindrom coronarian acut)

Studiul PLATO a inclus 18624 de pacienți care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de angină instabilă (AI), infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și care inițial au fost tratați medical sau prin intervenție coronariană percutană (PCI) sau prin CABG.

#### *Eficacitate clinică*

În condițiile administrării zilnice de AAS, administrarea ticagrelor 90 mg de două ori pe zi a demonstrat superioritate față de clopidogrel 75 mg zilnic în prevenirea criteriului de evaluare final principal compus: deces de cauză CV, IM sau AVC, diferența datorându-se decesului de cauză CV și IM. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (posibil 600 mg dacă s-a efectuat PCI) sau 180 mg ticagrelor.

Rezultatul a apărut precoce (reducere a riscului absolut [RRA] de 0,6% și reducere a riscului relativ [RRR] de 12% la 30 de zile), cu un efect al tratamentului constant pe toată durata perioadei de 12 luni, producând o RRA de 1,9% pe an, cu o RRR de 16%. Aceasta sugerează că este adecvat tratamentul pacienților cu ticagrelor 90 mg de două ori pe zi timp de maxim 12 luni (vezi pct. 4.2). Tratamentul a 54 de pacienți cu SCA cu ticagrelor în loc de clopidogrel va preveni 1 eveniment aterotrombotic; tratamentul a 91 de pacienți va preveni 1 deces de cauză CV (vezi Figura 1 și Tabelul 4).

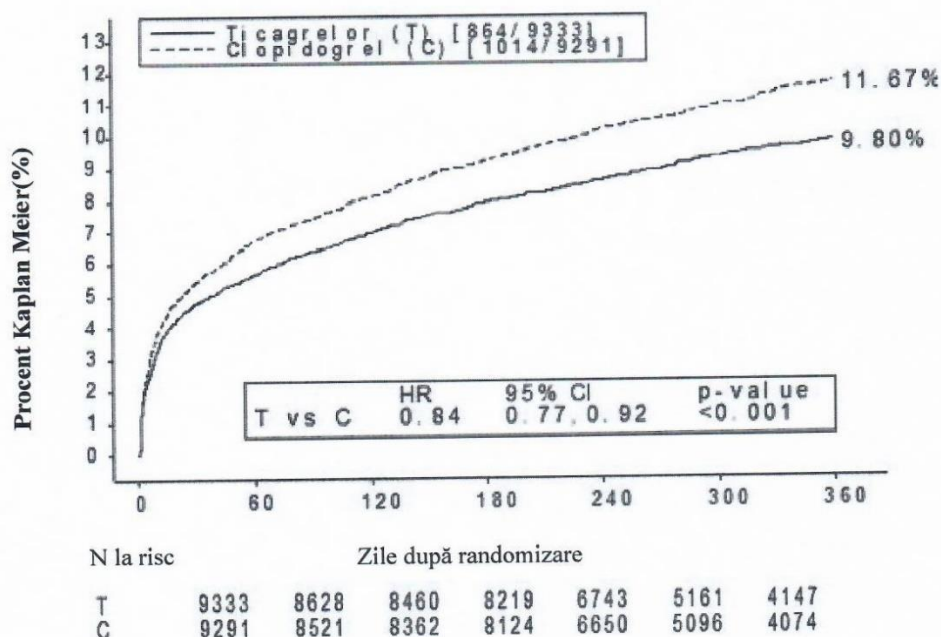
Efectul tratamentului cu ticagrelor față de clopidogrel apare constant în multe subgrupuri, incluzând greutatea; sexul; antecedentele de diabet zaharat, accidentul ischemic tranzitor sau AVC nehemoragic sau revascularizarea; tratamentele concomitente incluzând heparine, inhibitori ai Gp IIb/IIIa și inhibitori ai pompei de protoni (vezi pct. 4.5); diagnosticul final al evenimentului inițial (STEMI, NSTEMI sau AI); și tipurile de tratament intenționat la randomizare (invaziv sau medical).

S-a observat o interacțiune slab semnificativă a tratamentului cu regiunea geografică, în care rata riscului (RR) pentru obiectivul principal favorizează ticagrelor în restul lumii, dar favorizează clopidogrel în America de Nord, care a reprezentat aproximativ 10% din populația generală studiată (valoarea p pentru interacțiune = 0,045). Analizele exploratorii sugerează o posibilă asociere cu doza de AAS, aceea că reducerea eficacității ticagrelor a fost observată la creșterea dozelor de AAS. Dozele zilnice repetate de AAS administrate în asociere cu ticagrelor trebuie să fie de 75-150 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Figura 1 prezintă estimarea riscului primei apariții a oricărui eveniment care face parte din obiectivul compozit de evaluare a eficacității.

*Figura 1 – Analiza criteriului principal de evaluare compus din deces CV, IM și AVC (studiul PLATO)*





Ticagrelor a redus apariția evenimentelor din cadrul criteriului principal compus comparativ cu clopidogrel, atât la populația cu AI/STEMI, cât și la cea cu NSTEMI (Tabelul 4). Astfel, tratamentul cu ticagrelor 90 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS în doză mică poate fi administrat la pacienții cu SCA (angină pectorală instabilă, IM fără supra-denivelare de ST [NSTEMI] sau IM cu supradenivelare de ST [STEMI]), inclusiv la pacienți cu tratament medicamentos, precum și la cei cu intervenție coronariană percutanată (PCI) sau by-pass coronarian (CABG).

*Tabelul 4 – Analiza criteriilor principale și secundare de eficacitate (PLATO)*

|                                                           | Ticagrelor 90 mg de două ori pe zi (% pacienți cu evenimente) N=9333 | Clopidogrel 75 mg o dată pe zi (% pacienți cu evenimente) N=9291 | RRA <sup>a</sup> (%/an) | RRR <sup>a</sup> (%) (95% ÎI) | valuarea <i>p</i>   |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Deces de cauză CV/ IM (excluzând IM asimptomatic) sau AVC | 9,3                                                                  | 10,9                                                             | 1,9                     | 16 (8, 23)                    | 0,0003              |
| Procedură invazivă                                        | 8,5                                                                  | 10,0                                                             | 1,7                     | 16 (6, 25)                    | 0,0025              |
| Tratament medicamentos                                    | 11,3                                                                 | 13,2                                                             | 2,3                     | 15 (0,3, 27)                  | 0,0444 <sup>d</sup> |
| Deces de cauză CV                                         | 3,8                                                                  | 4,8                                                              | 1,1                     | 21 (9, 31)                    | 0,0013              |
| IM (excluzând IM asimptomatic) <sup>b</sup>               | 5,4                                                                  | 6,4                                                              | 1,1                     | 16 (5, 25)                    | 0,0045              |
| AVC                                                       | 1,3                                                                  | 1,1                                                              | -0,2                    | -17 (-52, 9)                  | 0,2249              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |      |     |             |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-----|-------------|---------------------|
| Mortalitatea de orice cauză, IM (excluzând IM silențios), AVC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 9,7  | 11,5 | 2,1 | 16 (8, 23)  | 0,0001              |
| Deces de cauză CV, IM total, AVC, IRG, IR, AIT, Alte EAT <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13,8 | 15,7 | 2,1 | 12 (5, 19)  | 0,0006              |
| Mortalitate de orice cauză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4,3  | 5,4  | 1,4 | 22 (11, 31) | 0,0003 <sup>d</sup> |
| Tromboză de stent definită                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,2  | 1,7  | 0,6 | 32 (8, 49)  | 0,0123 <sup>d</sup> |
| <sup>a</sup> RRA = reducere a riscului absolut; RRR = reducere a riscului relativ = (1- riscul relativ) x 100%. O RRR negativă indică o creștere a riscului relativ.<br><sup>b</sup> Excluzând IM asimptomatic<br><sup>c</sup> IRG = ischemie recurentă gravă; IR = ischemie recurentă; AIT = accident ischemic tranzitor; ETA = eveniment arterial trombotic. IM totale includ IM silențios, data evenimentului fiind considerată data diagnosticării.<br><sup>d</sup> Valoarea nominală a semnificației; toate celelalte sunt semnificative statistic formal prin analiza ierarhică prestabilită. |      |      |     |             |                     |

#### *Substudiul genetic PLATO*

Genotiparea CYP2C19 și ABCB1 la 10285 de pacienți din studiul PLATO a furnizat asocierea dintre grupurile genotipului și rezultatele din PLATO. Superioritatea ticagrelor față de clopidogrel în ceea ce privește reducerea evenimentelor CV majore nu a fost afectată semnificativ de genotipul CYP2C19 sau ABCB1 al pacientului. La fel ca în cazul studiului global PLATO, hemoragiile majore PLATO totale nu au diferit între ticagrelor și clopidogrel, indiferent de genotipul CYP2C19 sau ABCB1. Hemoragiile majore PLATO nelegate de CABG au crescut în cazul ticagrelor comparativ cu clopidogrel la pacienții cu una sau mai multe pierderi ale funcției alelelor CYP2C19, dar au fost similare la pacienții cu clopidogrel fără pierdere a funcției alelei.

#### *Criteriul de evaluare compus de eficacitate și siguranță*

Un criteriu de evaluare compus de eficacitate și siguranță (deces de cauză CV, IM, AVC sau hemoragii “totale majore” conform PLATO) indică faptul că beneficiul în ceea ce privește eficacitatea ticagrelor comparativ cu clopidogrel nu este anulat de evenimentele hemoragice majore (RRA 1,4%, RRR 8%, riscul relativ 0,92; p=0,0257) timp de 12 luni după SCA.

#### *Siguranță clinică*

##### *Substudiul Holter:*

Pentru a studia apariția pauzelor ventriculare și altor episoade aritmice în timpul studiului PLATO, investigatorii au efectuat monitorizare Holter la un subgrup de aproximativ 3000 de pacienți, din care aproximativ 2000 aveau înregistrări atât în faza acută a SCA cât și după o lună. Principala variabilă de interes a fost reprezentată de apariția pauzelor ventriculare cu durată  $\geq 3$  secunde. Mai mulți pacienți au prezentat pauze ventriculare în cazul utilizării de ticagrelor (6,0%), comparativ cu clopidogrel (3,5%) în faza acută; 2,2% și, respectiv, 1,6% după 1 lună (vezi pct. 4.4). Creșterea pauzelor ventriculare în faza acută a SCA a fost mai pronunțată la pacienții cu antecedente de ICC tratați cu ticagrelor (9,2% față de 5,4% la pacienții fără antecedente de ICC, la pacienții tratați cu clopidogrel, 4,0% la cei cu față de 3,6% la cei fără antecedente de ICC). Acest dezechilibru nu a survenit la o lună: 2,0% față de 2,1% la pacienții tratați cu ticagrelor cu și fără antecedente de ICC, respectiv, și 3,8% față de 1,4% la pacienții tratați cu clopidogrel. Nu au existat consecințe adverse clinice asociate cu acest

dezechilibru (incluzând implantarea de pacemaker) la această grupă de pacienți.

#### Studiul PEGASUS (istoric de infarct miocardic)

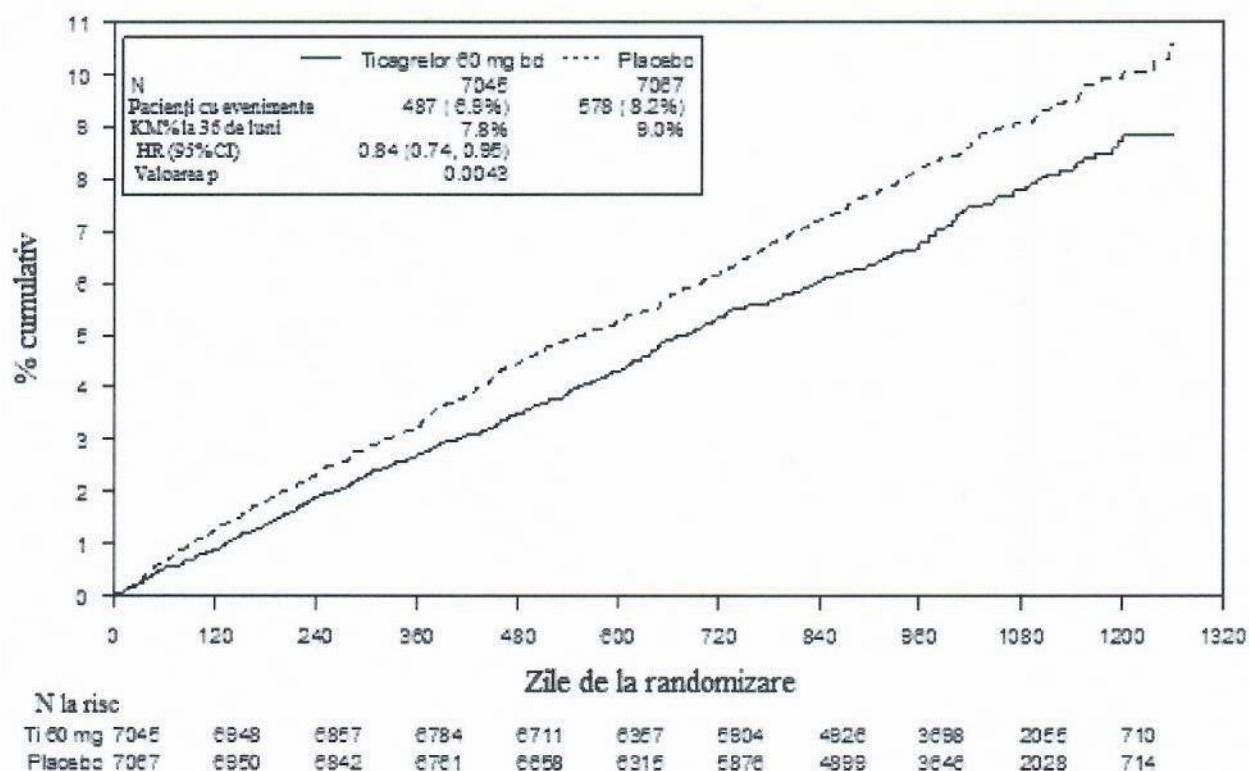
Studiul PEGASUS TIMI-54, care a înrolat 21162 pacienți, a fost un studiu clinic randomizat, dubluorbu, controlat placebo, cu grupuri paralele de studiu, internațional, multicentric, cu un protocol determinat de apariția evenimentelor, pentru evaluarea prevenirii evenimentelor aterotrombotice cu ticagrelor administrat în două doze (fie ca 90 mg de două ori pe zi sau 60 mg de două ori pe zi) în asocierie cu AAS în doză mică (75-150 mg) comparativ cu AAS în monoterapie la pacienți cu istoric de IM și factori suplimentari de risc pentru aterotromboză.

Pacienții au fost eligibili pentru participarea în studiu dacă aveau vârsta de cel puțin 50 de ani, cu istoric de IM (1-3 ani înainte de randomizare) și aveau cel puțin unul dintre următorii factori de risc pentru aterotromboză: vârsta  $\geq 65$  de ani, diabet zaharat care necesită administrarea medicației, un al doilea IM în antecedente, dovada bolii coronariene multivasculare sau disfuncției renale cronice, dar nu în stadiul terminal.

Pacienții nu erau eligibili dacă exista planificarea administrării unui antagonist de receptori P2Y<sub>12</sub>, dipiridamol, cilostazol sau tratament anticoagulant pe durata studiului; dacă aveau o afecțiune hemoragică sau istoric de AVC ischemic sau hemoragie intracraniană, tumoră la nivelul sistemului nervos central sau anomalie vasculară intracraniană; dacă avuseseră hemoragie gastrointestinală cu 6 luni înainte sau intervenție chirurgicală majoră cu 30 de zile înainte.

#### Eficacitate clinică

Figura 2 – Analiza criteriului principal de evaluare compus din deces CV, IM și AVC (studiul PEGASUS)



*Tabelul 5 – Analiza criteriilor principale și secundare de eficacitate (studiul PEGASUS)*

| Caracteristica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ticagrelor 60 mg de două ori pe zi<br>+AAS<br>N = 7045 |      |                      | AAS în monoterapie<br>N = 7067 |      | valoarea p |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|----------------------|--------------------------------|------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pacienți cu<br>evenimente                              | KM % | RR<br>(95% CI)       | Pacienți cu<br>evenimente      | KM % |            |
| Criteriu principal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                        |      |                      |                                |      |            |
| Compus din<br>deces<br>de cauză<br>CV/IM/AVC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 487 (6,9%)                                             | 7,8% | 0,84<br>(0,74, 0,95) | 578 (8,2%)                     | 9,0% | 0,0043 (s) |
| Deces de cauză<br>CV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 174 (2,5%)                                             | 2,9% | 0,83<br>(0,68, 1,01) | 210 (3,0%)                     | 3,4% | 0,0676     |
| IM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 285 (4,0%)                                             | 4,5% | 0,84<br>(0,72, 0,98) | 338 (4,8%)                     | 5,2% | 0,0314     |
| AVC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 91 (1,3%)                                              | 1,5% | 0,75<br>(0,57, 0,98) | 122 (1,7%)                     | 1,9% | 0,0337     |
| Criteriu secundar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                        |      |                      |                                |      |            |
| Deces de cauză<br>CV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 174 (2,5%)                                             |      | 0,83<br>(0,68, 1,01) | 210 (3,0%)                     | 3,4% | -          |
| Deces de orice<br>cauză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 289 (4,1%)                                             | 4,7% | 0,89<br>(0,76, 1,04) | 326 (4,6%)                     | 5,2% | -          |
| Rata riscului și valorile p au fost calculate separat pentru ticagrelor, comparativ cu AAS în monoterapie cu ajutorul modelului Cox proporțional de risc, cu grupul de tratament ca singură variabilă explicativă.<br>Procentul K-M calculat la 36 de luni.<br>Notă: numărul primelor evenimente pentru componentele deces CV, IM și AVC sunt numerele actuale ale primelor evenimente apărute pentru fiecare componentă și nu suma numerelor evenimentelor în obiectivul compozit.<br>(s) indică semnificația statistică.<br>ÎÎ=interval de încredere; CV=cardiovascular; RR=rata riscului; KM=Kaplan-Meier; IM=infarct miocardic; N=număr de pacienți. |                                                        |      |                      |                                |      |            |

Ambele scheme terapeutice cu ticagrelor, cu 90 mg de două ori pe zi și ticagrelor 60 mg de două ori pe zi, în asociere cu AAS au fost superioare față de AAS în monoterapie în prevenirea apariției evenimentelor aterotrombotice (criteriu de evaluare compus: deces CV, IM și AVC), cu un efect constant al tratamentului pe toată perioada studiului, cu 16% RRR și 1,27% RRA pentru ticagrelor 60 mg și 15% RRR și 1,19% RRA pentru ticagrelor 90 mg.

Deși, profilul de eficacitate pentru doza de 90 mg a fost similar cu cel pentru doza de 60 mg, există dovezi privind faptul că doza mai mică are o tolerabilitate mai bună și un profil mai bun de siguranță în legătură cu riscul de sângerare și dispnee. Astfel, doar ticagrelor 60 mg de două ori pe zi administrat în asociere cu AAS este recomandat pentru prevenirea apariției evenimentelor aterotrombotice (deces CV, IM și AVC) la pacienți cu istoric de IM și risc crescut pentru apariția unui eveniment aterotrombotic.

Comparativ cu AAS în monoterapie, ticagrelor 60 mg de două ori pe zi a determinat reducerea semnificativă a evenimentelor din cadrul criteriului principal de evaluare compus din deces CV, IM sau AVC. Fiecare dintre aceste componente a contribuit la reducerea obiectivului primar compozit (deces CV 17% RRR, IM 16% RRR și AVC 25% RRR).

RRR pentru criteriul de evaluare compus în perioada 1-360 de zile (17% RRR) a fost similar în continuare, din ziua 361 (16% RRR). Datele referitoare la siguranța și eficacitatea ticagrelor în cazul tratamentului extins peste 3 ani sunt limitate.

Nu există dovezi ale beneficiului (nu a rezultat o reducere a criteriului principal de evaluare compus de deces CV, IM și AVC, dar s-a înregistrat o creștere a sângerărilor majore) când ticagrelor 60 mg administrat de două ori pe zi a fost introdus la pacienții stabili clinic la > 2 ani de la IM, sau la mai mult de un an de la oprirea tratamentului cu un inhibitor ADP administrat anterior (vezi pct. 4.2).

#### *Siguranță clinică*

Rata întreruperii tratamentului cu ticagrelor 60 mg din cauza sângerării și dispneei a fost mai mare la pacienții >75 ani (42%) decât la pacienții mai tineri (interval: 23-31%), cu o diferență față de placebo mai mare de 10% (42% comparativ cu 29%) la pacienții >75 de ani.

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, de fază III (HESTIA 3), 193 pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani) cu siclemie au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo, fie ticagrelor, în doze de 15 mg până la 45 mg de două ori pe zi, în funcție de greutatea corporală. La starea de echilibru, ticagrelor a determinat o inhibare mediană a agregării plachetare de 35% înainte de administrarea dozei și 56% la 2 ore după administrarea dozei.

Comparativ cu placebo, nu a existat niciun beneficiu terapeutic al administrării ticagrelor privind rata crizelor vaso-ocluzive.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu ticagrelor la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicația sindrom coronarian acut (SCA) sau istoric de infarct miocardic (vezi pct. 4.2 pentru informații la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Ticagrelor prezintă farmacocinetică liniară, iar expunerea la ticagrelor și metabolitul activ (AR-C124910XX) este aproximativ proporțională cu doza până la 1260 mg.

#### Absorbție

Absorbția ticagrelor este rapidă cu un  $t_{max}$  median de aproximativ 1,5 ore. Formarea metabolitului circulant principal AR-C124910XX (de asemenea, activ) din ticagrelor este rapidă, cu un  $t_{max}$  median de aproximativ 2,5 ore. După administrarea orală a unei doze unice de ticagrelor 90 mg în condiții de repaus alimentar, la subiecți sănătoși,  $C_{max}$  este de 529 ng/ml și ASC este de 3451 ng\*oră/ml. Raportul dintre metabolit și compusul părinte este 0,28 pentru  $C_{max}$  și 0,42 pentru ASC. Farmacocinetica ticagrelor și AR-C124910XX la pacienți cu istoric de IM a fost în general similară cu cea observată la populația cu SCA. Pe baza unei analize de farmacocinetică a populației din studiul PEGASUS,  $C_{max}$  mediană pentru ticagrelor a fost 391 ng/ml și ASC a fost 3801 ng\*oră/ml la starea de echilibru pentru ticagrelor 60 mg. Pentru ticagrelor 90 mg,  $C_{max}$  a fost 627 ng/ml și ASC 6255 ng\*oră/ml la starea de echilibru.

Biodisponibilitatea absolută medie a ticagrelor a fost estimată ca fiind 36%. Ingestia unei mese cu conținut lipidic bogat a determinat o creștere de 21% a ASC a ticagrelor și o scădere de 22% a  $C_{max}$  a metabolitului activ, dar nu a avut niciun efect asupra  $C_{max}$  a ticagrelor sau ASC a metabolitului activ. Aceste modificări mici sunt considerate a avea semnificație clinică minimă; prin urmare, ticagrelor poate fi administrat cu sau fără alimente. Ticagrelor, precum și metabolitul activ, sunt substraturi pentru gp-P.

Comprimatele care conțin ticagrelor zdrobite și dispersate în apă, administrate oral sau printr-un tub nazogastric în stomac, au o biodisponibilitate comparabilă cu a comprimatelor administrate întregi în ceea ce privește ASC și Cmax pentru ticagrelor și metabolitul activ. Expunerea inițială (la 0,5 și 1 oră după administrarea dozei) pentru comprimatele care conțin ticagrelor zdrobite amestecate în apă a fost mai mare comparativ cu cea obținută în cazul utilizării comprimatelor întregi, cu un profil general identic al concentrațiilor ulterioare (de la 2 la 48 de ore).

#### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru pentru ticagrelor este de 87,5 l. La om ticagrelor și metabolitul activ se leagă în proporție mare de proteine plasmatică (>99,0%).

#### Metabolizare

CYP3A4 este principala izoenzimă responsabilă pentru metabolizarea ticagrelor și formarea metabolitului activ și interacțiunile lor cu alte substraturi ale CYP3A variază de la activare până la inhibare.

Metabolitul principal al ticagrelor este AR-C124910XX, care este de asemenea activ, conform evaluării *in vitro* a legării de receptorul plachetar ADP P2Y12. Expunerea sistemică la metabolitul activ este de aproximativ 30-40% din cea obținută pentru ticagrelor.

#### Eliminare

Calea principală de eliminare a ticagrelor este reprezentată de metabolizarea hepatică. Când se administrează ticagrelor marcat radioactiv, recuperarea medie a radioactivității este de aproximativ 84% (57,8% în materiile fecale, 26,5% în urină). Recuperarea ticagrelor și a metabolitului activ în urină a fost mai mică de 1% din doză. Calea principală de eliminare a metabolitului activ este cel mai probabil prin secreție biliară. T<sub>1/2</sub> mediu a fost de aproximativ 7 ore pentru ticagrelor și 8,5 ore pentru metabolitul activ.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Expuneri mai mari la ticagrelor (aproximativ 25%, atât pentru Cmax, cât și pentru ASC) și la metabolitul activ au fost observate la pacienții vârstnici ( $\geq 75$  de ani) cu SCA comparativ cu pacienții mai tineri în analiza farmacocinetică a populației. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative statistic (vezi pct. 4.2).

##### *Copii și adolescenți*

Sunt disponibile date limitate la copii cu siclemie (vezi pct. 4.2 și 5.1).

În studiul HESTIA 3, pacienților cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani cu greutate  $\geq 12$  până la  $\leq 24$  kg,  $> 24$  până la  $\leq 48$  kg și  $> 48$  kg li s-au administrat ticagrelor sub formă de comprimate dispersabile de 15 mg în doze de 15, 30 și 45 mg de două ori pe zi. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC medie a variat de la 1095 ng\*h/ml la 1458 ng\*h/ml, iar Cmax medie la starea de echilibru a variat între 143 ng/ml și 206 ng/ml.

##### *Sex*

Expuneri mai mari la ticagrelor și la metabolitul activ au fost observate la femei comparativ cu bărbații. Diferențele nu sunt considerate semnificative clinic.

##### *Insuficiență renală*

Expunerea la ticagrelor a fost cu aproximativ 20% mai mică, iar expunerea la metabolitul activ a fost cu aproximativ 17% mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30$  ml/min) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal cu hemodializă, ASC și Cmax ale ticagrelor 90 mg

administrare într-o zi fără dializă au fost cu 38%, respectiv cu 51% mai mari comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. O creștere similară a expunerii a fost observată atunci când ticagrelor a fost administrat imediat înainte de dializă (49%, respectiv 61%), arătând că ticagrelor nu este dializabil. Expunerea la metabolitul activ a crescut într-o măsură mai mică (ASC 13-14% și Cmax 17-36%). Efectul de inhibare a agregării plachetare (IPA) al ticagrelor a fost independent de dializă la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și similar la subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Cmax și ASC pentru ticagrelor au fost cu 12% și, respectiv 23%, mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară comparativ cu subiecții sănătoși cu aceleași caracteristici, totuși, efectul IPA al ticagrelor a fost similar în cele două grupuri. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Ticagrelor nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă și nu există date de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu creștere moderată sau severă a valorilor unuia sau mai multor teste ale funcției hepatice la momentul inițial, concentrațiile plasmatice de ticagrelor au fost în general similare sau ușor mai mari comparativ cu grupul fără creștere la momentul inițial. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Rasa*

Pacienții de origine asiatică au o biodisponibilitate medie mai mare cu 39% comparativ cu pacienții caucazieni. Pacienții autoidentificați ca fiind de rasă neagră au prezentat o biodisponibilitate a ticagrelor cu 18% mai mică comparativ cu pacienții caucazieni. În studiile de farmacologie clinică, expunerea (Cmax și ASC) la ticagrelor a subiecților japonezi a fost cu aproximativ 40% (20% după ajustarea în funcție de greutatea corporală) mai mare comparativ cu cea observată la caucazieni. Expunerea pacienților care s-au declarat la includerea în studiu ca fiind hispanici sau latino a fost similară cu cea a pacienților caucazieni.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice pentru ticagrelor și metabolitul său principal nu au evidențiat niciun risc inacceptabil de reacții adverse pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică și doze repetate, și potențial genotoxic.

Iritația gastrointestinală a fost observată la mai multe specii animale la valori de expunere relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.8).

La femelele de șobolan, ticagrelor în doză mare a prezentat o incidență crescută a tumorilor uterine (adenocarcinoame) și o incidență crescută a adenoamelor hepatice. Mecanismul de apariție a tumorilor uterine este probabil dezechilibrul hormonal care poate determina apariția de tumori la șobolani. Mecanismul de apariție a adenoamelor hepatice este determinat probabil de inducția unei enzyme hepatice specifice pentru rozătoare. Astfel, dovezile de carcinogenitate sunt considerate puțin probabil a fi relevante la om.

La șobolani, au fost observate anomalii minore ale dezvoltării la doze toxice materne (limită de siguranță de 5,1). La iepuri, s-a observat o ușoară întârziere a maturizării hepatice și a dezvoltării scheletului la fetele provenind din femele care au primit doze crescute fără a prezenta semne de toxicitate maternă (limita de siguranță de 4,5).

Studiile la șobolani și iepuri au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, cu o ușoară reducere a creșterii ponderale materne și viabilitate neonatală și greutate la naștere a puilor reduse, cu întârziere a creșterii. Ticagrelor a determinat cicluri neregulate (în majoritate cicluri prelungite) la femelele de șobolan, dar nu a afectat fertilitatea generală la femelele și masculii de șobolan. Studiile de farmacocinetică efectuate cu ticagrelor marcat radioactiv au demonstrat că substanța nemodificată și

metaboliții săi sunt excretați în lapte la șobolan (vezi pct. 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Manitol

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Croscarmeloză sodică

Hidroxipropilceluloză

Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 6000

Oxid roșu de fer (E172) *(pentru concentrația de 60 mg)*

Oxid galben de fer (E172) *(pentru concentrația de 90 mg)*

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVdC/Al, în cutii cu 14, 56, 60, 168 sau 180 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Ltd.,

1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,

Cipru

## **8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15432/2024/01-05

15433/2024/01-05



**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Aprilie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024