

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ticagrelor Gemax Pharma 60 mg comprimate filmate
Ticagrelor Gemax Pharma 90 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ticagrelor Gemax Pharma 60 mg:
Fiecare comprimat filmat conține ticagrelor 60 mg.

Ticagrelor Gemax Pharma 90 mg:
Fiecare comprimat filmat conține ticagrelor 90 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Ticagrelor Gemax Pharma 60 mg:
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz deschis până la roz, marcate cu „C12” pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiune: 8,1 mm ± 0,2 mm.

Ticagrelor Gemax Pharma 90 mg:
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis până la galben, marcate cu „C11” pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiune: 9,1 mm ± 0,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- sindrom coronarian acut (SCA) sau
- istoric 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 administrează Ticagrelor Gemax Pharma trebuie să administreze zilnic și AAS în doză mică de 75-150 mg, ca tratament de întreținere, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice.

Sindrom coronarian acut

Tratamentul cu Ticagrelor Gemax Pharma 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 Gemax Pharma 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).

Întreruperea tratamentului cu AAS poate fi luată în considerare după 3 luni la pacienții cu SCA care au suferit o intervenție coronariană percutanată (ICP) și care prezintă un risc crescut de sângerare. În acest caz, tratamentul cu ticagrelor ca terapie antiagregantă plachetară unică trebuie continuat timp de 9 luni (vezi pct. 4.4).

Antecedente de infarct miocardic

Ticagrelor Gemax Pharma 60 mg de două ori pe zi este doza recomandată când este necesară prelungirea tratamentului la pacienți cu antecedente 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 Gemax Pharma 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenzin 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 de la întreruperea 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 Gemax Pharma trebuie administrată în decurs de 24 de ore de la utilizarea ultimei doze din celălalt medicament antiplachetar.

Omiterea dozei

Trebuie evitată omiterea administrării dozelor. Un pacient care omite o doză de Ticagrelor Gemax Pharma trebuie să utilizeze numai un comprimat (doza următoare) 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, astfel, utilizarea la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3). Sunt disponibile informații limitate privind utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Nu se recomandă ajustarea dozei, 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 copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu se justifică utilizarea ticagrelor la copiii cu siclemie (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Ticagrelor Gemax Pharma poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul/comprimatele în întregime, comprimatele pot fi zdrobite până se obține o pulbere fină, dispersate în jumătate de pahar cu apă și băute imediat. Paharul trebuie clătit cu încă o jumătate de pahar cu apă, iar conținutul trebuie băut. Amestecul poate fi administrat, de asemenea printr-un tub nazogastric (CH8 sau mai mare). Este important ca tubul nazogastric să fie clătit cu apă pe întreaga lui lungime, după administrarea amestecului (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.8).
- 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 hemoragic

Administrarea ticagrelor la pacienții cunoscuți cu risc crescut de hemoragie 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 sângerări (de exemplu ca urmare a unui traumatism recent, intervenție chirurgicală recentă, tulburări de coagulare, sângerare gastro-intestinală activă sau recentă) sau cei cu risc crescut de accidentări. Utilizarea ticagrelor este contraindicată la pacienți cu hemoragii patologice active, la cei cu antecedente de hemoragie intracraniană și la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).
- Pacienții cărora li 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.

În două studii controlate randomizate (TICO și TWILIGHT) efectuate pe pacienți cu SCA care au fost supuși unei proceduri ICP cu un stent cu eliberare de medicament, întreruperea tratamentului cu AAS după 3 luni de terapie antiagregantă plachetară duală cu ticagrelor și AAS (DAPT), continuată cu ticagrelor ca tratament antiagregant plachetar unic (SAPT) timp de 9 și, respectiv, 12 luni, a demonstrat că scade riscul de sângerare, fără o creștere observată a riscului de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE), comparativ cu continuarea DAPT. Decizia de a întrerupe tratamentul cu AAS după 3 luni și de a continua cu ticagrelor ca terapie antiagregantă plachetară unică timp de 9 luni la pacienții cu risc crescut de sângerare trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic, luând în considerare riscul de sângerare față de riscul de evenimente trombotice (vezi pct. 4.2).

La voluntari sănătoși, transfuzia de trombocite nu a inversat efectul antiplachetar al ticagrelor și este puțin probabil să prezinte un beneficiu clinic la pacienții cu hemoragie. 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 hemoragice simptomatice (vezi pct. 4.5).

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

Intervenții chirurgicale

Pacienții trebuie sfătuiți să informeze medicul și stomatologul 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 unei intervenții chirurgicale de tip bypass coronarian (CABG), ticagrelor a avut o incidență a hemoragiilor mai mare comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii tratamentului cu o zi înainte de intervenție, dar o incidență de hemoragii 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 pacienții cu antecedente 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 pacienții cu insuficiență hepatică moderată, astfel, se recomandă prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți cu risc de evenimente bradicardice

Monitorizarea Holter ECG a evidențiat 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, se recomandă 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 bradicardie (de exemplu 96% beta-blocante, 33% blocante ale canalelor de calciu cum sunt diltiazem și verapamil și 4% digoxină) (vezi pct. 4.5).

În timpul substudiului Holter din studiul PLATO, mai mulți pacienți tratați cu ticagrelor au prezentat 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 timpul fazei acute 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 (inclusiv sincopă sau implantare de pacemaker) în această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

Evenimentele bradiaritmice și blocuri 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 a fi necesară întreruperea tratamentului. Pacienții cu astm bronșic/bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) pot prezenta un risc absolut de dispnee crescut 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.

Apnee în somn centrală

Apneea în somn centrală, inclusiv respirația Cheyne-Stokes, a fost raportată în perioada după punerea pe piață la pacienții care au luat ticagrelor. Dacă se suspectează apneea în somn centrală, trebuie 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 ≥ 75 de ani, pacienților cu insuficiență renală moderată/severă și celor cărora li se administrează concomitent tratament cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA).

Cresterea 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.

Purpură 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, inclusiv plasmafereză.

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 s-a administrat ticagrelor. Acest lucru este legat de inhibarea receptorului P2Y₁₂ pe trombocitele donatorilor sănătoși în testul cu ticagrelor din 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 întreținere de AAS și eficacitatea relativă a ticagrelor comparativ cu clopidogrel, administrarea concomitentă a ticagrelor și a unor doze de întreținere mari de AAS (> 300 mg) nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

Întreruperea prematură

Întreruperea prematură a oricărui tratament antiplachetar, inclusiv a Ticagrelor Gemax Pharma, poate duce la creșterea 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

Acest medicament 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. Ticagrelor este un inhibitor al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP).

Efecte ale medicamentelor și ale altor produse asupra ticagrelor

Inhibitorii CYP3A4

- *Inhibitorii puternici ai CYP3A4* – Administrarea concomitentă de ketoconazol cu ticagrelor a determinat creșterea concentrației maxime (C_{max}) și a ariei de sub curbă (ASC) ale ticagrelor de 2,4 ori și, respectiv, de 7,3 ori. C_{max} 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 concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 cu ticagrelor este contraindicată (vezi pct. 4.3).
- *Inhibitorii moderați ai CYP3A4* – Administrarea concomitentă de diltiazem cu ticagrelor a determinat creșterea C_{max} a ticagrelor cu 69% și ASC de 2,7 ori și a scăzut C_{max} a metabolitului activ cu 38%, iar ASC a rămas nemodificată. Ticagrelor nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatiche 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 grepfrut (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 cu ticagrelor a scăzut C_{max} și ASC ale ticagrelor cu 73% și, respectiv, 86%. C_{max} a metabolitului activ a rămas nemodificată, iar ASC a scăzut cu 46%. Se anticipează că și alți inducitori ai CYP3A (de exemplu fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) scad expunerea la ticagrelor. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu inducitori CYP3A puternici poate să scadă expunerea și eficacitatea ticagrelor, prin urmare utilizarea concomitentă cu ticagrelor nu este recomandată.

Ciclosporină (inhibitor gp-P și CYP3A)

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

Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea concomitentă de 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, de asemenea, 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 prudență 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 asociată cu reducerea motilității gastro-intestinale și se poate aplica și 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 întreruptă, 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 cu simvastatină a determinat

creșterea C_{max} a simvastatinei cu 81% și ASC cu 56% și a determinat creșterea C_{max} a acidului simvastatinic cu 64% și a ASC cu 52%, la unele persoane creșterile fiind de 2 până la 3 ori. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg pe zi poate provoca reacții 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 cu simvastatină sau lovastatină în doze mai mari de 40 mg.

- *Atorvastatină* - Administrarea concomitentă de atorvastatină și ticagrelor a determinat creșterea C_{max} a acidului atorvastatinic cu 23% și a ASC cu 36%. Creșteri similare ale ASC și C_{max} au fost observate pentru toți metaboliții acidului atorvastatinic. 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 cărora li s-au administrat aceste medicamente.

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

Substraturi gp-P (inclusiv digoxină, ciclosporină)

Administrarea concomitentă a ticagrelor a determinat creșterea C_{max} pentru digoxină cu 75% și a ASC cu 28%. Media concentrațiilor plasmatice minime de digoxină a crescut cu aproximativ 30% în cazul administrării concomitente cu ticagrelor, cu unele creșteri maxime individuale de până la 2 ori. În prezența digoxinei, C_{max} 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 digoxina.

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 mediata de CYP2C9 a medicamentelor precum warfarină și tolbutamidă.

Rosuvastatină (substrat pentru BCRP)

S-a demonstrat că ticagrelor crește concentrațiile de rosuvastatină, ceea ce poate duce la un risc crescut de miopatie, inclusiv rhabdomioliză. Trebuie luate în considerare beneficiile prevenției evenimentelor adverse cardiovasculare majore prin utilizarea rosuvastatinei comparativ cu riscurile asociate concentrațiilor plasmatice crescute de rosuvastatină.

Contraceptive orale

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

Medicamente cunoscute că induc bradicardie

Având în vedere observațiile privind apariția de pauze ventriculare în majoritatea cazurilor asimptomatice și a bradicardiei, 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% digoxină).

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 activat (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 prudență.

Având în vedere tulburările de sângerare la nivel cutanat raportate în cazul ISRS (de exemplu paroxetină, sertralină și citalopram), se recomandă prudență 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 măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu ticagrelor, pentru evitarea sarcinii.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ticagrelor la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ticagrelor nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția ticagrelor și a metaboliților săi activi în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ticagrelor având în vedere 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 nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu ticagrelor, au fost raportate amețeli 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 peste 39 000 de pacienți (vezi pct. 5.1).

În studiul PLATO, în grupul pacienților care au utilizat ticagrelor a fost o incidență mai mare a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu clopidogrel (7,4%

comparativ cu 5,4%). În studiul PEGASUS, pacienții care au utilizat ticagrelor au prezentat o incidență mai mare a cazurilor de întrerupere a tratamentului 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. 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 - Reacții adverse în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, sisteme și organe

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			hemoragii tumorale ^a	
Tulburări hematologice și limfatice	tulburări sanguine induse de sângerări ^b			purpură trombotică trombocitopenică ^c
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate, inclusiv angioedem ^c	
Tulburări metabolice și de nutriție	hiperuricemie ^d	gută/artrită gutoasă		
Tulburări psihice			confuzie	
Tulburări ale sistemului nervos		amețeli, sincopă, cefalee	hemoragie intracraniană ^m	
Tulburări oculare			hemoragie oculară ^c	
Tulburări acustice și vestibulare		vertij	hemoragie otică	
Tulburări cardiace				bradiaritmie, bloc AV ^c
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	hemoragii la nivelul sistemului respirator ^f		
Tulburări gastro-intestinale		hemoragie gastro-intestinală ^g , diaree, greață, dispepsie,	hemoragie retroperitoneală	

		constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		hemoragii subcutanate sau dermice ^h , erupție cutanată tranzitorie, prurit		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			hemoragii musculare ⁱ	
Tulburări renale și ale căilor urinare		hemoragii la nivelul tractului urinar ^j		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			hemoragii la nivelul aparatului genital ^k	
Investigații diagnostice		creșterea concentrației plasmatică a creatininei ^d		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		hemoragii post-procedurale, hemoragii traumatice ^l		

^a de exemplu sângerări induse de cancerul de vezică urinară, cancer gastric, cancer de colon

^b de exemplu tendință crescută la formarea de echimoze, hematom spontan, diateză hemoragică

^c Raportat după punerea pe piață a medicamentului

^d Frecvență derivată din observațiile de laborator (Creșterea acidului uric până la > limita superioară a valorii normale față de o valoare mai mică sau în intervalul de referință la momentul inițial. Creșterea creatininei cu > 50% față de valoarea inițială.) și nu valoarea brută a frecvenței raportate a evenimentului advers.

^e de exemplu hemoragie conjunctivală, retiniană, intraoculară

^f de exemplu epistaxis, hemoptizie

^g de exemplu sângerare gingivală, hemoragie rectală, hemoragie prin ulcer gastric

^h de exemplu echimoză, hemoragie cutanată, peteșii

ⁱ de exemplu hemartroză, sângerare musculară

^j de exemplu hematurie, cistită hemoragică

^k de exemplu hemoragie vaginală, hematospermie, sângerări în postmenopauză

^l de exemplu contuzie, hematom traumatic, hemoragie post-traumatică

^m de exemplu, hemoragie intracraniană spontană, legată de procedura medicală sau traumatică

Descrierea unora dintre reacțiile adverse

Sângerare

Rezultate privind sângerarea în studiul PLATO

Rezultatele globale ale incidenței evenimentelor hemoragice în studiul PLATO sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 - Analiza evenimentelor generale de sângerare, estimarea Kaplan-Meier la 12 luni (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg de două ori pe zi N=9235	Clopidogrel N=9186	valoarea p*
Total majore, conform studiului PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majoră letală/care pune viața în pericol, conform studiului PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majoră non-CABG, conform studiului PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majoră non-procedurală, conform studiului PLATO	3,1	2,3	0,0058
Majoră + minoră total, conform studiului PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majoră + minoră non-procedurale, conform studiului PLATO	5,9	4,3	□0,0001
Majoră definită conform TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majoră + minoră definită conform TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definirea categoriilor de hemoragie:

Hemoragie majoră letală/care pune viața în pericol: manifestă clinic cu scădere a hemoglobinei cu > 50 g/l sau cu transfuzie de ≥ 4 unități de masă eritrocitară; sau letală; sau intracraniană; sau intrapericardică cu tamponadă cardiacă; sau cu șoc hipovolemic sau cu hipotensiune arterială severă care necesită administrarea de medicamente vasopresoare sau intervenție chirurgicală.

Alte sângerări majore: Manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei cu 30-50 g/l sau cu transfuzie de 2-3 unități de masă eritrocitară; sau cu incapacitate semnificativă.

Hemoragii minore: Necesită intervenție medicală pentru oprirea sau tratamentul hemoragiei.

Hemoragie majoră TIMI: Manifestă clinic, cu scădere a hemoglobinei > 50 g/l sau hemoragie intracraniană.

Hemoragie minoră TIMI: Manifestă clinic cu scăderea hemoglobinei cu 30-50 g/l.

*Valoarea p a fost calculată cu ajutorul modelului Cox proporțional de risc, cu grupul de tratament ca singură variabilă exploratorie.

Ticagrelor și clopidogrel nu au prezentat diferențe în ceea ce privește incidența sângerărilor majore letale/care pun viața în pericol conform studiului PLATO, a hemoragiilor majore totale conform studiului PLATO, hemoragiilor majore TIMI sau hemoragiilor minore TIMI (Tabelul 2). Cu toate acestea, mai multe hemoragii combinate majore + minore conform studiului 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, inclusiv un accident vascular cerebral anterior 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% dintre cei 1 584 de pacienți (12% din grup) care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (CABG) au prezentat o hemoragie majoră letală/care pune viața în pericol conform studiului PLATO, fără diferențe între grupurile de tratament. Hemoragii letale asociate CABG au apărut la 6 pacienți din 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 letale PLATO majore/care pun în pericol viața, însă hemoragiile majore totale definite conform PLATO, majore TIMI și majore + minore TIMI conform PLATO, 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 letale globale.

Sângerări în studiul PEGASUS

Rezultatele generale ale evenimentelor hemoragice în studiul PEGASUS sunt prezentate în Tabelul 3.

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

	Ticagrelor 60 mg de două ori pe zi + AAS N=6958		AAS în monoterapie N=6996	
Criteria principale de evaluare a siguranței	KM%	Rata riscului (95% Î)	KM%	Valoarea p
Categoriile TIMI de clasificare a sângerărilor				
Majore conform TIMI	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Letale	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
Hemoragie IC	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Alte sângerări TIMI majore	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI majore sau minore	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI majore sau minore sau care necesită îngrijire medicală	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Categoriile PLATO de clasificare a sângerărilor				
Majore conform PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Letale/care pun viața în pericol	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Alte sângerări PLATO majore	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO majore sau minore	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Definirea categoriilor sângerărilor:

Majore conform TIMI: Sângerare letală SAU orice sângerare intracraniană SAU semne clinice evidente de sângerare asociată cu scăderea hemoglobinei (Hb) de ≥ 50 g/l sau, dacă valoarea Hb nu este disponibilă, scăderea hematocritului (Ht) cu 15%.

Letale: eveniment hemoragic care determină direct decesul în 7 zile.

Hemoragie IC: Hemoragie intracraniană.

Alte sângerări majoreconform TIMI: Sângerări majore non-letale, non-IC.

Minoră conform TIMI: Manifestă clinic, cu scăderea hemoglobinei cu 30-50 g/l.

TIMI care necesită îngrijire medicală: necesită intervenție SAU determină spitalizare SAU necesită evaluare imediată. **Majoră letală/care pune viața în pericol, conform PLATO:** Sângerare letală SAU orice sângerare intracraniană SAU sângerare intrapericardică cu tamponadă cardiacă SAU cu șoc hipovolemic sau hipotensiune arterială severă care necesită administrarea de medicamente vasopresoare /inotrope sau intervenție chirurgicală SAU sângerare manifestă clinic, cu scăderea hemoglobinei cu > 50 g/l SAU cu necesitate de transfuzie cu ≥ 4 unități de masă eritocitară

Alte sângerări majore conform PLATO: Care induc dizabilitate semnificativă SAU sângerări manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei cu 30-50 g/l SAU cu transfuzie de 2-3 unități de masă eritocitară.

Minoră conform PLATO: 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 administrat 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 defrecvența mai mare a Altor sângerări majore conform TIMI, determinate de evenimentele gastro-intestinale.

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 hemoragiilor 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 (EA) reprezentate 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 prudență 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 congestivă, BPOC sau astm bronșic; la acești pacienți și cei vârstnici probabilitatea de a raporta dispnee 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 valorii normale 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 întreruperea tratamentului, a scăzut la aproximativ 7% în cazul ticagrelor, dar nu s-a observat nicio scădere în cazul clopidogrel. În studiul PEGASUS, s-a observat creșterea reversibilă a valorii serice medii a acidului uric de 6,3% pentru ticagrelor 90 mg și, respectiv, 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Ticagrelor este bine tolerat în doze unice de până la 900 mg. Toxicitatea gastro-intestinală 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 ECG.

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 Gemax Pharma conține ticagrelor, un membru al clasei de medicamente ciclopentil triazolopirimidine (CPTP), care administrat pe cale orală, este un antagonist al receptorului P2Y₁₂, selectiv, cu acțiune directă și legare reversibilă, care împiedică activarea și agregarea plachetară

dependentă de P2Y₁₂ și mediată de ADP. Ticagrelor nu împiedică legarea ADP, dar atunci când se leagă de receptorul P2Y₁₂ împiedică transducția semnalului indusă de ADP. Deoarece trombocitele contribuie la inițierea și/sau evoluția complicațiilor trombotice ale bolii aterosclerotice, s-a demonstrat că inhibarea funcției plachetare reduce riscul evenimentelor CV, așa cum sunt decesul, IM sau accidentul vascular cerebral.

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: vasodilatație (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 morbiditate-mortalitate) 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.

Încetarea 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 schimbarea tratamentului

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 are ca rezultat o scădere 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).

Eficacitate și siguranță clinică

Datele clinice privind eficacitatea și siguranța 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 și alte terapii 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 18 624 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 (ICP) sau prin CABG.

Eficacitate clinică

Pe fondul administrării zilnice de AAS, administrarea ticagrelor 90 mg de două ori pe zi a demonstrat superioritate față de clopidogrel 75 mg pe zi în prevenirea criteriului de evaluare final principal compus al decesului de cauză CV, IM sau AVC, diferența fiind determinată de decesul 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 ICP) sau 180 mg ticagrelor.

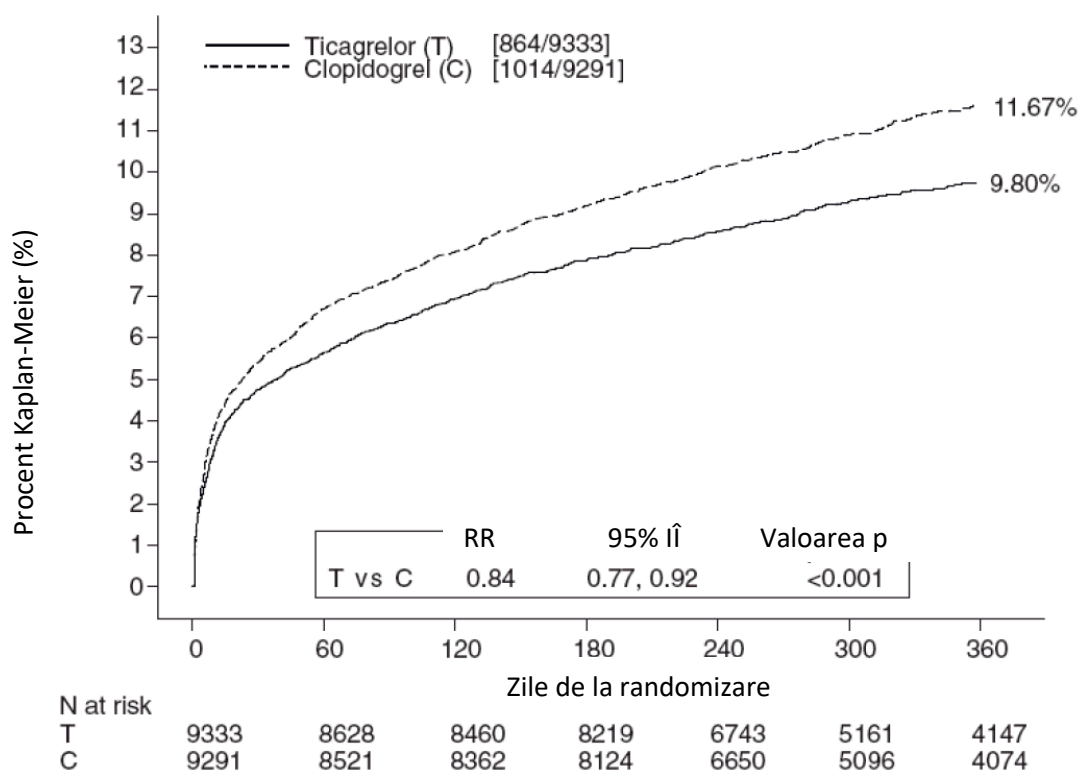
Rezultatul a apărut precoce (reducere a riscului absolut [RRA] de 0,6% și reducerea riscului relativ [RRR] de 12% la 30 de zile), cu un efect al tratamentului constant pe toată durata perioadei de 12 luni, rezultând o RRA de 1,9% pe an, cu o RRR de 16%. Acest lucru sugerează că este adecvat tratamentul pacienților cu ticagrelor 90 mg de două ori pe zi timp de 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, inclusiv greutatea; sexul; antecedentele de diabet zaharat, accidentul ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral nehemoragic sau revascularizare; terapii concomitente inclusiv heparine, inhibitori ai GpIIb/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 clinic principal de evaluare compus din deces CV, IM și accident vascular cerebral (studiul PLATO)



Ticagrelor a redus apariția evenimentelor din cadrul criteriului principal compus comparativ cu clopidogrel, atât la populația cu AI/NSTEMI, cât și la cea cu STEMI (Tabelul 4). Astfel, tratamentul cu Ticagrelor Gemax Pharma 90 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS în doză mică poate fi administrat la pacienții cu SCA (angină pectorală instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de

segmentST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST [STEMI]), inclusiv la pacienții cu tratament medicamentos, precum și la cei cu intervenție coronariană percutanată (ICP) sau bypass 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	RRAa (%/an)	RRRa (%) (95% ÎI)	Valoarea p
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 ^d
Deces de cauză CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excluzând IM asimptomatic) ^b	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 ^c	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 ^d
Tromboză de stent definită	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a RRA = reducere a riscului absolut; RRR = reducere a riscului relativ = (1- riscul relativ) x 100%. O RRR negativă indică o creștere a riscului relativ.

^b Excluzând IM asimptomatic

^c 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.

^d Valoare nominală a semnificației; toate celelalte sunt semnificative statistic formal prin analiza ierarhică prestabilită.

Substudiul genetic PLATO

Genotiparea CYP2C19 și ABCB1 la 10 285 de pacienți din studiul PLATO a furnizat asocieri dintre grupurile genotipului și rezultatele studiului 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. Similar rezultatelor din studiul 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 sângerare Majoră totală definită de 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 3 000 de pacienți, din care aproximativ 2 000 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 ≥ 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 (inclusiv implantarea de pacemaker) la această grupă de pacienți.

Studiul PEGASUS (istoric de infarct miocardic)

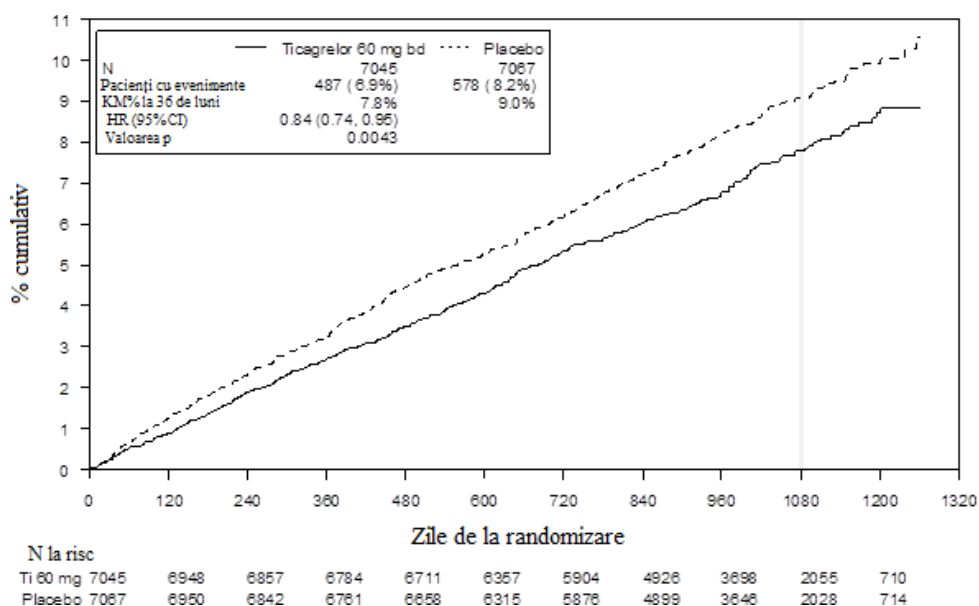
Studiul PEGASUS TIMI-54, care a înrolat 21 162 pacienți, a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu grupuri paralele de studiu, interanațional, multicentric, cu un protocol determinat de apariția evenimentelor, pentru a evalua prevenirea evenimentelor aterotrombotice cu ticagrelor administrat în 2 doze (fie 90 mg de două ori pe zi, fie 60 mg de două ori pe zi) în asociere cu AAS în doză mică (75-150 mg), comparativ cu AAS în monoterapie la pacienții cu antecedente 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 IM în antecedente (cu 1 până la 3 ani înainte de randomizare) și prezentau cel puțin unul dintre următorii factori de risc pentru aterotromboză: vârstă ≥ 65 de ani, diabet zaharat care necesită administrarea medicației, un al doilea IM în antecedente, dovezi de boală coronariană multivasculară sau disfuncție renală cronică, dar nu în stadiul terminal.

Pacienții nu erau eligibili dacă exista planificarea administrării unui antagonist de receptori P2Y12, dipiridamol, cilostazol sau tratament anticoagulant pe durata studiului; dacă aveau o afecțiune hemoragică sau antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau hemoragie intracraniană, tumoră la nivelul sistemului nervos central sau anomalie vasculară intracraniană; dacă au avut hemoragie gastro-intestinală în ultimele 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 accident vascular cerebral (studiul PEGASUS)



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

Caracteristică	Ticagrelor 60 mg de două ori pe zi +AAS N = 7 045			AAS în monoterapie N = 7 067		Valoarea p
	Pacienți cu evenimente	%KM	RR (95% Î)	Pacienți cu evenimente	% KM	
Criteriu principal						
Compus din deces de cauză CV/IM/AVC	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Deces de cauză CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
AVC	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Criteriu secundar						
Deces de cauză CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalitate de orice cauză	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (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 exploratorie. Procentul K-M calculat la 36 de luni.

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.

(s) indică semnificația statistică.

Î=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 Gemax Pharma 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 și 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 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 de 56% la 2 ore după administrarea dozei.

Comparativ cu placebo, nu s-a observat niciun beneficiu terapeutic al tratamentului cu ticagrelor privind rata crizelor vaso-ocluzive.

Agencia Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ticagrelor la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația de sindrom coronarian acut (SCA) și antecedente de infarct miocardic (IM) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ticagrelor prezintă farmacocinetică liniară, iar expunerea la ticagrelor și la metabolitul activ (AR-C124910XX) este aproximativ proporțională cu doza până la 1 260 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 3 451 ng*ora/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 3 801 ng*oră/ml la starea de echilibru pentru ticagrelor 60 mg. Pentru ticagrelor 90 mg, C_{max} a fost 627 ng/ml și ASC 6 255 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 C_{max} 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. $T_{1/2}$ 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 C_{max} cât și pentru ASC) și la metabolitul activ au fost observate la pacienții vârstnici (≥ 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 copiii cu siclemie (vezi pct. 4.2 și 5.1).

În studiul HESTIA 3, pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu greutatea ≥ 12 până la ≤ 24 kg, > 24 până la ≤ 48 kg și > 48 kg li s-a administrat ticagrelor sub formă de comprimate dispersabile de 15 mg în doze de 15, 30 și, respectiv 45 mg de două ori pe zi. Pe baza analizei

farmacocinetice populaționale, ASC medie a variat de la 1 095 ng*oră/ml la 1 458 ng*oră/ml, iar C_{max} 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 C_{max} ale ticagrelor 90 mg administrate 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 C_{max} 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

C_{max} 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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Ticagrelor nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și nu există date de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții care au prezentat o 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 se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Etnie

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 (C_{max} și ASC) la ticagrelor la subiecții japonezi a fost cu aproximativ 40% (20% după ajustarea în funcție de greutatea corporală) mai mare comparativ cu cea observată la caucazieni. Expunerea la pacienții care s-au declarat la includerea în studiu de ca hispanici sau latino a fost similară cu cea de la 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 gastro-intestinală 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 enzime hepatice specifice pentru rozătoare. Astfel, rezultatele de carcinogeneză sunt considerate

puțin probabil a fi relevante la om.

La șobolani s-au observat anomalii minore ale dezvoltării la doze toxice materne (limită de siguranță de 5,1). La iepuri, s-a observat o ușoară întârziere în maturizarea hepatică și dezvoltarea scheletului la feteșii rezultați din femele la care s-au administrat doze mari, fără să prezinte toxicitate maternă (limita de siguranță de 4,5).

Studiile efectuate 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 întârzierea 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

Nucleul comprimatului:

Manitol

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Hidroxipropilceluloză

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului pentru 60 mg:

Hipromeloză 2910 (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (E1521)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Filmul comprimatului pentru 90 mg:

Hipromeloză 2910 (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (E1521)

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

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

Blister din PVC-PVdC/Al, în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 56, 60, 84 și 90 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru administrarea comprimatelor de Ticagrelor Gemax Pharma prin sondă nazogastrică (realizată din silicon, PVC sau PU; sonda nazogastrică trebuie să fie de dimensiune CH8 sau mai mare, cu lungimea de până la 109 cm), urmați pașii de mai jos (vezi pct. 4.2):

- Zdrobiți și amestecați comprimatul (comprimatele) cu 50 ml de apă distilată.
- Agitați ușor pentru a permite dispersarea rapidă.
- După ce comprimatul (comprimatele) s-a (s-au) dispersat, agitați ușor seringă de 50 ml pentru a împiedica sedimentarea suspensiei și injectați imediat amestecul prin sonda nazogastrică în stomac. Suspensia de ticagrelor trebuie administrată în termen de 2 ore de la preparare. Dacă nu se utilizează imediat, agitați suspensia înainte de administrare.
- Umpleți din nou seringă de 50 ml cu aproximativ 30 ml de apă distilată, agitați ușor și spălați sonda.
- Umpleți din nou seringă de 50 ml cu 20 ml de apă distilată, agitați ușor și administrați.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ticagrelor Gemax Pharma 60 mg: 16594/2026/01-06
Ticagrelor Gemax Pharma 90 mg: 16595/2026/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026