REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orebriton 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine ticagrelor 60 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu “60” pe una dintre fețe, cu diametrul de 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Orebriton, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenţia evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi cu
– sindrom coronarian acut (SCA) sau
– antecedente de infarct miocardic (IM) şi risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic (vezi pct. 4.2 şi 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Pacienţii care utilizează Orebriton trebuie să utilizeze zilnic şi AAS în doză mică 75-150 mg, ca tratament de întreţinere, cu excepţia cazurilor în care există contraindicaţii specifice.

Sindrom coronarian acut
Tratamentul cu Orebriton trebuie iniţiat cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg) şi ulterior continuat cu 90 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu Orebriton 90 mg de două ori pe zi este recomandat pe o perioadă de 12 luni la pacienţii cu SCA, cu excepţia cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic (vezi pct. 5.1).

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

Antecedente de infarct miocardic
Orebriton 60 mg de două ori pe zi este doza recomandată când este necesară continuarea tratamentului la pacienţi cu antecedente de IM de cel puţin un an şi risc crescut de apariţie a unui eveniment

aterotrombotic (vezi pct. 5.1). Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului iniţial de un an cu Orebriton 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenozin difosfat (ADP) la pacienţii cu SCA cu risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi iniţiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau de în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP. Există date limitate privind eficacitatea şi siguranţa ticagrelor după 3 ani de tratament extins.

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

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

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă hepatică
Ticagrelor nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă şi, astfel, utilizarea la aceşti pacienţi este contraindicată (vezi pct. 4.3). Sunt disponibile informaţii limitate la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. Nu se recomandă ajustarea dozelor, dar ticagrelor trebuie utilizat cu prudenţă (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea ticagrelor la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu se justifică utilizarea ticagrelor la copii cu siclemie (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare
Pentru administrare orală.
Orebriton poate fi administrat cu sau fără alimente.
Pentru pacienţii care nu pot înghiţi 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 jumătăţi de pahar, iar conţinutul 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.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 (vezi pct. 4.8).
- Sângerare patologică activă.
- Antecedente de hemoragii intracraniene (vezi pct. 4.8).
- Insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 5.2).
- Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefazodonă, ritonavir şi atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea marcată a expunerii la ticagrelor (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Risc hemoragic
Utilizarea ticagrelor la pacienţi cunoscuţi cu risc crescut de hemoragie trebuie evaluată în raport cu beneficiul legat de prevenirea evenimentelor aterotrombotice (vezi pct. 4.8 şi 5.1). Dacă este indicat clinic, ticagrelor trebuie utilizat cu precauţie la următoarele categorii de pacienţi:

- Pacienţii cu predispoziţie la sângerări (de exemplu ca urmare a unui traumatism recent, intervenţie chirurgicală recentă, tulburări de coagulare, sângerare gastrointestinală activă sau recentă) sau cei cu risc crescut de accidentări. Utilizarea ticagrelor este contraindicată la pacienţi cu hemoragii patologice active, la cei cu antecedente de hemoragie intracraniană şi la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3).
- Pacienţii la care se administrează concomitent medicamente care pot creşte riscul de sângerare (de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), anticoagulante orale şi/sau fibrinolitice) în următoarele 24 de ore de la administrarea ticagrelor).

În doua studii controlate randomizate (TICO şi TWILIGHT) la pacienții cu SCA care au fost supuși unei proceduri PCI cu un stent cu eliberare de medicament, întreruperea tratamentului cu AAS dupa 3 luni de terapie antiplachetară dublă cu ticagrelor și AAS (DAPT) și continuând cu ticagrelor ca antiagregant unic (SAPT) timp de 9 și, respectiv, 12 luni, s-a dovedit că scade riscul de sângerare fără o creștere observată a riscului de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE) în comparație cu DAPT continuat. Decizia de a întrerupe tratamentul cu AAS după 3 luni și de a continua cu ticagrelor ca terapie antiplachetară 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 înlăturat efectul antiplachetar al ticagrelor și este puțin probabil să prezinte un beneficiu clinic la pacienții cu hemoragie. Deoarece administrarea concomitentă de ticagrelor şi desmopresină nu a determinat scăderea timpului de sângerare standardizat, este puţin probabil ca desmopresina să fie eficace în tratamentul evenimentelor hemoragice simptomatice (vezi pct. 4.5).

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

Intervenţii chirurgicale
Pacienţii trebuie sfătuiţi să informeze medicii şi dentiştii că utilizează ticagrelor înainte de programarea oricărei intervenţii chirurgicale şi înainte de administrarea oricărui medicament nou.

La pacienţii incluşi în studiul PLATO care au fost supuşi CABG (by-pass coronarian), ticagrelor a avut o incidenţă a hemoragiilor mai mare comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii tratamentului cu o zi înainte de intervenţie, dar o incidenţă de hemoragii majore similară comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii tratamentului cu 2 sau mai multe zile înainte de intervenţie (vezi pct. 4.8). Dacă un pacient urmează să fie supus unei intervenţii chirurgicale elective şi nu este dorit efectul antiplachetar, administrarea ticagrelor trebuie întreruptă cu 5 zile înainte de intervenţia chirurgicală (vezi pct. 5.1).

Pacienţi cu accident vascular cerebral (AVC) ischemic în antecedente
Pacienţii cu SCA şi AVC ischemic în antecedente pot fi trataţi cu ticagrelor pe o perioadă de până la 12 luni (studiul PLATO).

În studiul PEGASUS nu au fost incluşi pacienţi cu istoric de IM şi antecedente de AVC ischemic. Astfel, în absenţa datelor, la aceşti pacienţi nu este recomandat tratamentul pe o perioadă mai mare de un an.

Insuficienţă hepatică
Utilizarea ticagrelor este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.2 şi 4.3). Există date limitate privind experienţa cu ticagrelor la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată, astfel, se recomandă prudenţă la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Pacienţi 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. Pacienţii cu risc crescut de evenimente bradicardice (de exemplu pacienţii fără pacemaker care au boala nodului sinusal, bloc AV de grad 2 sau 3 sau sincopă în context de bradicardie) au fost excluşi din studiile principale care a evaluat siguranţa şi eficacitatea ticagrelor. Prin urmare, având în vedere experienţa clinică limitată, ticagrelor trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi (vezi pct. 5.1).

Evenimente bradiaritmice și blocuri AV au fost raportate, după punerea pe piață, la pacienții care iau ticagrelor (vezi pct. 4.8), în special la pacienții cu SCA, unde ischemia cardiacă și medicamentele administrate concomitent care reduc frecvența cardiacă sau care afectează conducerea cardiacă sunt potențiali factori de confuzie. Starea clinică a pacientului și medicamentele administrate concomitent trebuie evaluate ca potențiale cauze înainte de ajustarea tratamentului.

În plus, trebuie manifestată prudenţă când se administrează ticagrelor concomitent cu medicamente cunoscute că produc bradicardie. Cu toate acestea, în studiul PLATO nu s-au observat indicii ale unor reacţii 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 şi verapamil şi 4% digoxină) (vezi pct. 4.5).

În timpul substudiului Holter din PLATO, mai mulţi pacienţi trataţi cu ticagrelor au avut pauze ventriculare ≥3 secunde în faza acută a SCA comparativ cu clopidogrel. Creşterea frecvenţei pauzelor ventriculare depistate prin Holter sub tratament cu ticagrelor a fost mai mare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (ICC) comparativ cu populaţia generală a studiului în faza acută a SCA, dar nu şi la o lună de tratament cu ticagrelor sau comparativ cu clopidogrel. Nu au existat consecinţe clinice negative asociate cu acest dezechilibru (incluzând sincopă sau implantare de pacemaker) în această grupă de pacienţi (vezi pct. 5.1).

Dispnee
Dispneea a fost raportată la pacienţii trataţi cu ticagrelor. De regulă, intensitatea dispneei este uşoară până la moderată şi frecvent dispare fără să fie necesară întreruperea tratamentului. Pacienţii cu astm bronşic/bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) pot prezenta un risc absolut de dispnee crescut sub tratament cu ticagrelor. Ticagrelor trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu antecedente de astm bronşic şi/sau BPOC. Mecanismul nu a fost elucidat. Dacă un pacient acuză dispnee nou apărută, prelungită sau agravată, aceasta trebuie investigată complet şi, dacă nu este tolerată, tratamentul cu ticagrelor trebuie întrerupt. Pentru informaţii 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.

Creşteri ale creatininemiei
Concentraţiile de creatinină pot creşte în timpul tratamentului cu ticagrelor. Mecanismul nu a fost elucidat. Funcţia renală trebuie verificată conform practicii medicale curente. De asemenea, la pacienţii cu SCA se recomandă ca funcţia renală să fie verificată la o lună după iniţierea tratamentului cu ticagrelor, acordându-se atenţie specială pacienţilor cu vârsta ≥ 75 de ani, pacienţilor cu insuficienţă renală moderată/severă şi celor cărora li se administrează concomitent tratament cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA).

Creşterea acidului uric
În timpul tratamentului cu ticagrelor poate să apară hiperuricemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de hiperuricemie sau artrită gutoasă. Ca măsură de precauţie, utilizarea ticagrelor la pacienţii cu nefropatie urică este descurajată.

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT)
Purpura trombotică tombocitopenică (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 relaţii observate în studiul PLATO între doza de menţinere de AAS şi eficacitatea relativă a ticagrelor comparativ cu clopidogrel, administrarea concomitentă a ticagrelor şi doze de menţinere crescute de AAS (>300 mg) nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

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

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Ticagrelor este în principal un substrat pentru CYP3A4 şi un inhibitor uşor al CYP3A4. Ticagrelor este, de asemenea, un substrat pentru glicoproteina P (gp-P) şi un inhibitor slab al gp-P şi poate creşte expunerea substraturilor gp-P. Ticagrelor este un inhibitor al proteinei de rezistență la cancerul de sân (PRCS).

Efecte ale medicamentelor și altor produse asupra ticagrelor

Inhibitorii CYP3A4
- *Inhibitorii puternici ai CYP3A4* – Administrarea concomitentă de ketoconazol cu ticagrelor a determinat creşterea Cmax şi ASC a ticagrelor de 2,4 ori şi, respectiv, 7,3 ori. Cmax şi ASC ale metabolitului activ au fost scăzute cu 89% şi, respectiv, 56%. Se anticipează că şi alţi inhibitori puternici ai CYP3A4 (claritromicină, nefazodonă, ritonavir şi atanazavir) au efecte similare, prin urmare administrarea inhibitorilor puternici ai CYP3A4 cu ticagrelor este contraindicată (vezi pct. 4.3).
- *Inhibitorii moderaţi ai CYP3A4* – Administrarea concomitentă de diltiazem şi ticagrelor a determinat creşterea Cmax a ticagrelor cu 69% şi ASC de 2,7 ori şi a scăzut Cmax a metabolitului

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

- O creştere de 2 ori a expunerii la ticagrelor a fost observată după consumul zilnic de cantităţi mari de suc de grapefruit (3x 200 ml). La majoritatea pacienţilor, nu se aşteaptă ca această dimensiune a creşterii expunerii să fie relevantă clinic.

Inductorii CYP3A

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

Ciclosporină (Inhibitor gp-P şi CYP3A)

Administrarea concomitentă de ciclosporină (600 mg) şi ticagrelor a crescut Cmax şi 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 prezenţa ciclosporinei.

Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea concomitentă a ticagrelor cu substanţe active care sunt inhibitori puternici ai gp-P şi inhibitori moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu verapamil, chinidină) care pot creşte expunerea la ticagrelor. Dacă asocierea nu poate fi evitată, administrarea concomitentă a acestora trebuie efectuată cu precauţie.

Altele

Studiile de interacţiune farmacologică clinică au evidenţiat faptul că administrarea concomitentă de ticagrelor cu heparină, enoxaparină şi 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 influenţează hemostaza trebuie utilizate cu precauţie 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 şi simvastatină a determinat creşterea Cmax de simvastatină cu 81% şi ASC cu 56% şi a determinat creşterea Cmax de simvastatină acidă cu 64% şi a ASC cu 52%, la unele persoane creşterile fiind de 2-3 ori. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg pe zi poate provoca reacţiile adverse ale simvastatinei şi trebuie evaluată comparativ cu beneficiile potenţiale. Nu a existat niciun efect al simvastatinei asupra concentraţiilor plasmatice de ticagrelor. Ticagrelor poate avea un efect similar asupra lovastatinei. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ticagrelor şi a simvastatinei sau lovastatinei în doze mai mari de 40 mg.
- *Atorvastatină* – Administrarea concomitentă de atorvastatină şi ticagrelor a determinat creşterea Cmax de atorvastatină acidă cu 23% şi a ASC cu 36%. Creşteri similare ale ASC şi Cmax au fost observate pentru toţi metaboliţii acizi ai atorvastatinei. Aceste creşteri nu sunt considerate semnificative clinic.

• Nu poate fi exclus un efect similar asupra altor statine metabolizate de CYP3A4. Pacienţilor din studiul PLATO trataţi cu ticagrelor li s-au administrat diferite statine, fără probleme în ceea ce priveşte siguranţa administrării în asociere cu statina la 93% dintre pacienţii din grupul PLATO la care s-au administrat aceste medicamente.

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

Substraturi gp-P (inclusiv digoxină, ciclosporină)
Administrarea concomitentă a ticagrelor a determinat creşterea Cmax pentru digoxină cu 75% şi a ASC cu 28%. Media concentraţiilor plasmatice minime de digoxină a crescut cu aproximativ 30% în cazul administrării concomitente cu ticagrelor, cu unele creşteri maxime individuale de 2 ori. În prezenţa digoxinei, C_{max} şi ASC ale ticagrelor şi ale metaboliţilor săi activi nu au fost influenţate. Ca urmare, se recomandă monitorizarea corespunzătoare clinică şi/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 concentraţiilor ciclosporinei în sânge. Efectul ticagrelor asupra altor substraturi pentru gp-P nu a fost studiat.

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

Rosuvastatină (substrat PRCS)
A fost demonstrat că ticagrelor crește concentrația de rosuvastatină fapt ce poate conduce la creșterea riscului de miopatie, inclusiv de rabdomioliză. Trebuie luate în considerare beneficiile prevenirii evenimentelor adverse majore cardiovasculare față de riscurile de creștere a concentrației plasmatice de rosuvastatină.

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

Medicamente cunoscute că induc bradicardie
Având în vedere observaţiile privind apariţia de pauze ventriculare în majoritatea cazurilor asimptomatice şi bradicardie, trebuie acordată atenţie la administrarea concomitentă de ticagrelor şi medicamente cunoscute că induc bradicardie (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, în studiul PLATO nu s-a observat nicio dovadă de reacţii 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 şi verapamil şi 4% digoxină).

Alte tratamente concomitente
În studiile clinice, ticagrelor a fost administrat frecvent în tratatment de lungă durată în asociere cu AAS, inhibitori ai pompei de protoni, statine, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi blocante ale receptorilor angiotensinei, în funcţie de afecţiunile concomitente asociate şi, 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 interacţiuni adverse semnificative clinic cu aceste medicamente.

Administrarea concomitentă de ticagrelor cu heparină, enoxaparină sau desmopresină nu a avut niciun efect asupra timpului de tromboplastină parţial activată (aPTT), a timpului de coagulare activată

(ACT) sau a determinărilor factorului Xa. Cu toate acestea, având în vedere potenţialele interacţiuni farmacodinamice, administrarea concomitentă de ticagrelor şi medicamente despre care se cunoaşte că influenţează hemostaza trebuie efectuată cu precauţie.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi 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 evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu este recomandată administrarea ticagrelor în timpul sarcinii.

Alăptarea
Datele de farmacodinamie/toxicologie disponibile la animale au evidenţiat excreţia în lapte a ticagrelor şi a metaboliţilor săi activi (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuţi/sugari. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/nu administra ticagrelor trebuie luată ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

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

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ticagrelor are influenţă neglijabilă sau nu are nicio influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu ticagrelor, au fost raportate ameţeli şi stare de confuzie. Prin urmare, pacienţii care prezintă aceste simptome trebuie să fie atenţi în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Profilul de siguranţă pentru ticagrelor a fost evaluat în două studii clinice mari, de fază 3 (PLATO şi PEGASUS), care au inclus mai mult de 39000 de pacienţi (vezi pct. 5.1).

În studiul PLATO, în grupul pacienţilor care au utilizat ticagrelor a fost o incidenţă mai mare a întreruperii studiului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu clopidogrel (7,4% comparativ cu 5,4%). În PEGASUS, pacienţii care au utilizat ticagrelor au prezentat o incidenţă 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 reacţii adverse la pacienţii trataţi cu ticagrelor au fost sângerare şi dispnee (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacţiilor adverse
În cadrul studiilor sau după punerea pe piaţă a ticagrelor, au fost identificate următoarele reacţii adverse (Tabelul 1).

Reacţiile adverse sunt prezentate în funcţie de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. În cadrul fiecărei categorii, reacţiile adverse sunt clasificate în funcţie de frecvenţă. Categoriile de frecvenţă sunt definite utilizând următoarea convenţie: Foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi

< 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (<1/10000), frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 – Reacţii adverse în funcţie de frecvenţă şi clasificarea pe aparate, sisteme şi organe

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Cu frecvență necunoscută**
Tumori benigne, maligne şi nespecifice (inclusiv chisturi şi polipi)			Hemoragii tumorale[a]	
Tulburări ale sistemului sangvin şi limfatic	Sângerări produse de tulburări sanguine[b]			Purpură trombotică trombocitopenică[c]
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate, inclusiv angioedem[c]	
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hiperuricemie[d]	Gută/artrită gutoasă		
Tulburări psihice			Confuzie	
Tulburări ale sistemului nervos		Ameţeli, sincopă, cefalee	Hemoragie intracraniană[m]	
Tulburări oculare			Hemoragie oculară[e]	
Tulburări acustice şi vestibulare		Vertij	Hemoragie otică	
Tulburări cardiace				Bradiaritmie Bloc AV
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Dispnee	Hemoragii la nivelul sistemului respirator[f]		
Tulburări gastrointestinale		Hemoragie gastrointestinală[g], Diaree, Greaţă, Dispepsie, Constipaţie	Hemoragie retroperitoneală	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Hemoragii subcutanate sau dermice[h], Erupţie cutanată tranzitorie, Prurit		
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv			Hemoragii musculare[i]	
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Hemoragii la nivelul tractului urinar[j]		

Tulburări ale aparatului genital şi sânului			Hemoragii la nivelul aparatului genital[k]	
Investigaţii diagnostice		Creşterea concentraţiei plasmatice a creatininei[d]		
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii 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 tendinţă crescută la formarea de echimoze, hematoame spontane, diateze hemoragice
[c] Raportat după punerea pe piaţă a medicamentului
[d] Frecvenţă derivată din observaţiile de laborator (creşterea acidului uric >limita superioară normală faţă de o valoare mai mică sau în intervalul de referinţă la momentul iniţial. Creşterea creatininei >50% faţă de momentul iniţial) şi nu valoarea brută a frecvenţei 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, peteşii
[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 spontane, legate de proceduri medicale sau hemoragie intracraniană traumatică

Descrierea unora dintre reacţiile adverse

Sângerare
Sângerări în studiul PLATO
Rezultatele globale ale incidenţelor sângerărilor 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 PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majore Letale/Care pun în pericol viaţa 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

Definirea categoriilor de hemoragie
Hemoragii majore fatale/care pun în pericol viaţa: manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau cu transfuzie cu

≥4 unităţi de masă eritrocitară; sau letale; sau intracraniene; sau intrapericardice cu tamponadă cardiacă; sau cu şoc hipovolemic sau cu hipotensiune arterială severă care necesită vasopresoare sau intervenţie chirurgicală.
Majore - altele: manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei între 30-50 g/l sau cu transfuzie de 2-3 unităţi de masă eritrocitară; sau cu incapacitate semnificativă.
Hemoragii minore: necesită intervenţie medicală pentru oprirea sau tratamentul hemoragiei.
Hemoragie majoră TIMI: manifestă clinică cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau hemoragie intracraniană.
Hemoragie minoră TIMI: manifestă clinic cu scădere între 30 -50 g/l a hemoglobinei.
*valoarea p a fost calculată cu ajutorul modelului Cox proporţional de risc, cu grupul de tratament ca singură variabilă exploratorie.

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

Vârsta, sexul, greutatea, rasa, regiunea geografică, afecţiunile asociate, tratamentele concomitente şi antecedentele medicale, incluzând un AVC sau un accident ischemic tranzitor în antecedente nu au constituit factori predictivi pentru hemoragii în general şi 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 pacienţi (12% din grup) care au fost supuşi unei intervenţii de tip CABG au prezentat hemoragii PLATO majore letale/care au pus în pericol viaţa , fără diferenţe între grupurile de tratament. Hemoragii fatale legate de CABG au survenit la 6 pacienţi în fiecare dintre grupurile de tratament (vezi pct. 4.4).

Hemoragii nelegate de CABG şi hemoragii nelegate de proceduri:
Ticagrelor şi clopidogrel nu au fost diferite în ceea ce priveşte hemoragiile nelegate de CABG fatale PLATO majore/care pun în pericol viaţa, însă hemoragiile majore totale definite conform PLATO, majore TIMI şi 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 3). Întreruperea tratamentului ca urmare a hemoragiilor nelegate de proceduri a fost mai frecventă în cazul ticagrelor (2,9%) faţă 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 pacienţi, 0,3%) decât în cazul clopidogrel (n = 14 hemoragii, 0,2%), dintre care 11 hemoragii în cazul ticagrelor şi 1 în cazul clopidogrel au fost fatale. Nu au existat diferenţe în ceea ce priveşte 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)

	Ticagrelor 60 de două ori pe zi + AAS N=6958		**AAS în monoterapie N=6996**	
Criterii principale de evaluare a siguranţei	**KM%**	**Rata riscului (95% IÎ)**	**KM%**	**Valoare *p***

Categorii TIMI de clasificare a sângerărilor				
Majore	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
Categorii PLATO de clasificare a sângerărilor				
PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Letale/care pun viaţa 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 TIMI: sângerări letale SAU orice sângerăre 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%.
Letale: eveniment hemoragic care determină direct decesul în 7 zile.
Hemoragie IC: hemoragie intracraniană.
Alte TIMI majore: hemoragii majore non-fatale, non-IC.
TIMI minore: manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei de 30-50 g/l.
TIMI care necesită îngrijire medicală: necesită intervenţie SAU determină spitalizare SAU impune evaluarea. **PLATO majore letale/care pun viaţa în pericol:** sângerări letale SAU sângerări intracraniene SAU sângerări intrapericardice cu tamponadă cardiacă SAU cu şoc hipovolemic sau hipotensiune arterială severă care necesită administrarea de vasopresoare /inotrope sau intervenţie chirurgicală SAU sângerări manifeste clinic cu scăderea hemoglobinei >50 g/l SAU cu necesitate transfuzie cu ≥4 unităţi de masă eritrocitară
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 unităţi de masă eritrocitară.
PLATO minore: care necesită intervenţie medicală pentru oprirea sau tratamentul sângerării.

În studiul PEGASUS, incidenţa hemoragiilor majore TIMI în cazul administrarii de ticagrelor 60 mg de două ori pe zi a fost mai mare decât cu AAS în monoterapie. Nu a fost observată creşterea riscului de sângerare în cazul hemoragiei letale şi a fost observată doar o creştere mică a riscului de hemoragie intracraniană, comparativ cu AAS în monoterapie. În studiu au fost raportate puţine cazuri de sângerare letală, 11 (0,3%) pentru ticagrelor 60 mg şi 12 (0,3%) pentru AAS în monoterapie. Creşterea observată a riscului de sângerare majoră TIMI cu ticagrelor 60 mg a fost indusă în principal de frecvenţa mai mare a sângerărilor majore TIMI din categoria Altele, determinată de evenimentele gastrointestinale.

O creştere a tendinţei la sângerare similară sângerărilor majore TIMI a fost observată şi pentru categoria sângerărilor majore şi minore TIMI, sângerărilor majore PLATO şi sângerărilor majore şi 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% şi, respectiv, 1,5%). Majoritatea acestor

sângerări au avut severitate redusă (clasificate ca TIMI care necesită îngrijire medicală), de exemplu, epistaxis, formarea de echimoze şi hematoame.

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

Hemoragie intracraniană:
Au fost raportate hemoragii IC spontane cu o rată similară pentru ticagrelor 60 mg şi AAS în monoterapie (n=13, 0,2% în ambele grupuri de tratament). Hemoragiile IC traumatice şi procedurale au avut o creştere 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 şi 5 cazuri de hemoragie IC letală în grupul cu AAS în monoterapie. Incidenţa sângerărilor intracraniene a fost mică în ambele grupuri de tratament având în vedere comorbidităţile şi factorii de risc CV semnificativi la populaţia din acest studiu.

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

Comparativ cu clopidogrel, este posibil ca pacienţii cu astm bronşic/BPOC trataţi cu ticagrelor să prezinte un risc crescut de a dispnee non-severă (3,29% în cazul ticagrelor faţă de 0,53% în cazul clopidogrel) şi dispnee severă (0,38% în cazul ticagrelor faţă de 0,00% în cazul clopidogrel). În termeni absoluţi, acest risc a fost mai mare decât în populaţia generală a studiului PLATO. Ticagrelor trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de astm bronşic şi/sau BPOC (vezi pct. 4.4).

Aproximativ 30% din episoade s-au remis în decurs de 7 zile. Studiul PLATO a inclus pacienţi care la momentul iniţial aveau insuficienţă cardiacă, BPOC sau astm bronşic; la aceşti pacienţi şi cei vârstnici probabilitatea de a raporta a fost mai mare. În cazul ticagrelor, 0,9% dintre pacienţi au întrerupt administrarea substanţei active din cauza dispneei, comparativ cu 0,1% dintre cei la care s-a administrat clopidogrel. Incidenţa mai mare a dispneei în cazul ticagrelor nu este asociată cu cazuri noi sau agravări ale afecţiunilor cardiace sau pulmonare (vezi pct. 4.4). Ticagrelor nu influenţează testele funcţionale pulmonare.

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

Investigaţii diagnostice
Creşterea acidului uric: În studiul PLATO, acidul uric seric a crescut peste limita superioară a normalului la 22% dintre pacienţii la care s-a administrat ticagrelor comparativ cu 13% dintre pacienţii la care s-a administrat clopidogrel. Procentele corespunzătoare în studiul PEGASUS au fost de 9,1%, 8,8% şi 5,5% pentru ticagrelor 90 mg, 60 mg şi, respectiv, placebo. Acidul uric seric mediu a crescut cu aproximativ 15% în cazul ticagrelor, comparativ cu aproximativ 7,5% în cazul clopidogrel şi, 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 creşterea reversibilă a valorii medii al acidului uric de 6,3% pentru ticagrelor 90 mg şi, respectiv, şi 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% şi 1,1% pentru ticagrelor 90 mg, 60 mg şi, respectiv, placebo.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 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 gastrointestinală a limitat creşterea dozelor, într-un singur studiu cu doze crescătoare. Alte reacţii adverse semnificative clinic care pot să apară în caz de supradozaj includ dispnee şi pauze ventriculare (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, pot apărea reacţiile adverse de mai sus şi trebuie luată în considerare monitorizarea ECG.

În prezent nu există niciun antidot cunoscut pentru contracararea efectelor ticagrelor şi 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 susţinere adecvate.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică:, Inhibitori ai agregării plachetare excluzând heparina, codul ATC: B01AC24

Mecanism de acţiune
Orebriton conţine ticagrelor, un membru al clasei de medicamente ciclopentiltriazolopirimidine (CPTP), care, în cazul administrării orale, este un antagonist al receptorului P2Y12, selectiv, cu acţiune directă şi legare reversibilă, care împiedică activarea şi agregarea plachetară dependentă de P2Y12 şi mediată de ADP. Ticagrelor nu împiedică legarea ADP, dar atunci când se leagă de receptorul P2Y12 împiedică transducţia semnalului indusă de ADP. Deoarece plachetele contribuie la iniţierea şi/sau evoluţia complicaţiilor trombotice ale bolii aterosclerotice, s-a arătat că inhibarea funcţiei plachetare reduce riscul evenimentelor CV, aşa cum sunt decesul, IM sau AVC.

Ticagrelor determină, de asemenea, creşterea concentraţiei locale de adenozină endogenă, prin inhibarea transportorului echilibrant de nucleotidă-1 (ENT-1).

S-a demonstrat că ticagrelor amplifică o serie de efecte induse de adenozină la subiecţii sănătoşi şi la pacienţii cu SCA: vasodilaţie (măsurată prin fluxul coronarian crescut la voluntarii sănătoşi şi la pacienţii cu SCA; cefalee), inhibarea funcţiei plachetare (în sângele uman *in vitro*) şi dispnee. Totuşi, legătura între creşterea concentraţiei de adenozină şi rezultatele clinice (de exemplu morbiditate-mortalitate) nu a fost clar elucidată.

Efecte farmacodinamice

Debutul acţiunii

La pacienţii cu boală coronariană ischemică (BCI) stabilă trataţi cu AAS, ticagrelor prezintă un debut rapid al efectului farmacologic, aşa 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 menţinut între 2 şi 8 ore. 90% dintre pacienţi aveau un grad final al IAP >70% la 2 ore după administrarea dozei.

Terminarea acţiunii

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 puţin 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 creşterea absolută a IAP cu 26,4% iar trecerea de la ticagrelor la clopidogrel a determinat scăderea absolută a IAP cu 24,5%. Pacienţii pot fi trecuţi de la clopidogrel la ticagrelor fără nicio întrerupere a efectului antiplachetar (vezi pct. 4.2).

Siguranţă şi eficacitate clinică

Datele clinice de eficacitate şi siguranţă pentru ticagrelor provin din două studii clinice de fază 3:

- Studiul PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], o comparaţie între ticagrelor şi 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 comparaţie între ticagrelor în asociere cu AAS şi AAS în monoterapie.

Studiul PLATO (Sindrom coronarian acut)

Studiul PLATO a inclus 18624 de pacienţi 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) şi care iniţial au fost trataţi medical sau prin intervenţie coronariană percutană (PCI) sau prin CABG.

Eficacitate clinică

În condiţiile administrării zilnice de AAS, administrarea ticagrelor 90 mg de două ori pe zi a demonstrat superioritate faţă de clopidogrel 75 mg zilnic în prevenirea criteriului de evaluare final principal compus: deces de cauză CV, IM sau AVC, diferenţa datorându-se decesului de cauză CV şi IM. Pacienţilor 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% şi 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 pacienţilor cu ticagrelor 90 mg de două ori pe zi timp de maxim 12 luni (vezi pct. 4.2). Tratamentul a 54 de pacienţi cu SCA cu ticagrelor în loc de clopidogrel va preveni 1 eveniment aterotrombotic; tratamentul a 91 de pacienţi va preveni 1 deces de cauză CV (vezi Figura 1 şi Tabelul 4).

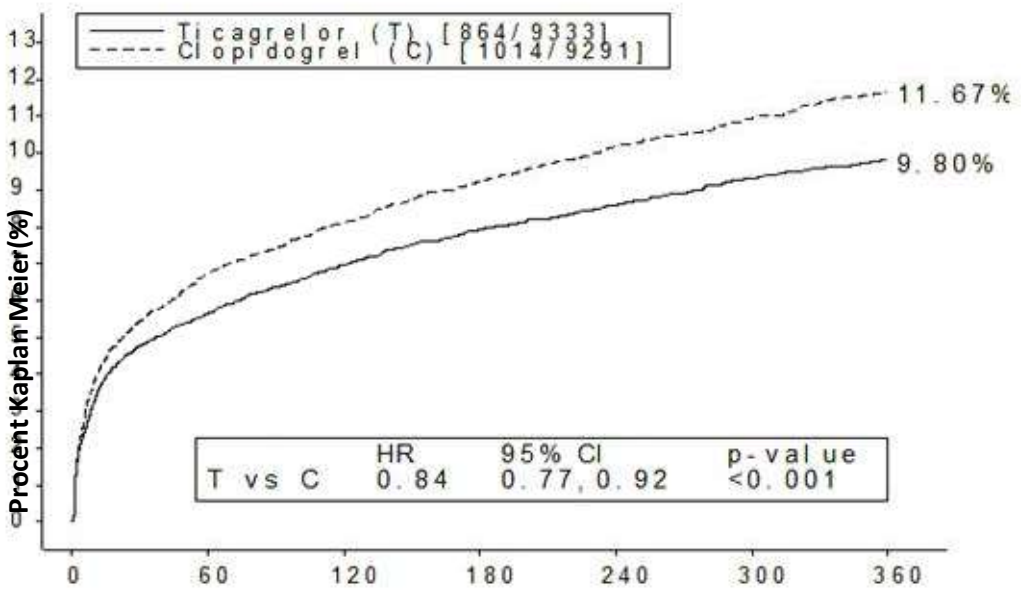
Efectul tratamentului cu ticagrelor faţă de clopidogrel apare constant în multe subgrupuri, incluzând greutatea; sexul; antecedentele de diabet zaharat, accidentul ischemic tranzitor sau AVC nehemoragic sau revascularizarea; tratamentele concomitente incluzând heparine, inhibitori ai Gp IIb/IIIa şi inhibitori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

S-a observat o interacţiune 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 populaţia generală studiată

(valoarea p pentru interacţiune = 0,045). Analizele exploratorii sugerează o posibilă asociere cu doza de AAS, aceea că reducerea eficacităţii ticagrelor a fost observată la creşterea dozelor de AAS. Dozele zilnice repetate de AAS administrate în asociere cu ticagrelor trebuie să fie de 75-150 mg (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

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

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



N la risc Zile după randomizare

T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

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

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

	Ticagrelor 90 mg de două ori pe zi (% pacienţi cu evenimente) Nr=9333	**Clopidogrel 75 mg o dată pe zi (% pacienţi cu evenimente) Nr=9291**	**RRA[a] (%/an)**	**RRR[a] (%) (95% ÎÎ)**	**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 silenţios), 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 creştere 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 silenţios, data evenimentului fiind considerată data diagnosticării.

[d] Valoarea nominală a semnificaţiei; toate celelalte sunt semnificative statistic formal prin analiza ierarhică prestabilită.

Substudiul genetic PLATO

Genotiparea CYP2C19 şi ABCB1 la 10285 de pacienţi din studiul PLATO a furnizat asocierea dintre grupurile genotipului şi rezultatele din PLATO. Superioritatea ticagrelor faţă de clopidogrel în ceea ce priveşte 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 şi clopidogrel, indiferent de genotipul CYP2C19 sau ABCB1. Hemoragiile majore PLATO nelegate de CABG au crescut în cazul ticagrelor comparativ cu clopidogrel la pacienţii cu una sau mai multe pierderi ale funcţiei alelelor CYP2C19, dar au fost similare la pacienţii cu clopidogrel fără pierdere a funcţiei alelei.

Criteriul de evaluare compus de eficacitate şi siguranţă

Un criteriu de evaluare compus de eficacitate şi siguranţă (deces de cauză CV, IM, AVC sau hemoragii “totale majore” conform PLATO) indică faptul că beneficiul în ceea ce priveşte 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.

Siguranţă clinică

Substudiul Holter

Pentru a studia apariţia pauzelor ventriculare şi altor episoade aritmice în timpul studiului PLATO, investigatorii au efectuat monitorizare Holter la un subgrup de aproximativ 3000 de pacienţi, din care aproximativ 2000 aveau înregistrări atât în faza acută a SCA cât şi după o lună. Principala variabilă de interes a fost reprezentată de apariţia pauzelor ventriculare cu durată ≥ 3 secunde. Mai mulţi pacienţi au prezentat pauze ventriculare în cazul utilizării de ticagrelor (6,0%), comparativ cu clopidogrel (3,5%) în faza acută; 2,2% şi, respectiv, 1,6% după 1 lună (vezi pct. 4.4). Creşterea pauzelor ventriculare în faza acută a SCA a fost mai pronunţată la pacienţii cu antecedente de ICC trataţi cu ticagrelor (9,2% faţă de 5,4% la pacienţii fără antecedente de ICC, la pacienţii trataţi cu clopidogrel, 4,0% la cei cu faţă de 3,6% la cei fără antecedente de ICC). Acest dezechilibru nu a survenit la o lună: 2,0% faţă de 2,1% la pacienţii trataţi cu ticagrelor cu şi fără antecedente de ICC, respectiv, şi 3,8%

faţă de 1,4% la pacienţii trataţi cu clopidogrel. Nu au existat consecinţe adverse clinice asociate cu acest dezechilibru (incluzând implantarea de pacemaker) la această grupă de pacienţi.

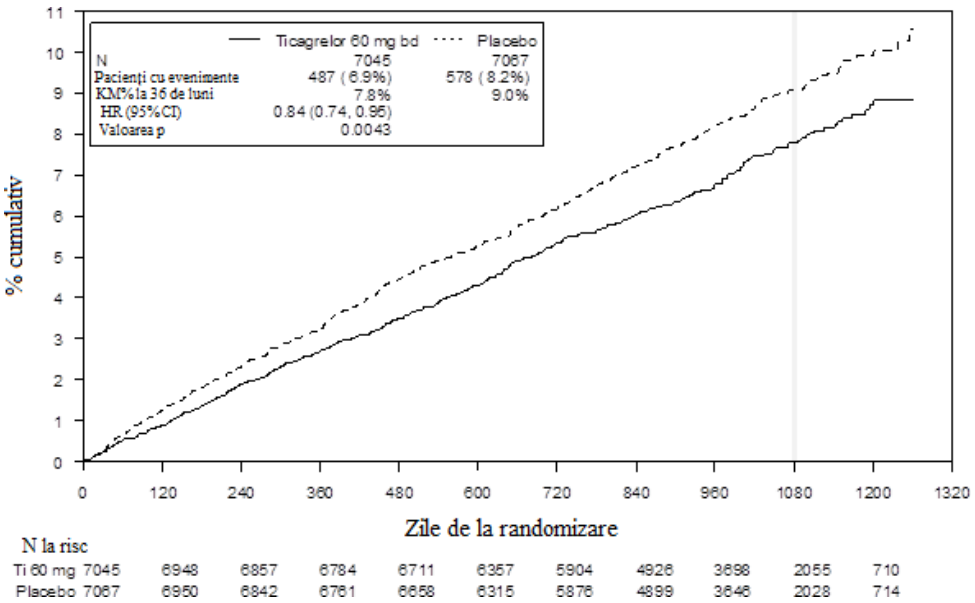
Studiul PEGASUS (istoric de infarct miocardic)
Studiul PEGASUS TIMI-54, care a înrolat 21162 pacienţi, a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu grupuri paralele de studiu, interanaţional, multicentric, cu un protocol determinat de apariţia evenimentelor, pentru evaluarea prevenirii 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 asociere cu AAS în doză mică (75-150 mg) comparativ cu AAS în monoterapie la pacienţi cu antecedente de IM şi factori suplimentari de risc pentru aterotromboză.

Pacienţii au fost eligibili pentru participarea în studiu dacă aveau vârsta de cel puţin 50 de ani, cu istoric de IM (1-3 ani înainte de randomizare) şi aveau cel puţin unul dintre următorii factori de risc pentru aterotromboză: vârsta ≥65 de ani, diabet zaharat care necesită administrarea medicaţiei, un al doilea IM în antecedente, dovada bolii coronariene multivasculare sau disfuncţiei renale cronice dar nu în stadiul terminal.

Pacienţii nu erau eligibili dacă exista planificarea administrării unui antagonist de receptori P2Y12, dipiridamol, cilostazol sau tratament anticoagulant pe durata studiului; dacă aveau o afecţiune 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 intervenţie chirurgicală majoră cu 30 de zile înainte.

Eficacitate clinică

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



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

	Ticagrelor 60 mg de două ori pe zi +AAS N = 7045			**AAS în monoterapie N = 7067**		**valoarea *p***
Caracteristica	**Pacienţi cu evenimente**	**KM %**	**RR (95% IÎ)**	**Pacienţi 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%	-
Deces de orice cauză	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Rata riscului şi valorile p au fost calculate separat pentru ticagrelor comparativ cu AAS în monoterapie cu ajutorul modelului Cox proporţional 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 şi AVC sunt numerele actuale ale primelor evenimente apărute pentru fiecare componentă şi nu suma numerelor evenimentelor în obiectivul compozit.
(s) indică semnificaţia statistică.
IÎ=interval de încredere; CV=cardiovascular; RR=rata riscului; KM=Kaplan-Meier; IM=infarct miocardic; N=număr de pacienţi.

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

Deşi 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 şi un profil mai bun de siguranţă în legătură cu riscul de sângerare şi dispnee. Astfel, doar ticagrelor 60 mg de două ori pe zi administrat în asociere cu AAS este recomandat pentru prevenirea apariţiei evenimentelor aterotrombotice (deces CV, IM şi AVC) la pacienţi cu istoric de IM şi risc crescut pentru apariţia 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 şi 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 siguranţa şi 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 şi AVC, dar s-a înregistrat o creştere a sângerărilor majore) când ticagrelor 60 mg administrat de două ori pe zi a fost introdus la pacienţii 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).

Siguranţă clinică
Rata întreruperii tratamentului cu ticagrelor 60 mg din cauza sângerării şi dispneei a fost mai mare la pacienţii >75 ani (42%) decât la pacienţii mai tineri (interval: 23-31%), cu o diferenţă faţă de placebo mai mare de 10% (42% comparativ cu 29%) la pacienţii >75 ani.

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

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

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu medicamentul de referinţă care conţine ticagrelor la toate subgrupele de copii şi adolescenţi pentru indicația sindrom coronarian acut (SCA) sau istoric de infarct miocardic (vezi pct. 4.2 pentru informaţii la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

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

Absorbţie
Absorbţia 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 condiţii de repaus alimentar, la subiecţi sănătoşi, C_{max} este de 529 ng/ml şi ASC este de 3451 ng*oră/ml. Raportul dintre metabolit şi compusul părinte este 0,28 pentru C_{max} şi 0,42 pentru ASC. Farmacocinetica ticagrelor şi AR-C124910XX la pacienţi cu istoric de IM a fost în general similară cu cea observată la populaţia cu SCA. Pe baza unei analize de farmacocinetică a populaţiei din studiul PEGASUS, C_{max} mediană pentru ticagrelor a fost 391 ng/ml şi 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 şi ASC 6255 ng*oră/ml la starea de echilibru.

Biodisponibilitatea absolută medie a ticagrelor a fost estimată ca fiind 36%. Ingestia unei mese cu conţinut lipidic bogat a determinat o creştere de 21% a ASC a ticagrelor şi 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 semnificaţie clinică minimă; prin urmare, ticagrelor poate fi administrat cu sau fără alimente. Ticagrelor, precum şi metabolitul activ, sunt substraturi pentru gp-P.

Comprimatele care conţin ticagrelor zdrobite şi dispersate în apă, administrate oral sau printr-un tub nazogastric în stomac, au o biodisponibilitate comparabilă cu a comprimatelor administrate întregi în ceea ce priveşte ASC şi C_{max} pentru ticagrelor şi metabolitul activ. Expunerea iniţială (la 0,5 şi 1 oră după administrarea dozei) pentru comprimatele care conţin ticagrelor zdrobite amestecate în apă a fost mai mare comparativ cu cea obţinută în cazul utilizării comprimatelor întregi, cu un profil general identic al concentraţiilor ulterioare (de la 2 la 48 de ore).

Distribuţie
Volumul aparent de distribuţie la starea de echilibru pentru ticagrelor este de 87,5 l. La om ticagrelor şi metabolitul activ se leagă în proporţie mare de proteine plasmatice (>99,0%).

Metabolizare
CYP3A4 este principala izoenzimă responsabilă pentru metabolizarea ticagrelor şi formarea metabolitului activ şi interacţiunile 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 obţinută pentru ticagrelor.

Eliminare
Calea principală de eliminare a ticagrelor este reprezentată de metabolizarea hepatică. Când se administrează ticagrelor marcat radioactiv, recuperarea medie a radioactivităţii este de aproximativ 84% (57,8% în materiile fecale, 26,5% în urină). Recuperarea ticagrelor şi 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 secreţie biliară. T1/2 mediu a fost de aproximativ 7 ore pentru ticagrelor şi 8,5 ore pentru metabolitul activ.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Expuneri mai mari la ticagrelor (aproximativ 25% atât pentru C_{max} cât şi pentru ASC) şi la metabolitul activ au fost observate la pacienţii vârstnici (≥75 de ani) cu SCA comparativ cu pacienţii mai tineri în analiza farmacocinetică a populaţiei. Aceste diferenţe nu sunt considerate semnificative statistic (vezi pct. 4.2).

Copii şi adolescenţi
Sunt disponibile date limitate la copii cu siclemie (vezi pct. 4.2 şi 5.1).

În studiul HESTIA 3, pacienţilor cu vârste cuprinse între 2 şi 18 ani cu greutate ≥ 12 până la ≤ 24 kg, > 24 până la ≤ 48 kg şi > 48 kg li s-au administrat ticagrelor sub formă de comprimate dispersabile de 15 mg în doze de 15, 30 şi 45 mg de două ori pe zi. Pe baza analizei farmacocinetice populaţionale, ASC medie a variat de la 1095 ng*oră/ml la 1458 ng*oră/ml, iar C_{max} medie la starea de echilibru a variat între 143 ng/ml şi 206 ng/ml.

Sex
Expuneri mai mari la ticagrelor şi la metabolitul activ au fost observate la femei comparativ cu bărbaţii. Diferenţele nu sunt considerate semnificative clinic.

Insuficienţă renală
Expunerea la ticagrelor a fost cu aproximativ 20% mai mică iar expunerea la metabolitul activ a fost cu aproximativ 17% mai mare la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) comparativ cu subiecţii cu funcţie 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).

Insuficienţă hepatică
C_{max} şi ASC pentru ticagrelor au fost cu 12% şi, respectiv, 23% mai mari la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară comparativ cu subiecţii sănătoşi cu aceleaşi caracteristici, totuşi, efectul IPA al ticagrelor a fost similar în cele două grupuri. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Ticagrelor nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă şi nu există date de farmacocinetică la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată. La pacienţii cu creştere

moderată sau severă a valorilor unuia sau mai multor teste ale funcţiei hepatice la momentul iniţial, concentraţiile plasmatice de ticagrelor au fost în general similare sau uşor mai mari comparativ cu grupul fără creştere la momentul iniţial. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Etnie
Pacienţii de origine asiatică au o biodisponibilitate medie mai mare cu 39% comparativ cu pacienţii caucazieni. Pacienţii autoidentificaţi ca negri au prezentat o biodisponibilitate a ticagrelor cu 18% mai mică comparativ cu pacienţii caucazieni. În studiile de farmacologie clinică, expunerea (C_{max} şi ASC) la ticagrelor la subiecţii japonezi a fost cu aproximativ 40% (20% după ajustarea în funcţie de greutatea corporală) mai mare comparativ cu cea observată la caucazieni. Expunerea la pacienţii 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 siguranţă

Datele preclinice pentru ticagrelor şi metabolitul său principal nu au evidenţiat niciun risc inacceptabil de reacţii adverse pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doză unică şi doze repetate şi potenţial genotoxic.

Iritaţia 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 şobolan, ticagrelor în doză mare a prezentat o incidenţă crescută a tumorilor uterine (adenocarcinoame) şi o incidenţă crescută a adenoamelor hepatice. Mecanismul de apariţie a tumorilor uterine este probabil dezechilibrul hormonal care poate determina apariţia de tumori la şobolan. Mecanismul de apariţie a adenoamelor hepatice este determinat probabil de inducţia unei enzime hepatice specifice pentru rozătoare. Astfel, rezultatele de carcinogeneză sunt considerate puţin probabil a fi relevante la om.

La şobolan, au fost observate anomalii minore ale dezvoltării la doze toxice materne (limită de siguranţă de 5,1). La iepure, s-a observat o uşoară întârziere a dezvoltării ficatului şi scheletului la fetuşii rezultaţi din femele la care s-au administrat doze crescute, fără să prezinte toxicitate maternă (limita de siguranţă de 4,5).

Studiile la şobolan şi iepure au demonstrat toxicitate asupra funcţiei de reproducere, cu o uşoară reducere a creşterii ponderale materne şi viabilitate neonatală şi greutate la naştere a puilor reduse, cu întârzierea creşterii. Ticagrelor a determinat cicluri neregulate (în majoritate cicluri prelungite) la femelele de şobolan, dar nu a afectat fertilitatea generală la femelele şi masculii de şobolan. Studiile de farmacocinetică efectuate cu ticagrelor marcat radioactiv au demonstrat că substanţa nemodificată şi metaboliţii săi sunt excretaţi în lapte la şobolan (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului:
Manitol (E421)
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat (E341)
Amidonglicolat de sodiu
Hipromeloză
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol

Oxid roşu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie de carton conţinând blistere transparente din PVC-PVdC/Al cu 10 sau 14 comprimate filmate. Dimensiuni de ambalaj cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 100 sau 168 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

ZENTIVA k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16986/2026/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Iunie 2022
Data ultimei reînnoiri: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026