

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tagrol 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tagrol 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tagrol 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg τικαγρελόρης.

Tagrol 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg τικαγρελόρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Tagrol 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, αμφίκurτα, στρογγυλά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο χαραγμένα με «EL1» στη μία πλευρά και διάμετρο περίπου 8.1 mm.

Tagrol 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, αμφίκurτα, στρογγυλά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και διάμετρο περίπου 9.1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tagrol, συγχρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με

- οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) ή
- ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tagrol πρέπει επίσης να λαμβάνουν καθημερινά χαμηλή δόση συντήρησης ΑΣΟ 75-150 mg, εκτός εάν αντενδείκνυται συγκεκριμένα.

Οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Η θεραπεία με Tagrol πρέπει να ξεκινάει με μία εφάπαξ δόση φόρτισης των 180 mg (δύο δισκία των 90 mg) και μετά να συνεχίζεται με 90 mg δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με Tagrol 90 mg δύο φορές ημερησίως συνιστάται για 12 μήνες σε ασθενείς με ΟΣΣ εκτός εάν η διακοπή ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου

Το Tagrol 60 mg δις ημερησίως είναι η συνιστώμενη δόση όταν απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία για ασθενείς με ιστορικό ΕΜ τουλάχιστον ενός έτους και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αγωγή μπορεί να αρχίζει χωρίς διακοπή ως θεραπεία συνέχισης μετά την αρχική αγωγή διάρκειας ενός έτους με Tagrol 90 mg ή άλλη θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) σε ασθενείς με ΟΣΣ και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου.

Η αγωγή μπορεί επίσης να ξεκινήσει εντός διαστήματος 2 ετών μετά το EM, ή εντός ενός έτους μετά τη διακοπή της προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του ADP. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης πέραν των 3 ετών παρατεταμένης χρήσης.

Εάν απαιτείται αλλαγή θεραπείας, η πρώτη δόση του Tagrol πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση άλλης αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής αγωγής.

Παραλειφθείσα δόση

Παρεκκλίσεις από τη θεραπεία πρέπει επίσης να αποφεύγονται. Ο ασθενής που παραλείπει μία δόση Tagrol πρέπει να λάβει μόνο ένα δισκίο (την επόμενη δόση του) την καθορισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς ως εκ τούτου αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι διαθέσιμες πληροφορίες για ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης, ωστόσο η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Tagrol μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν το(α) δισκίο(α) ολόκληρο(α), τα δισκία μπορούν να συνθλιθούν σε μια λεπτή σκόνη και να αναμιχτούν με μισό ποτήρι νερό και να πίνονται αμέσως. Το ποτήρι πρέπει να ξεπλυθεί με επιπλέον μισό ποτήρι νερό και το περιεχόμενο να πίνεται. Το μίγμα μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα (CH8 ή μεγαλύτερου). Είναι σημαντικό να ξεπλύνετε το ρινογαστρικό σωλήνα με νερό μετά τη χορήγηση του μίγματος.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Ενεργός παθολογική αιμορραγία.
- Ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)
- Συγχορήγηση τικαγρελόρης με ισχυρούς CYP3A4 αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη), καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Η χρήση της τικαγρελόρης σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους αναφορικά με την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Εάν ενδείκνυται κλινικά, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις

ακόλουθες ομάδες ασθενών:

Ασθενείς με προδιάθεση για αιμορραγία (π.χ. εξαιτίας πρόσφατου τραύματος, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, διαταραχών της πήξης του αίματος, ενεργής ή πρόσφατης γαστρεντερικής αιμορραγίας) ή που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τραυματισμού. Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό παθολογική αιμορραγία, σε εκείνους με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

- Ασθενείς υπό ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), από του στόματος αντιπηκτικά και/ή ινωδολυτικά) εντός 24 ωρών από τη χορήγηση τικαγρελόρης.

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων σε υγιείς εθελοντές δεν αντιστρέφει την αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης και είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία. Καθώς η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με δεσμοπρεσσίνη δε μείωσε το χρόνο ροής, η δεσμοπρεσσίνη είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο των κλινικών αιμορραγικών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντινωδολυτική θεραπεία (αμινοκαπροϊκό οξύ ή τρανεξαμικό οξύ) και/ή θεραπεία με ανασυνδυνασμένο παράγοντα VIIa μπορεί να αυξήσουν την αιμόσταση. Η τικαγρελόρη μπορεί να συνεχιστεί αφού ταυτοποιηθεί και ελεγχθεί η αιτία της αιμορραγίας.

Χειρουργική επέμβαση

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται και να πληροφορούν τους ιατρούς και τους οδοντίατρους ότι λαμβάνουν τικαγρελόρη πριν από τον προγραμματισμό για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση και πριν ληφθεί οποιοδήποτε νέο φαρμακευτικό προϊόν.

Σε ασθενείς της μελέτης PLATO που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), η τικαγρελόρη παρουσίασε περισσότερη αιμορραγία από την κλοπιδογρέλη όταν διακόπηκε μέσα σε 1 ημέρα πριν από την χειρουργική επέμβαση, αλλά παρόμοιο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη μετά τη διακοπή της θεραπείας 2 ή περισσότερες ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, η τικαγρελόρη πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ασθενείς με ΟΣΣ και προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να λάβουν θεραπεία με τικαγρελόρη για διάστημα έως 12 μηνών (μελέτη PLATO).

Στη μελέτη PEGASUS, σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Κατά συνέπεια, απουσία δεδομένων, δεν συνιστάται θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Η εμπειρία με την τικαγρελόρη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη, κατά συνέπεια συνιστάται προσοχή για αυτήν την κατηγορία ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς σε κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας

Η παρακολούθηση του Holter ΗΚΓ έδειξε μια αυξημένη συχνότητα κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας (π.χ. ασθενείς χωρίς βηματοδότη που έχουν σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή συγκοπτή σχετιζόμενη με βραδυκαρδία) αποκλείστηκαν από τις κύριες μελέτες αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης. Ως εκ τούτου, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία κλινικά σημαντικών

ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη και 4% διγοξίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της υπομελέτης Holter στην PLATO, περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις ≥ 3 δευτερόλεπτα με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου τους. Η αύξηση των κοιλιακών παύσεων με την τικαγρελόρη, που ανιχνεύθηκαν με Holter, ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) από ό,τι στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αλλά όχι στον ένα μήνα υπό τικαγρελόρη ή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες κλινικές επιπτώσεις σχετιζόμενες με αυτήν την διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής ή της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δύσπνοια

Αναφέρθηκε δύσπνοια σε ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Η δύσπνοια είναι συνήθως ήπια έως μέτρια σε ένταση και συχνά υποχωρεί χωρίς να χρειάζεται διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με άσθμα/χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) μπορεί να έχουν αυξημένο απόλυτο κίνδυνο να εμφανίσουν δύσπνοια με την τικαγρελόρη. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Εάν ο ασθενής αναφέρει νέα, παρατεταμένη ή επιδεινωμένη δύσπνοια αυτό πρέπει να διερευνηθεί πλήρως και αν δεν είναι ανεκτή, η θεραπεία με τικαγρελόρη πρέπει να διακοπεί. Για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε παράγραφο 4.8.

Αύξηση κρεατινίνης

Τα επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Σε ασθενείς με ΟΣΣ, συνιστάται επίσης έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με τικαγρελόρη, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς ≥ 75 ετών, ασθενείς με μέτρια/σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB).

Αύξηση ουρικού οξέος

Υπερουριχαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό υπερουριχαιμίας ή ουρικής αρθρίτιδας. Ως προληπτικό μέτρο, δεν ενθαρρύνεται η χρήση τικαγρελόρης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από ουρικό οξύ.

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

Με τη χρήση της τικαγρελόρης έχει πολύ σπάνια αναφερθεί Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα. Χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία που σχετίζεται είτε με νευρολογικά ευρήματα, νεφρική δυσλειτουργία ή πυρετό. Η Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα είναι μια δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση που απαιτεί άμεση θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της πλασμαφαίρεσης.

Παρεμβολή στη δοκιμασία λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων για τη διάγνωση της επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας (HIT)

Στη δοκιμασία της επαγόμενης από την ηπαρίνη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (HIPA) που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της HIT, τα αντισώματα κατά του συμπλόκου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα 4/ηπαρίνης στον ορό των ασθενών ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια υγιών δοτών παρουσία της ηπαρίνης.

Έχουν αναφερθεί ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα για τη HIT στη δοκιμασία λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (συμπεριλαμβανομένης, αλλά μη περιορισμένης στη δοκιμασία HIPA) σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τικαγρελόρη. Αυτό σχετίζεται με την αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ σε αιμοπετάλια υγιών δοτών στη δοκιμασία από την τικαγρελόρη στον ορό/πλάσμα του ασθενούς.

Απαιτούνται πληροφορίες για την ταυτόχρονη θεραπεία με τικαγρελόρη για την ερμηνεία των δοκιμασιών λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων για τη διάγνωση της HIT.

Σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει HIT, πρέπει να αξιολογηθεί το όφελος-κίνδυνος της συνέχισης της θεραπείας με τικαγρελόρη, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την προθρομβωτική κατάσταση της HIT όσο και τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με την ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή και τη θεραπεία με τικαγρελόρη.

Άλλα

Με βάση τη συσχέτιση που παρατηρήθηκε στην PLATO μεταξύ της δόσης συντήρησης του ΑΣΟ και της σχετικής αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η συγχορήγηση της τικαγρελόρης και υψηλής δόσης συντήρησης ΑΣΟ (>300 mg) δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρόωρη διακοπή

Η πρόωρη διακοπή οποιασδήποτε αντιαμοπεταλιακής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του Tagrol, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό (ΚΑ) θάνατο, ΕΜ ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Ως εκ τούτου, η πρόωρη διακοπή της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τικαγρελόρη είναι κυρίως υπόστρωμα του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Η τικαγρελόρη είναι επίσης υπόστρωμα και ασθενής αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και ενδέχεται να αυξάνει την έκθεση των P-gp υποστρωμάτων.

Επιδράσεις φαρμακευτικών και άλλων προϊόντων στην τικαγρελόρη

Αναστολείς του CYP3A4

- *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4* – Συγχορήγηση κετοκοναζόλης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,4 και 7,3 φορές, αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC του δραστικού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 89% και 56%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη) να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 με τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
- *Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4* – Συγχορήγηση διλτιαζέμης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} της τικαγρελόρης κατά 69% και την AUC κατά 2,7 φορές και μείωσε τη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη κατά 38%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν υπήρξε επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα διλτιαζέμης στο πλάσμα. Άλλοι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, ερυθρομυκίνη και φλουκοναζόλη) αναμένεται να έχουν παρόμοια επίδραση και μπορούν επίσης να συγχορηγηθούν με τικαγρελόρη.
- Μετά από καθημερινή κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ (3x200 ml) παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη κατά 2-φορές. Αυτό το μέγεθος της αυξημένης έκθεσης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικό για τους περισσότερους ασθενείς.

Επαγωγείς του CYP3A

Συγχορήγηση ριφαμπικίνης με τικαγρελόρη μείωσε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 73% και 86%, αντίστοιχα. Η C_{max} του δραστικού μεταβολίτη ήταν αμετάβλητη και η AUC μειώθηκε κατά 46%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) να μειώνουν επίσης την έκθεση στην τικαγρελόρη. Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μπορεί να μειώσει την έκθεση και την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση τους με τικαγρελόρη δεν ενθαρρύνεται.

Κυκλοσπορίνη (P-gp και CYP3A αναστολέας)

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης (600 mg) και τικαγρελόρης αύξησε την C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,3-και 2,8-φορές, αντίστοιχα. Η AUC του δραστικού μεταβολίτη αυξήθηκε κατά 32% και η C_{max} μειώθηκε κατά 15% παρουσία κυκλοσπορίνης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες επίσης είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp και μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, κινιδίνη) τα οποία μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην τικαγρελόρη. Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, η ταυτόχρονη χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Άλλα

Κλινικές μελέτες φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η συγχορήγηση τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη και ΑΣΟ ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης ή στο δραστικό μεταβολίτη ή στην ADP-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την

τικαγρελόρη μόνη της. Εάν ενδείκνυται κλινικά, φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν την αιμόσταση πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με την τικαγρελόρη.

Έχει παρατηρηθεί καθυστερημένη και μειωμένη έκθεση σε από του στόματος αναστολείς P2Y₁₂, συμπεριλαμβανομένης της τικαγρελόρης και του ενεργού μεταβολίτη της, σε ασθενείς με ΟΣΣ που έλαβαν μορφίνη (μείωση κατά 35% στην έκθεση σε τικαγρελόρη). Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα και ισχύει και σε άλλα οπιοειδή. Η κλινική συσχέτιση είναι άγνωστη, αλλά τα δεδομένα υποδηλώνουν την πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης σε ασθενείς που συγχωρηγούνται τικαγρελόρη και μορφίνη. Σε ασθενείς με ΟΣΣ, στους οποίους η μορφίνη δεν μπορεί να αποφευχθεί και θεωρείται κρίσιμη η άμεση αναστολή του P2Y₁₂, μπορεί να εξεταστεί η χρήση παρεντερικού αναστολέα P2Y₁₂.

Επιδράσεις της τικαγρελόρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ροσουβαστατίνη:

Η τικαγρελόρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση της ροσουβαστατίνης, αυξάνοντας τον κίνδυνο συσσώρευσης ροσουβαστατίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η συγχωρηγούμενη τικαγρελόρη και ροσουβαστατίνη οδήγησαν σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας, αυξημένο επίπεδο Φωσφοκινάσης Κρεατίνης και ραβδομύλωση. Συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της Φωσφοκινάσης Κρεατίνης ενώ χρησιμοποιείται ταυτόχρονα τικαγρελόρη και ροσουβαστατίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

- *Σιμβαστατίνη* – Συγχωρήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη C_{max} της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με κάποιες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2 έως 3 φορές. Συγχωρήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40 mg ημερησίως μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και πρέπει να σταθμίζονται έναντι του δυνητικού οφέλους. Δεν υπήρξε επίδραση της σιμβαστατίνης στα επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Η τικαγρελόρη μπορεί να έχει παρόμοιες επιδράσεις στη λοβαστατίνη. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg.
- *Ατορβαστατίνη* – Συγχωρήγηση ατορβαστατίνης και τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} του οξέος της ατορβαστατίνης κατά 23% και την AUC κατά 36%. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες αυξήσεις των AUC και C_{max} για όλους τους μεταβολίτες του οξέος της ατορβαστατίνης. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.
- Παρόμοια επίδραση σε άλλες στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 δε μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς στην PLATO που λάμβαναν τικαγρελόρη έλαβαν μία ποικιλία στατινών, χωρίς να υπάρχει ανησυχία για συσχέτιση με την ασφάλεια των στατινών στο 93% της κοόρτης της PLATO που λάμβανε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η τικαγρελόρη είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Συγχωρήγηση τικαγρελόρης και υποστρωμάτων του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή σιζαπρίδη ή αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας) δεν συνιστάται, καθώς η τικαγρελόρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Υποστρώματα P-gr (περιλαμβανομένων διγοζίνης, κυκλοσπορίνης)

Ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} της διγοζίνης κατά 75% και την AUC κατά 28%. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα διγοζίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 30% με συγχωρήγηση τικαγρελόρης, με ορισμένες μεμονωμένες μέγιστες αυξήσεις έως 2 φορές. Παρουσία διγοζίνης, η C_{max} και η AUC της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν. Ως εκ τούτου, συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με τικαγρελόρη φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που εξαρτώνται από την P-gr, όπως η διγοζίνη.

Δεν υπάρχει καμία επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της τικαγρελόρης σε άλλα υποστρώματα της P-gr.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9

Συγχωρήγηση της τικαγρελόρης με τολβουταμίδη δεν μετέβαλε τα επίπεδα πλάσματος κανενός από τα δύο

φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η τικαγρελόρη δεν είναι αναστολέας του CYP2C9 και είναι απίθανο να μεταβάλει το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C9 όπως η βαρφαρίνη και η τολβουταμίδη.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Συγχορήγηση της τικαγρελόρης με λεβονοργεστρέλη και αιθυνιλιοστραδιόλη αύξησε την έκθεση στην αιθυνιλιοστραδιόλη περίπου κατά 20% αλλά δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών όταν η λεβονοργεστρέλη και η αιθυνιλιοστραδιόλη συγχωρηγούνται με τικαγρελόρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία

Λόγω της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων και βραδυκαρδίας, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.4). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β- αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη και 4% διγοξίνη).

Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία

Σε κλινικές μελέτες, η τικαγρελόρη χορηγήθηκε συχνά με ΑΣΟ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, στατίνες, β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης σύμφωνα με την ανάγκη της συνυπάρχουσας κατάστασης για μακροχρόνια χρήση και επίσης με ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και ενδοφλέβιους GpIIb/IIIa αναστολείς για μικρά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε επίδραση στον προσδιορισμό του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT), του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) ή του παράγοντα Χα. Ωστόσο, λόγω των δυνατικών φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, πρέπει να δίνεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν την αιμόσταση.

Λόγω αναφορών σε ανωμαλίες δερματικής αιμορραγίας με SSRIs (π.χ. παροξετίνη, σετραλίνη και σιταλοπράμη), συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται SSRIs με τικαγρελόρη καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα ώστε να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τικαγρελόρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η τικαγρελόρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η τικαγρελόρη και οι δραστικοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με τικαγρελόρη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η τικαγρελόρη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τικαγρελόρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη, έχουν αναφερθεί ζάλη και σύγχυση. Ως εκ τούτου, ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της τικαγρελόρης αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες δοκιμές εκβάσεων φάσης 3 (PLATO και PEGASUS) στις οποίες συμπεριελήφθησαν περισσότεροι από 39.000 ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στη μελέτη PLATO, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων έναντι της κλοπιδογρέλης (7,4% έναντι 5,4%). Στη μελέτη PEGASUS, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ (16,1% για την τικαγρελόρη 60 mg με ΑΣΟ έναντι 8,5% για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη ήταν αιμορραγία και δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί μετά από μελέτες ή έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της τικαγρελόρης (Πίνακας 1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του MedDRA. Εντός κάθε Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Αιμορραγίες όγκου ^α	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμορραγίες εξ αιματολογικής διαταραχής ^β			Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα ^γ
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ^γ	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερουριχαιμία ^δ	Ουρική Αρθρίτιδα		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Σύγχυση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, Συγκοπή, Κεφαλαλγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία ^γ	
Οφθαλμικές διαταραχές			Αιμορραγία του οφθαλμού	

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	Αιμορραγία ωτός	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Αιμορραγίες του αναπνευστικού συστήματος ^{στ}		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ^ς , Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υποδόρια ή δερματική αιμορραγία, Εξάνθημα, Κνησμός		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκές αιμορραγίες ^θ	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιμορραγία των ουροφόρων οδών ^ι		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αιμορραγίες αναπαραγωγικού συστήματος ^{ια}	
Παρακλινικές εξετάσεις		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^δ		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπειών		Αιμορραγία μετά από επέμβαση, Μετατραυματικές αιμορραγίες ^{ιβ}		

^α π.χ. αιμορραγία οφειλόμενη σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, καρκίνο στομάχου, καρκίνο παχέος εντέρου

^β π.χ. αυξημένη τάση εκχυμώσεων, αυθόρμητο αιμάτωμα, αιμορραγική διάθεση

^γ Εντοπίστηκε κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

^δ Οι συχνότητες προέκυψαν από εργαστηριακές παρατηρήσεις (Αυξήσεις ουρικού οξέος σε >ανώτερο φυσιολογικό όριο, έναντι της αρχικής τιμής κάτω από ή εντός του εύρους αναφοράς. Αυξήσεις κρεατινίνης >50% από την αρχική τιμή) και όχι την αδρή συχνότητα αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων

^ε π.χ. αιμορραγία του επιπεφυκότα, του αμφιβληστροειδούς, ενδοφθάλμια αιμορραγία

^{στ} π.χ. επίσταξη, αιμόπτυση

^ς π.χ. ουλορραγία, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγία γαστρικού έλκους

^ι π.χ. εκχύμωση, δερματική αιμορραγία, πετέχειες

^θ π.χ. αίμαρθρο, μυϊκή αιμορραγία

^ι π.χ. αιματοουρία, αιμορραγική κυστίτιδα

^{ια} π.χ. κολπική αιμορραγία, αιματοσπερμία, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία

^{ιβ} π.χ. μώλωπας, μετατραυματικό αιμάτωμα, μετατραυματική αιμορραγία

^{ιγ} αυθόρμητη, σχετιζόμενη με επέμβαση ή τραυματική ενδοκρανιακή αιμορραγία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγία

Ευρήματα αναφορικά με αιμορραγικά επεισόδια στην PLATO

Τα συνολικά αποτελέσματα της επίπτωσης αιμορραγίας στη μελέτη PLATO παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Ανάλυση των συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 12 μήνες (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως N=9235	Κλοπιδογρέλη N=9186	Τιμή p*
Συνολικές Μείζονες κατά PLATO	11,6	11,2	0,4336
Μείζονες Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή κατά PLATO	5,8	5,8	0,6988
Μείζονες μη σχετιζόμενες με CABG κατά PLATO	4,5	3,8	0,0264
Μείζονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	3,1	2,3	0,0058
Συνολικές Μείζονες + Ελάσσονες κατά PLATO	16,1	14,6	0,0084
Μείζονες + ελάσσονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Μείζονες κατά TIMI	7,9	7,7	0,5669
Μείζονες + Ελάσσονες κατά TIMI	11,4	10,9	0,3272

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή Αιμορραγία: Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή θανατηφόρα, ή ενδοκρανιακή, ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

Μείζων Άλλη: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή προκαλούσα σημαντική ανικανότητα.

Ελάσσων Αιμορραγία: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία. **Μείζων αιμορραγία κατά TIMI:** Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή ενδοκρανιακή αιμορραγία. **Ελάσσων αιμορραγία κατά TIMI:** Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης.

*η τιμή p υπολογίστηκε από μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μοναδική ερμηνευτική (ανεξάρτητη) μεταβλητή

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δε διέφεραν στο ποσοστό της Μείζονος Θανατηφόρας/Απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας κατά PLATO, της συνολικής Μείζονος αιμορραγίας κατά PLATO, της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI ή της Ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI (Πίνακας 2). Ωστόσο, εμφανίστηκαν περισσότερες συνδυασμένες κατά PLATO Μείζονες + Ελάσσονες αιμορραγίες με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Λίγοι ασθενείς στην PLATO είχαν θανατηφόρα αιμορραγία: 20 (0,2%) για την τικαγρελόρη και 23 (0,3%) για την κλοπιδογρέλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ηλικία, το φύλο, το βάρος σώματος, η φυλή, η γεωγραφική περιοχή, οι συνυπάρχουσες καταστάσεις, η συγχορηγούμενη θεραπεία και το ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, δεν προέβλεψαν ούτε τη συνολική, ούτε τη μη σχετιζόμενη με διαδικασίες κατά PLATO Μείζονα αιμορραγία. Έτσι, καμία συγκεκριμένη ομάδα δεν αναγνωρίστηκε υπό κίνδυνο για καμία υποομάδα αιμορραγίας.

Αιμορραγία σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG):

Στη μελέτη PLATO, το 42% από τους 1584 ασθενείς (12% της κοόρτης) που υποβλήθηκαν σε CABG είχαν Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά PLATO χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Θανατηφόρα αιμορραγία σχετιζόμενη με CABG παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία μη σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και μη σχετιζόμενη με διαδικασίες:

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δεν διέφεραν στη μη σχετιζόμενη με CABG, κατά PLATO Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, αλλά η κατά PLATO οριζόμενη Συνολική Μείζονα, η

Μείζων κατά TIMI και η Μείζων + Ελάσσων κατά TIMI αιμορραγία ήταν πιο συχνές με την τικαγρελόρη. Ομοίως, όταν αφαιρέθηκαν όλες οι σχετιζόμενες με διαδικασίες αιμορραγίες, περισσότερες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (Πίνακας 2). Η διακοπή της θεραπείας εξαιτίας της μη σχετιζόμενης με διαδικασίες αιμορραγίας ήταν πιο συχνή για την τικαγρελόρη (2,9%) από ό,τι για την κλοπιδογρέλη (1,2%, $p < 0,001$).

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Υπήρξαν πιο πολλές μη σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη ($n=27$ αιμορραγίες σε 26 ασθενείς, 0,3%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη ($n=14$ αιμορραγίες, 0,2%), από τις οποίες 11 αιμορραγίες με τικαγρελόρη και 1 με κλοπιδογρέλη ήταν θανατηφόρες. Δεν υπήρχε διαφορά στις συνολικές θανατηφόρες αιμορραγίες.

Ευρήματα σχετιζόμενα με αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη PEGASUS

Η συνολική έκβαση των αιμορραγικών επεισοδίων στη μελέτη PEGASUS παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 – Ανάλυση συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 36 μήνες (PEGASUS)

	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως + ΑΣΟ N=6958		Μονοθεραπεία ΑΣΟ N=6996	
Τελικά Σημεία Ασφάλειας	KM%	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	KM%	Τιμή p
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά TIMI				
Μείζονες κατά TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Θανατηφόρες	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Άλλες Μείζονες κατά TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες ή που Απαιτούν ιατρική φροντίδα κατά TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά PLATO				
Μείζονες κατά PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Άλλες Μείζονες κατά PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Θανατηφόρα αιμορραγία, 'Η οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, 'Η κλινικά εμφανή σημεία αιμορραγίας συσχετιζόμενα με πτώση της αιμοσφαιρίνης (Hgb) >50 g/L, ή εάν δεν είναι διαθέσιμη η τιμή Hgb, πτώση του αιματοκρίτη (Hct) κατά 15%.

Θανατηφόρα: αιμορραγικό επεισόδιο που επέφερε άμεσα τον θάνατο εντός 7 ημερών.

ICH: Ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Άλλη Μείζων κατά TIMI: Μη θανατηφόρα μη ενδοκρανιακή Μείζων αιμορραγία κατά TIMI.

Ελάσσων κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά 30-50 g/L.

TIMI που Απαιτεί ιατρική φροντίδα: Απαιτεί παρέμβαση, Ή προκαλεί νοσηλεία, Ή ανάγκη άμεσης αξιολόγησης. **Μείζον Θανατηφόρα/απειλητική για τη ζωή κατά PLATO:** Θανατηφόρα αιμορραγία, Ή οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, Ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, Ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες που αυξάνουν την πίεση/ινοτρόπα ή χειρουργική επέμβαση Ή είναι κλινικά εμφανής με μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά >50 g/L ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Άλλη Μείζον κατά PLATO: Προκαλούσα σημαντική ανικανότητα, Ή κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης, Ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Ελάσσων κατά PLATO: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία.

Στη μελέτη PEGASUS, η συχνότητα της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI για την τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως ήταν υψηλότερη απ' ό,τι για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για θανατηφόρα αιμορραγία και παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση σε ενδοκρανιακές αιμορραγίες, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Υπήρξαν λίγα θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη, 11 (0,3%) για την τικαγρελόρη 60 mg και 12 (0,3%) για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Ο παρατηρούμενος αυξημένος κίνδυνος Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI με την τικαγρελόρη 60 mg οφειλόταν κυρίως σε υψηλότερη συχνότητα των Άλλων Μειζόνων κατά TIMI αιμορραγιών οδηγούμενων από συμβάντα στην Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του γαστρεντερικού.

Αυξημένες μορφές αιμορραγίας παρόμοιες με τις Μείζονες κατά TIMI παρατηρήθηκαν για τις κατηγορίες αιμορραγιών Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά TIMI, Μειζόνων κατά PLATO και Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά PLATO (βλέπε Πίνακα 3). Η διακοπή της θεραπείας λόγω αιμορραγίας ήταν συχνότερη με την τικαγρελόρη 60 mg έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (6,2% και 1,5% αντίστοιχα). Η πλειονότητα αυτών των αιμορραγιών ήταν μικρότερης σοβαρότητας (κατηγοριοποιήθηκαν ως TIMI που Απαιτούν ιατρική θεραπεία), π.χ. επίσταξη, μώλωπες και αιματώματα.

Το προφίλ αιμορραγιών της τικαγρελόρης 60 mg ήταν σταθερό σε διάφορες προκαθορισμένες υποομάδες (π.χ. ανά ηλικία, φύλο, βάρος, φυλή, γεωγραφική περιοχή, συνοδές παθήσεις, ταυτόχρονη θεραπεία και ιατρικό ιστορικό) για αιμορραγίες Μείζονες κατά TIMI, Μείζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI και Μείζονες κατά PLATO.

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Αυτόματες ενδοκρανιακές αιμορραγίες αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά για την τικαγρελόρη 60 mg και τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ (n=13, 0,2% και στις δύο θεραπευτικές ομάδες).

Μετατραυματικές και σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες έδειξαν μικρή αύξηση με τη θεραπεία τικαγρελόρης 60 mg, (n=15, 0,2%) έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (N=10, 0,1%). Υπήρξαν 6 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη 60 mg και 5 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν χαμηλή και στις δύο ομάδες θεραπείας δεδομένης της σημαντικής συννοσηρότητας και των ΚΑ παραγόντων κινδύνου στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Δύσπνοια

Δύσπνοια, μία αίσθηση δυσκολίας στην αναπνοή, έχει αναφερθεί από ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Στη μελέτη PLATO τα ανεπιθύμητα συμβάντα δύσπνοιας (δύσπνοια, δύσπνοια κατά την ηρεμία, δύσπνοια μετά από κόπωση, δύσπνοια παροξυσμική νυχτερινή και νυχτερινή δύσπνοια), όταν συνδυάστηκαν, αναφέρθηκαν από το 13,8% των ασθενών υπό θεραπεία με τικαγρελόρη και από το 7,8% των ασθενών υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη και στο 0,6% εκείνων που έλαβαν κλοπιδογρέλη οι ερευνητές θεώρησαν ότι η δύσπνοια σχετίζεται αιτιολογικά με τη θεραπεία στη μελέτη PLATO, ενώ λίγα περιστατικά ήταν σοβαρά (0,14% τικαγρελόρη και 0,02% κλοπιδογρέλη), (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα αναφερθέντα συμπτώματα δύσπνοιας ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση και τα περισσότερα αναφέρθηκαν ως ένα μονήρες επεισόδιο αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, οι ασθενείς με άσθμα/ΧΑΠ υπό θεραπεία με τικαγρελόρη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη σοβαρής δύσπνοιας (3,29% τικαγρελόρη έναντι 0,53% κλοπιδογρέλη) και σοβαρής δύσπνοιας (0,38% τικαγρελόρη έναντι 0,00% κλοπιδογρέλη). Σε απόλυτους όρους, ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος από το συνολικό πληθυσμό της PLATO. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίπου το 30% των επεισοδίων υποχώρησαν μέσα σε 7 ημέρες. Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε ασθενείς

που είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ ή άσθμα στην έναρξη. Αυτοί οι ασθενείς και οι ηλικιωμένοι ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν δύσπνοια. Στην περίπτωση της τικαγρελόρης, το 0,9% των ασθενών διέκοψε το φάρμακο της μελέτης λόγω δύσπνοιας, σε σύγκριση με το 0,1% που λάμβανε κλοπιδογρέλη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δύσπνοιας με την τικαγρελόρη δε σχετίζεται με νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η τικαγρελόρη δεν επηρεάζει τις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας.

Στη μελέτη PEGASUS αναφέρθηκε δύσπνοια στο 14,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως και στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Όπως στην PLATO, η συχνότερα αναφερόμενη δύσπνοια ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν δύσπνοια έτειναν να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν συχνότερα δύσπνοια, ΧΑΠ ή άσθμα κατά την έναρξη.

Παρακλινικές εξετάσεις

Αυξήσεις ουρικού οξέος: Στη μελέτη PLATO, το ουρικό οξύ στον ορό αυξήθηκε σε επίπεδα υψηλότερα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο στο 22% των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη σε σύγκριση με το 13% των ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην PEGASUS ήταν 9,1%, 8,8% και 5,5% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η μέση τιμή των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκε περίπου κατά 15% με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με περίπου κατά 7,5% με την κλοπιδογρέλη και μετά τη διακοπή της θεραπείας, μειώθηκε περίπου κατά 7% για την τικαγρελόρη αλλά δεν παρατηρήθηκε μείωση για την κλοπιδογρέλη. Στη μελέτη PEGASUS, διαπιστώθηκε αναστρέψιμη αύξηση της μέσης τιμής των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό κατά 6,3% και 5,6% για την τικαγρελόρη 90 mg και 60 mg, αντίστοιχα, συγκριτικά με μείωση κατά 1,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη PLATO, η συχνότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας ήταν 0,2% για την τικαγρελόρη έναντι 0,1% για την κλοπιδογρέλη. Οι αντίστοιχες συχνότητες για την ουρική αρθρίτιδα στη μελέτη PEGASUS ήταν 1,6%, 1,5% και 1,1% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η τικαγρελόρη είναι καλά ανεκτή σε εφάπαξ δόσεις μέχρι και 900 mg. Η γαστρεντερική τοξικότητα ήταν δοσοπεριοριστική σε μία μελέτη αύξησης της εφάπαξ δόσης. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν με την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν δύσπνοια και κοιλιακές παύσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα μπορούσαν να εμφανιστούν οι ανωτέρω πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για να αναστρέψει τις επιδράσεις της τικαγρελόρης, και η τικαγρελόρη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 5.2). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να ακολουθεί τις καθιερωμένες τοπικές ιατρικές πρακτικές. Η αναμενόμενη επίδραση της υπερβολικής δόσης τικαγρελόρης είναι η παρατεταμένη διάρκεια του αιμορραγικού κινδύνου που σχετίζεται με την αναστολή των αιμοπεταλίων. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν παρουσιαστεί αιμορραγία, πρέπει να ληφθούν άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC24

Μηχανισμός δράσης

Το Tagrol περιέχει τικαγρελόρη, μέλος της χημικής τάξης των κυκλοπεντυλοτριαζολοπυριμιδινών (CPTP), η οποία είναι από του στόματος, άμεσης δράσης, εκλεκτικός και αναστρέψιμο συνδεδεμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y₁₂ και η οποία εμποδίζει τη μεσολαβούμενη από το ADP και εξαρτώμενη από τον P2Y₁₂ ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η τικαγρελόρη δεν εμποδίζει τη σύνδεση του ADP, αλλά όταν συνδέεται με τον P2Y₁₂ υποδοχέα εμποδίζει την επαγόμενη από το ADP μεταγωγή σήματος. Καθώς τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην έναρξη και/ή την εξέλιξη των θρομβωτικών επιπλοκών της αθηροσκληρωτικής νόσου, η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ΚΑ επεισοδίων, όπως ο θάνατος, το ΕΜ ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επίσης η τικαγρελόρη αυξάνει τα τοπικά επίπεδα της ενδογενούς αδενοσίνης αναστέλλοντας το μεταφορέα εξισορρόπησης συγκεντρώσεων νουκλεοσιδίων-1 (ENT-1).

Η τικαγρελόρη έχει τεκμηριωθεί ότι αυξάνει τις ακόλουθες επαγόμενες από την αδενοσίνη επιδράσεις σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΟΣΣ: αγγειοδιαστολή (μετρούμενη από τις αυξήσεις της στεφανιαίας ροής του αίματος σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΟΣΣ, κεφαλαλγία), αναστολή των αιμοπεταλίων (σε ολικό αίμα ανθρώπου *in vitro*) και δύσπνοια. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων αυξήσεων της αδενοσίνης και των κλινικών εκβάσεων (π.χ.:

νοσηρότητα-θνησιμότητα) δεν έχει διευκρινιστεί σαφώς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έναρξη της δράσης

Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) υπό θεραπεία με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη επιδεικνύει ταχεία έναρξη της φαρμακολογικής δράσης όπως επιδεικνύεται από τη μέση αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων για την τικαγρελόρη στη 0,5 ώρα μετά από 180 mg δόση φόρτισης κατά περίπου 41%, με μέγιστη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων 89% στις 2-4 ώρες μετά τη δόση, η οποία διατηρείται μεταξύ 2-8 ωρών. Το 90% των ασθενών είχε τελικό βαθμό αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων >70% εντός 2 ωρών μετά τη δόση.

Παρέλευση της δράσης

Εάν προγραμματίζεται επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ο κίνδυνος αιμορραγίας με τικαγρελόρη είναι αυξημένος σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, όταν διακόπτεται μέσα σε λιγότερο από 96 ώρες πριν από την επέμβαση.

Δεδομένα αλλαγής θεραπείας

Η αλλαγή θεραπείας από κλοπιδογρέλη 75 mg σε τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη αύξηση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 26,4% και η αλλαγή από τικαγρελόρη σε κλοπιδογρέλη έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη μείωση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 24,5%. Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν θεραπεία από κλοπιδογρέλη σε τικαγρελόρη χωρίς διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης προκύπτει από δύο δοκιμές φάσης 3:

- Τη μελέτη PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], μια σύγκριση της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης, όπου και οι δύο χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ και άλλη καθιερωμένη θεραπεία.
- Τη μελέτη PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], μια σύγκριση της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ έναντι μονοθεραπείας με ΑΣΟ.

Μελέτη PLATO (Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα)

Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε 18.624 ασθενείς οι οποίοι παρουσιάστηκαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ασταθούς στηθάγχης (UA), εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) ή εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν αρχικά φαρμακευτικά ή με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με CABG.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Συγχορηγούμενη καθημερινά με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως ήταν ανώτερη των 75 mg ημερησίως κλοπιδογρέλης στην πρόληψη του σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη διαφορά να διαμορφώνεται από τους ΚΑ θανάτους και το ΕΜ. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης 300 mg κλοπιδογρέλης (πιθανόν 600 mg αν υποβλήθηκαν σε PCI) ή 180 mg τικαγρελόρης.

Το αποτέλεσμα εμφανίστηκε νωρίς (μείωση του απόλυτου κινδύνου [ARR] 0,6% και μείωση του σχετικού κινδύνου [RRR] 12% στις 30 ημέρες), με σταθερή επίδραση της θεραπείας για όλο το διάστημα των 12 μηνών, οδηγώντας σε ARR 1,9% το χρόνο με RRR 16%. Αυτό υποδηλώνει ότι η σωστή προσέγγιση, απαιτεί θεραπεία ασθενών με τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως για 12 μήνες (βλέπε παράγραφο 4.2). Η θεραπεία 54 ασθενών με ΟΣΣ με τικαγρελόρη αντί για κλοπιδογρέλη θα αποτρέψει 1 αθηροθρομβωτικό σύμβαμα, η δε θεραπεία 91 ασθενών θα αποτρέψει 1 ΚΑ θάνατο (βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 4).

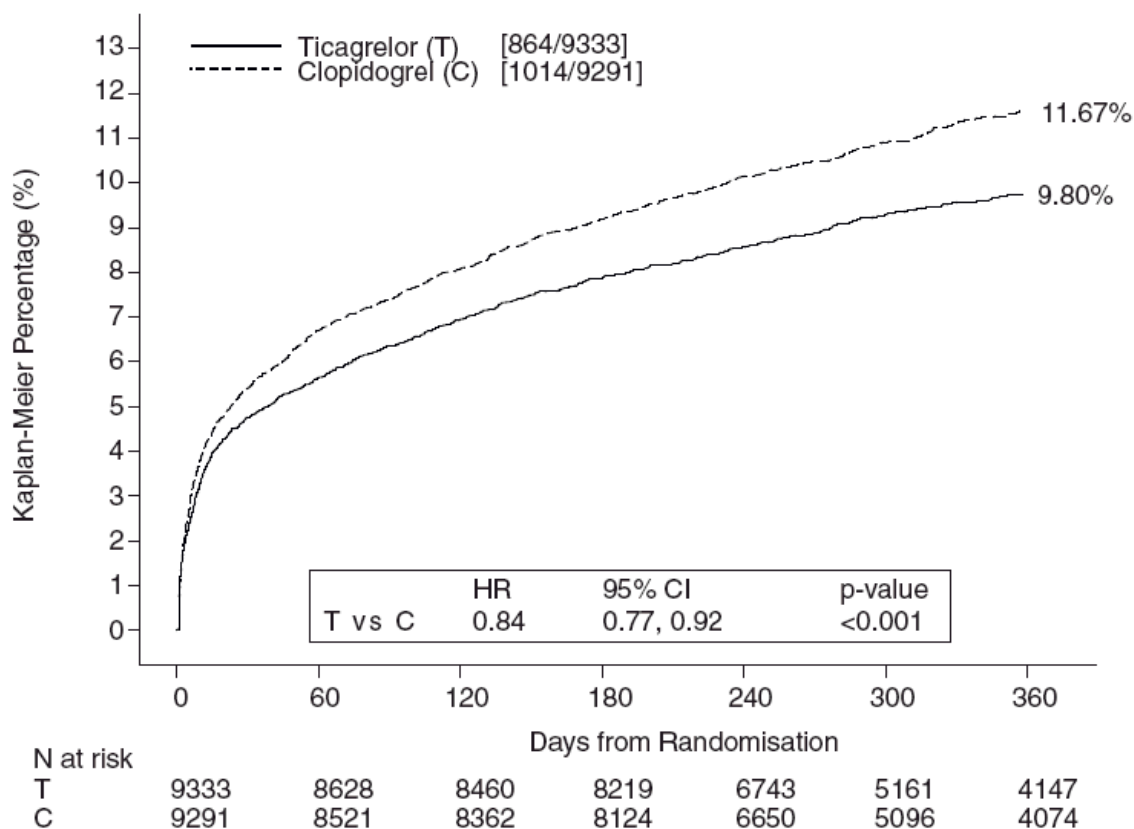
Το αποτέλεσμα της θεραπείας με τικαγρελόρη έναντι της κλοπιδογρέλης παραμένει το ίδιο για πολλές υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένου του βάρους, του φύλου, του ιατρικού ιστορικού για σακχαρώδη διαβήτη, του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή του μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή της επαναγγείωσης, των συγχορηγούμενων θεραπειών που περιλαμβάνουν ηπαρίνη, GrIIb/IIIa αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5) όπως και της τελικής διάγνωσης του ενδεικτικού συμβάντος (STEMI, NSTEMI ή UA) καθώς και της επιδιωκόμενης θεραπευτικής πορείας κατά την τυχαιοποίηση (επεμβατική ή φαρμακευτική).

Μία ασθενώς σημαντική θεραπευτική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε με βάση την περιοχή, όπου ενώ η αναλογία κινδύνου (HR) για το κύριο καταληκτικό σημείο είναι υπέρ της τικαγρελόρης για τον υπόλοιπο κόσμο, είναι υπέρ της κλοπιδογρέλης στη Βόρειο Αμερική, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού που μελετήθηκε (τιμή p αλληλεπίδρασης=0,045).

Διερευνητικές αναλύσεις υποδεικνύουν μία πιθανή συσχέτιση με τη δόση ΑΣΟ καθώς παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης με αυξανόμενες δόσεις ΑΣΟ. Οι χρόνιες ημερήσιες δόσεις ΑΣΟ που θα συνοδεύουν την τικαγρελόρη πρέπει να είναι 75-150 mg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το σχήμα 1 δείχνει την εκτίμηση του κινδύνου για την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε συμβάντος στο σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Σχήμα 1 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PLATO)



Η τικαγρελόρη μείωσε την εμφάνιση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και στους δύο πληθυσμούς UA/NSTEMI και STEMI (Πίνακας 4). Κατά συνέπεια, το Tagrol 90 mg δισ ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΟΣΣ (ασταθή στηθάγχη, Έμφραγμα του Μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] ή Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI]) συμπεριλαμβανομένων ασθενών που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, και εκείνων που αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).

Πίνακας 4 – Ανάλυση κύριου και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90mg δισ ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9333	Κλοπιδογρέλη 75mg άπαξ ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9291	ARR ^a (%/έτος)	RRR ^a (%) (95% CI)	Τιμή p
Καρδιαγγειακός θάνατος, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Πρόθεση για επεμβατική αντιμετώπιση	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Πρόθεση για φαρμακευτική αντιμετώπιση	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^δ
Καρδιαγγειακός θάνατος	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ^β	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045

Εγκεφαλικό επεισόδιο	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Καρδιαγγειακός θάνατος, σύνολο EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SRI, RI, TIA ή άλλα ATE ^γ	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0.0003 ^δ
Βέβαιη θρόμβωση της ενδοπρόθεσης (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^δ

^α ARR = μείωση του Απόλυτου Κινδύνου, RRR = μείωση του Σχετικού Κινδύνου = (1-Αναλογία Κινδύνου) x 100%. Οι αρνητικές τιμές RRR υποδεικνύουν αύξηση του σχετικού κινδύνου.

^β Εξαιρείται το σιωπηλό EM.

^γ SRI = σοβαρή υποτροπιάζουσα ισχαιμία, RI = υποτροπιάζουσα ισχαιμία, TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ATE = αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο. Στο σύνολο των εμφραγμάτων μυοκαρδίου περιλαμβάνεται το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου ως ημερομηνία του συμβάματος ορίζεται η ημερομηνία που ανακαλύφθηκε.

^δ Τιμή ονομαστικής σημαντικότητας. Όλες οι άλλες είναι τυπικά στατιστικώς σημαντικές μέσω προκαθορισμένης ιεραρχικής δοκιμασίας.

PLATO γενετική υπομελέτη

Η γονοτύπηση των CYP2C19 και ABCB1 σε 10.285 ασθενείς της PLATO παρείχε συσχετίσεις των γονοτυπικών ομάδων με τις εκβάσεις της PLATO. Η ανωτερότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν επηρεάστηκε σημαντικά από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1 των ασθενών. Ομοίως με τη συνολική μελέτη PLATO, η συνολική Μείζονα αιμορραγία κατά PLATO δεν διέφερε μεταξύ της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης, ανεξάρτητα από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1. Η μη σχετιζόμενη με CABG μείζονα αιμορραγία κατά PLATO αυξήθηκε με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με μία ή περισσότερες απώλειες των λειτουργικών αλληλίων του CYP2C19, αλλά ήταν όμοια με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς χωρίς απώλεια λειτουργικού αλληλίου.

Συνδυασμός αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (ΚΑ θάνατος, EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή κατά PLATO «Συνολική Μείζονα» αιμορραγία) υποδεικνύει ότι το όφελος στην αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης δεν αντισταθμίζεται από τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92, p=0,0257) για διάστημα 12 μηνών μετά το ΟΣΣ.

Κλινική ασφάλεια

Υπομελέτη Holter:

Για τη μελέτη της εμφάνισης κοιλιακών παύσεων και άλλων επεισοδίων αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της PLATO, οι ερευνητές πραγματοποίησαν παρακολούθηση με Holter σε μία υποομάδα 3000 περίπου ασθενών, εκ των οποίων περίπου οι 2000 είχαν καταγραφές τόσο κατά την οξεία φάση του ΟΣΣ όσο και μετά από ένα μήνα. Η κύρια μεταβλητή ενδιαφέροντος ήταν η εμφάνιση κοιλιακών παύσεων ≥ 3 δευτερόλεπτα. Περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις με την τικαγρελόρη (6,0%) σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (3,5%) στην οξεία φάση, και 2,2% και 1,6%, αντιστοίχως, μετά από 1 μήνα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αύξηση στις κοιλιακές παύσεις στην οξεία φάση του ΟΣΣ ήταν συχνότερη στους ασθενείς υπό τικαγρελόρη με ιστορικό ΧΚΑ (9,2% έναντι 5,4% σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΧΚΑ) για τους ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη, 4,0% σε εκείνους με ιστορικό έναντι 3,6% σε εκείνους χωρίς ιστορικό ΧΚΑ). Αυτή η ανισορροπία δεν εμφανίστηκε στον ένα μήνα: 2,0% έναντι 2,1% για τους ασθενείς υπό θεραπεία τικαγρελόρης με ή χωρίς ιστορικό ΧΚΑ, αντίστοιχα και 3,8% έναντι 1,4% με κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητα κλινικά επακόλουθα που να συνδέονται με αυτήν την ανισορροπία (συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Μελέτη PEGASUS (Ιστορικό Εμφράγματος του Μυοκαρδίου)

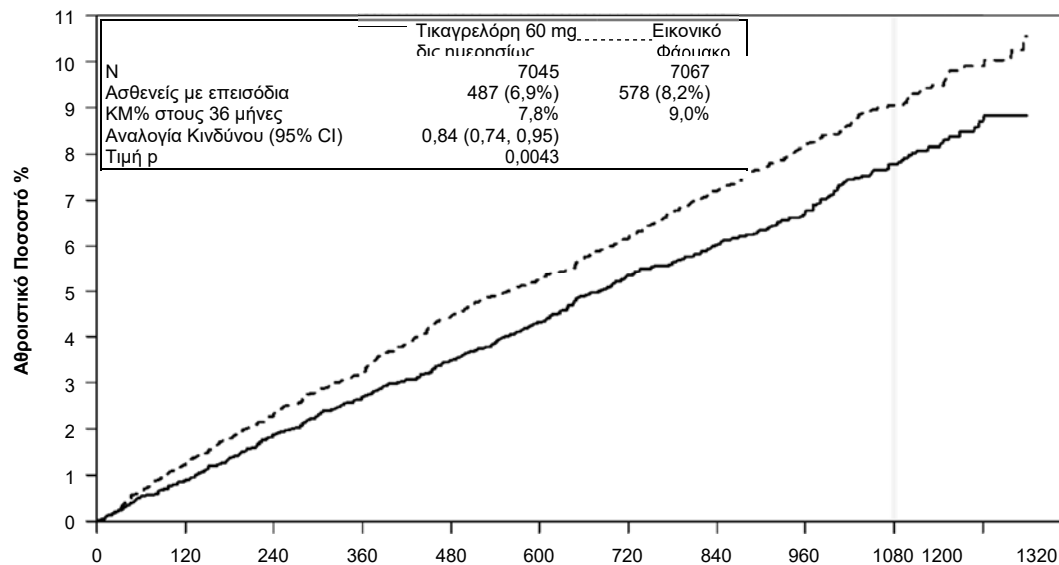
Η μελέτη PEGASUS TIMI-54 ήταν μια μελέτη 21.162 ασθενών, καθοδηγούμενη από συμβάντα, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, διεθνής πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της πρόληψης αθηροθρομβωτικών επεισοδίων με την τικαγρελόρη χορηγούμενη σε 2 δόσεις (είτε 90 mg δις ημερησίως ή 60 mg δις ημερησίως) σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ (75-150 mg), σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ΑΣΟ σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αθηροθρόμβωση.

Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή εάν είχαν ηλικία 50 ετών ή μεγαλύτερη, ιστορικό ΕΜ (1 έως 3 έτη προ της τυχαιοποίησης) και τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηροθρόμβωσης: ηλικία ≥ 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη που χρήζει θεραπείας, δεύτερο προηγούμενο ΕΜ, ενδείξεις πολυαγγειακής ΣΝ ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία μη τελικού σταδίου.

Οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι προς ένταξη εάν υπήρχε προγραμματισμένη χορήγηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων P2Y₁₂, διπυριδαμόλης, σιλοσταζόλης, ή αντιπηκτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης· εάν είχαν αιμορραγική διαταραχή ή ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας, όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος ή ενδοκρανιακές αγγειακές διαταραχές· εάν είχαν αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα εντός των προηγούμενων 6 μηνών ή υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός των προηγούμενων 30 ημερών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχήμα 2 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PEGASUS)



Ασθενείς σε κίνδυνο	Ημέρες από την Τυχαιοποίηση										
	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Τικαγρελόρη 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Εικονικό Φάρμακο	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Πίνακας 5- Ανάλυση κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PEGASUS)

Χαρακτηριστικό	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως +ΑΣΟ N = 7045			Μονοθεραπεία ΑΣΟ N = 7067		τιμή p
	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	HR (95% CI)	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	
Κύριο καταληκτικό σημείο						

Σύνθετο ΚΑ Θανάτου/ΕΜ/Αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
ΕΜ	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο						
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Η αναλογία κινδύνου και οι τιμές p υπολογίζονται ξεχωριστά για την τικαγρελόρη έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μόνη ερμηνευτική μεταβλητή. Ποσοστό ΚΜ υπολογισμένο στους 36 μήνες.

Σημείωση: ο αριθμός των πρώτων επεισοδίων για τις συνιστώσες ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι ο πραγματικός αριθμός πρώτων επεισοδίων για κάθε συνιστώσα και δεν αθροίζονται στον αριθμό των επεισοδίων του σύνθετου καταληκτικού σημείου

(s) Υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα.

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΑ = Καρδιαγγειακό, HR = Αναλογία κινδύνου, ΚΜ = Kaplan-Meier, ΕΜ = Έμφραγμα μυοκαρδίου, N = Αριθμός ασθενών.

Τόσο τα 60 mg δις ημερησίως όσο και τα 90 mg δις ημερησίως σχήματα της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ υπερέχαν έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (σύνθετο καταληκτικό σημείο: ΚΑ θάνατος, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), με σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, επιφέροντας 16% RRR και 1,27% ARR για την τικαγρελόρη 60 mg και 15% RRR και 1,19% ARR για την τικαγρελόρη 90 mg.

Παρότι τα προφίλ αποτελεσματικότητας των 90 mg και των 60 mg ήταν παρόμοια, υπάρχουν δεδομένα ότι η χαμηλότερη δόση έχει καλύτερο προφίλ ανοχής και ασφάλειας σε σχέση με τον κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων και της δύσπνοιας. Κατά συνέπεια, μόνο το Tagrol 60 mg δις ημερησίως συγχορηγούμενο με ΑΣΟ συνιστάται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (ΚΑ θάνατο, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου.

Έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως μείωσε σημαντικά το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Κάθε μια από τις συνιστώσες συνέεισφερε στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου (ΚΑ θάνατος 17% RRR, ΕΜ 16% RRR και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 25% RRR).

Η μείωση του σχετικού κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο από 1 έως 360 ημέρες (17% RRR) και από τις 361 ημέρες και μετά (16% RRR) ήταν παρόμοια. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τικαγρελόρης μετά από 3 χρόνια παρατεταμένης θεραπείας.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη οφέλους (καμία μείωση στο κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά αύξηση της μείζονος αιμορραγίας) όταν η τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκε σε κλινικά σταθερούς ασθενείς >2 χρόνια από το ΕΜ, ή περισσότερο από ένα έτος μετά τη διακοπή προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του

ADP (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Κλινική ασφάλεια

Το ποσοστό διακοπών με τικαγρελόρη 60 mg λόγω αιμορραγίας και δύσπνοιας ήταν υψηλότερο σε ασθενείς >75 ετών (42%) από ό, τι σε νεότερους ασθενείς (εύρος: 23-31%), με μια διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου μεγαλύτερη από 10% (42% έναντι 29%) σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με την τικαγρελόρη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τικαγρελόρη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική και η έκθεση στην τικαγρελόρη και στον δραστικό μεταβολίτη (AR-C124910XX) είναι περίπου ανάλογη της δόσης μέχρι τα 1260 mg.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τικαγρελόρης είναι ταχεία με διάμεσο t_{max} περίπου 1,5 ώρα. Ο σχηματισμός του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη AR-C124910XX (επίσης δραστικός) από την τικαγρελόρη είναι ταχύς με διάμεσο t_{max} περίπου 2,5 ώρες. Μετά από μία εφάπαξ δόση από το στόμα 90 mg τικαγρελόρης υπό συνθήκες νηστείας σε υγιή άτομα, η C_{max} είναι 529 ng/ml και η AUC είναι 3451 ng*h/ml. Η αναλογία μεταβολίτη/μητρικής ουσίας είναι 0,28 για τη C_{max} και 0,42 για την AUC. Η φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης και του AR-C124910XX σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ ήταν γενικά παρόμοια με εκείνη του πληθυσμού με ΟΣΣ. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της μελέτης PEGASUS η διάμεση C_{max} της τικαγρελόρης ήταν 391 ng/ml και η AUC ήταν 3801 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση για την τικαγρελόρη 60 mg. Για την τικαγρελόρη 90 mg η C_{max} ήταν 627 ng/ml και η AUC ήταν 6255 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης εκτιμήθηκε ότι είναι 36%. Η κατανάλωση γεύματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση στην AUC της τικαγρελόρης και 22% μείωση στη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη αλλά δεν είχε επίδραση στη C_{max} της τικαγρελόρης ή στην AUC του δραστικού μεταβολίτη. Αυτές οι μικρές μεταβολές θεωρούνται ελάχιστης κλινικής σημασίας. Ως εκ τούτου, η τικαγρελόρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η τικαγρελόρη όπως και ο δραστικός της μεταβολίτης είναι υποστρώματα της P-gp.

Η τικαγρελόρη ως θρυμματισμένα δισκία αναμειγμένα με νερό, που λαμβάνονται από το στόμα ή που χορηγούνται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα στο στομάχι, έχουν ανάλογη βιοδιαθεσιμότητα με τα ολόκληρα δισκία σχετικά με τις AUC και C_{max} για την τικαγρελόρη και το δραστικό μεταβολίτη. Η αρχική έκθεση (0,5 και 1 ώρα μετά τη δόση) των θρυμματισμένων δισκίων αναμειγμένων με νερό ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τα ολόκληρα δισκία, με γενικά πανομοιότυπο προφίλ συγκέντρωσης στη συνέχεια (2 έως 48 ώρες).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τικαγρελόρης σε σταθερή κατάσταση είναι 87,5 l. Η τικαγρελόρη και ο δραστικός της μεταβολίτης συνδέονται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (>99,0%).

Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της τικαγρελόρης και για το σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη ενώ η αλληλεπίδρασή τους με άλλα υποστρώματα του CYP3A κυμαίνεται από ενεργοποίηση μέχρι αναστολή.

Ο κύριος μεταβολίτης της τικαγρελόρης είναι ο AR-C124910XX, ο οποίος είναι επίσης δραστικός όπως προσδιορίζεται από την *in vitro* σύνδεση στον αιμοπεταλιακό υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP. Η συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι περίπου 30-40% αυτής που επιτυγχάνεται με την τικαγρελόρη.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της τικαγρελόρης είναι μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. Όταν χορηγείται ραδιοσημασμένη τικαγρελόρη, η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας είναι περίπου 84% (57,8% στα κόπρανα, 26,5% στα ούρα). Η ανάκτηση της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη από τα ούρα ήταν μικρότερη του 1% της δόσης και για τα δύο. Η κύρια οδός αποβολής του δραστικού μεταβολίτη είναι πιθανότατα μέσω της χολικής έκκρισης. Ο μέσος $t_{1/2}$ ήταν περίπου 7 ώρες για την τικαγρελόρη και 8,5 ώρες για το δραστικό μεταβολίτη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη (περίπου 25% για C_{max} και AUC) και στο δραστικό μεταβολίτη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικία ≥ 75 ετών) με ΟΣΣ σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τικαγρελόρη δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Φύλο

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη και στο δραστικό μεταβολίτη σε γυναίκες σε σύγκριση με άντρες. Οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην τικαγρελόρη ήταν περίπου 20% χαμηλότερη και η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν περίπου 17% υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοδιύλιση, η AUC και η C_{max} της τικαγρελόρης 90 mg που χορηγήθηκε σε μια ημέρα χωρίς διύλιση ήταν 38% και 51% υψηλότερες σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρόμοια αύξηση της έκθεσης παρατηρήθηκε όταν η τικαγρελόρη χορηγήθηκε αμέσως πριν τη διύλιση (49% και 61%, αντίστοιχα) καταδεικνύοντας ότι η τικαγρελόρη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Η έκθεση του δραστικού μεταβολίτη αυξήθηκε σε μικρότερο βαθμό (AUC 13-14% και C_{max} 17-36%). Η επίδραση της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (IPA) της τικαγρελόρης ήταν ανεξάρτητη από τη διύλιση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και παρόμοια με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι C_{max} και AUC για την τικαγρελόρη ήταν 12% και 23% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα, ωστόσο η επίδραση της τικαγρελόρης στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν πληροφορίες φαρμακοκινητικών δεδομένων για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς που είχαν μέτρια ή σοβαρή άνοδο σε μία ή περισσότερες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της τικαγρελόρης ήταν κατά μέσο όρο παρόμοιες ή ελαφρά υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνους χωρίς αυξήσεις κατά την έναρξη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εθνικότητα

Οι ασθενείς Ασιατικής προέλευσης είχαν 39% υψηλότερη μέση βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Οι ασθενείς που αυτοπροσδιορίστηκαν ως μαύροι είχαν 18% χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, η έκθεση (C_{max} και AUC) στην τικαγρελόρη σε Ιάπωνες ήταν περίπου 40% (20% μετά την προσαρμογή για το βάρος σώματος) υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή των Καυκάσιων. Η έκθεση των ασθενών που αυτοπροσδιορίστηκαν ως Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι ήταν παρόμοια με εκείνη των Καυκάσιων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα για την τικαγρελόρη και τον κύριο μεταβολίτη της δεν δείχνουν μη αποδεκτό κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιδράσεις στον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και δυναμικής γονοτοξικότητας.

Ερεθισμός του γαστρεντερικού συστήματος παρατηρήθηκε σε αρκετά είδη ζώων σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε θηλυκούς αρουραίους, η τικαγρελόρη σε υψηλές δόσεις έδειξε μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων της μήτρας (αδενοκαρκίνωμα) και μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων. Ο μηχανισμός για την ανάπτυξη όγκων στη μήτρα είναι ενδεχομένως ορμονική ανισορροπία που μπορεί να οδηγήσει σε όγκους στους αρουραίους. Ο μηχανισμός για τα ηπατικά αδενώματα ενδεχομένως οφείλεται σε ενζυμική επαγωγή στο ήπαρ, ειδικό για τα τρωκτικά. Έτσι, τα ευρήματα καρκινογένεσης θεωρείται απίθανο να είναι σχετικά για τους ανθρώπους.

Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν ελάσσονες ανωμαλίες ανάπτυξης με τοξικές δόσεις για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 5,1). Σε κουνέλια, παρατηρήθηκε ελαφριά καθυστέρηση στην ωρίμανση του ήπατος και στην ανάπτυξη του σκελετού στα έμβρυα με υψηλές δόσεις χωρίς να παρατηρηθεί τοξικότητα για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 4,5).

Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή, με ελαφρώς μειωμένη πρόσληψη βάρους σώματος για τη μητέρα, μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, με καθυστερημένη ανάπτυξη. Η τικαγρελόρη προκάλεσε ανώμαλους κύκλους (κυρίως παρατεταμένους κύκλους) σε θηλυκούς αρουραίους, αλλά δεν επηρέασε τη συνολική γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με ραδιοεπισημασμένη τικαγρελόρη έδειξαν ότι η μητρική ένωση και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου Μαννιτόλη
Όξινο φωσφορικό ασβέστιο διυδρικό
Κροσποβιδόνη (τύπος Α)
Υπρομελλόζη (2910)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη δισκίου

Tagrol 60 mg – Vivalcoat ανοιχτό κόκκινο PC-3P-578 αποτελούμενο από:
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 400
Ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E172)

Επικάλυψη δισκίου

Tagrol 90 mg – Vivalcoat ανοιχτό κίτρινο PC-2P-040 αποτελούμενο από:
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Τάλκης
Μακρογόλη 400
Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς κυψέλες PVC-PVDC//Aluminium ή OPA/Aluminium/PVC//Aluminium συσκευασμένες σε χάρτινα κουτιά.

Συσκευασίες των 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 91, 100, 168 και 180 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN A.E. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ