

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Polsar 60 mg apvalkotās tabletes
Polsar 90 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Polsar 60 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg tikagrelora (*Ticagrelorum*).

Polsar 90 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora (*Ticagrelorum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Polsar 60 mg apvalkotās tabletes

Sārtas, apaļas un abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar iespaidumu “60” vienā pusē, izmērs 7,9-8,4 mm.

Polsar 90 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas (ir pieļaujama oranža nokrāsa), apaļas un abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, izmērs 8,9-9,4 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Polsar, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir indicēts aterotrombotisku notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar:

- akūtu koronāro sindromu (AKS) vai
- miokarda infarktu (MI) anamnēzē un lielu aterotrombotisku notikumu attīstības risku (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pacientiem, kuri lieto Polsar, katru dienu jālieto arī maza (75–150 mg) ASS balstdeva, ja vien tā nav kontraindicēta īpašu iemeslu dēļ.

Akūti koronārie sindromi

Polsar terapija jāsāk ar vienreizēju 180 mg piesātinošo devu (divas tabletes pa 90 mg) un pēc tam jāturpina lietot pa 90 mg divas reizes dienā. AKS pacientiem ir ieteicama 12 mēnešus ilga ārstēšana, lietojot 90 mg Polsar divreiz dienā, ja vien nav klīniski indicēta terapijas pārtraukšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Miokarda infarkts anamnēzē

Polsar 60 mg divas reizes dienā ir ieteicamā deva, lai pagarinātu ārstēšanas laiku pacientiem, kuriem

anamnēzē ir pirms vismaz viena gada pārciests MI un liels aterotrombotisku notikumu risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). AKS pacientiem ar lielu aterotrombotisku notikumu risku terapiju drīkst sākt bez pārtraukuma kā terapijas pagarinājumu pēc sākotnējās vienu gadu ilgās ārstēšanas ar Polsar 90 mg vai ar citu adenoizīndifosfāta (ADF) receptoru inhibitoru. Terapiju var sākt arī ne vēlāk kā divus gadus pēc MI vai viena gada laikā pēc agrāk izmantotā ADF receptoru inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Ja nepieciešama terapijas maiņa, pirmā Polsar deva jālieto 24 stundas pēc pēdējās cita antiagreganta devas lietošanas.

Izlaista deva

Jāizvairās no terapijas kļūdām. Pacientam, kurš izlaiž Polsar devu, plānotajā laikā jālieto tikai viena tablete (nākamā deva).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tikagrelora lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tādēļ šādiem pacientiem tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Par pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, ir pieejama tikai ierobežota informācija. Devas pielāgošana netiek ieteikta, tomēr tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tikagrelora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Tikagrelors nav piemērots lietošanai bērniem ar sirpjveida šūnu slimību (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Polsar var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacienti, kuri nevar norīt veselu(-as) tableti(-es), tabletes var sasmalcināt smalkā pulverī, sajaukt ar pusglāzi ūdens un nekavējoties izdzert. Glāzi izskalot, piepildot to vēlreiz līdz pusei ar ūdeni, un saturu izdzert. Maisījums var tikt ievadīts arī caur nazogastrālo zondi (CH8 vai lielāku). Svarīgi ir izskalot nazogastrālo zondi ar ūdeni pēc maisījuma ievadīšanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Aktīva patoloģiska asiņošana.
- Intrakraniāla asiņošana anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- Tikagrelora vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, klaritromicīnu, nefazodonu, ritonavīru un atazanavīru), jo vienlaicīga lietošana var ievērojami palielināt tikagrelora iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

Tikagrelora lietošana pacientiem ar diagnosticētu palielinātu asiņošanas risku jāizvērtē, ņemot vērā ieguvumu, ko sniedz aterotrombotisko notikumu novēršana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ja klīniski indicēts, tikagrelors jālieto piesardzīgi šādām pacientu grupām:

- pacientiem ar noslieci uz asiņošanu (piemēram, nesenas traumas, nesenas veiktas operācijas, asinsreces traucējumu, aktīvas vai nesenas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas dēļ) vai kuriem ir paaugstināts traumu risks. Tikagrelora lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu patoloģisku asiņošanu, pacientiem ar intrakraniālu asiņošanu anamnēzē un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu);
- pacientiem, kuri 24 stundu laikā pēc tikagrelora devas lietošanas vienlaicīgi lieto zāles, kas var palielināt asiņošanas risku (piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), perorālos antikoagulantus un/vai fibrinolītiskos līdzekļus).

Veseliem brīvprātīgajiem trombocītu transfūzija nenovērsa tikagrelora antigreganta iedarbību, un pacientiem ar asiņošanu klīniskais ieguvums ir maz ticams. Tā kā tikagrelora lietošana vienlaicīgi ar desmopresīnu nav saīsinājusi asiņošanas standartlaiku, ir maz ticams, ka desmopresīns būs efektīvs klīniski nozīmīgos asiņošanas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antifibrinolītiskie līdzekļi (aminokaprnskābe vai traneksāmskābe) un/vai rekombinants VIIa faktors var veicināt hemostāzi. Tikagrelora lietošanu drīkst atsākt pēc tam, kad ir noteikts asiņošanas cēlonis, un tas tiek kontrolēts.

Operācija

Pacientiem jāiesaka informēt ārstus un zobārstus par tikagrelora lietošanu pirms jebkuras plānotas operācijas un jebkuru jaunu zāļu lietošanas.

PLATO pētījumā pacientiem, kuriem tiek veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAS), lietojot tikagreloru, bija vairāk asiņošanas gadījumu, salīdzinot ar klopidoģrelu, pārtraucot terapiju 1 dienu pirms operācijas, bet smagu asiņošanas gadījumu biežums bija līdzīgs kā pēc klopidoģrela lietošanas terapijas pārtraukšanas 2 vai vairākas dienas pirms operācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam jāveic plānveida operācija un antiagreganta iedarbība nav vēlama, tikagrelora lietošana jāpārtrauc 5 dienas pirms operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults

Saskaņā ar pētījumā PLATO iegūtajiem rezultātiem AKS pacientus, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults, var ārstēt ar tikagreloru ne ilgāk kā 12 mēnešus.

Pētījumā PEGASUS netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir MI un iepriekš pārciests išēmisks insults, tādēļ šādiem pacientiem datu trūkuma dēļ par vienu gadu ilgāka ārstēšana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem tikagrelora lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Pieredze par tikagrelora lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota, tādēļ attiecībā uz šādiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tikagrelora terapijas laikā, salīdzinot ar klopidoģrelu, monitorējot ar Holtera EKG ir novērotas galvenokārt asimptomātiskas ventrikulāras pauzes. Pacientus ar palielinātu bradikardijas risku (piemēram, pacientus bez elektrokardiostimulatora, kuriem ir sinusa mezgla vājuma sindroms, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde vai ar bradikardiju saistīts ģībonis) izslēdza no galvenajiem pētījumiem, kuros tika vērtēts tikagrelora drošums un efektivitāte. Tādēļ ierobežotas klīniskās pieredzes dēļ šiem pacientiem tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildus jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju.

Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% gadījumu bēta blokatori, 33% gadījumu kalcija kanālu blokatori diltiazēms un verapamils, un 4% gadījumu digoksīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Salīdzinājumā ar klopīdogrelu PLATO pētījuma Holtera apakšpētījumā AKS akūtās fāzes laikā vairāk pacientiem, kuri lietoja tikagreloru, bija ≥ 3 sekundes ilgas ventrikulāras pauzes. Lietojot tikagreloru, ar Holtera monitoru konstatēto ventrikulāro paužu pieaugums AKS akūtās fāzes laikā pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM) bija lielāks nekā kopējā pētījuma populācijā, bet nebija lielāks, lietojot tikagreloru 1 mēnesi vai salīdzinot ar klopīdogrelu. Šīs atšķirības dēļ šajā pacientu grupā nekonstatēja nelabvēlīgu klīnisku iznākumu (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devēja implantēšanu) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņots, ka pēcreģistrācijas periodā tikagreloru lietojušiem pacientiem ir novēroti bradiaritmijas un AV blokādes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt pacientiem ar AKS, kad iespējamie veicinošie faktori ir sirds išēmija un vienlaikus lietotas zāles, kas mazina sirdsdarbības ātrumu vai sirdī ietekmē impulsu pārvadi. Pirms ārstēšanas pielāgošanas kā iespējamie iemesli jāvērtē pacienta klīniskais stāvoklis un vienlaicīga citu zāļu lietošana.

Aizdusa

Ziņots, ka ar tikagreloru ārstētajiem pacientiem ir bijusi aizdusa. Aizdusa parasti ir viegla vai vidēji smaga un bieži izzūd bez ārstēšanas pārtraukšanas. Pacientiem ar astmu / hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri lieto tikagreloru, var būt palielināts absolūtais aizdusas risks. Pacientiem ar astmu un/vai HOPS anamnēzē tikagrelors jālieto piesardzīgi. Mehānisms nav noskaidrots. Ja patients ziņo par pirmreizēju aizdusu, tās pagarināšanos vai pastiprināšanos, jāveic pilnīga izmeklēšana, un tikagrelora nepanesamības gadījumā tā lietošana jāpārtrauc. Sīkāku informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā.

Centrāla miega apnoja

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja tikagreloru, ziņots par centrālu miega apnoju, ieskaitot Čeina-Stoksa (Cheyne-Stokes) elpošanu. Ja ir aizdomas par centrālu miega apnoju, jāapsver turpmāka klīniskā uzraudzība.

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās

Tikagrelora terapijas laikā var paaugstināties kreatinīna līmenis. Mehānisms nav noskaidrots. Saskaņā ar klīnisko standartpraksi jāpārbauda nieru darbība. Pacientiem, kuriem ir AKS, nieru darbību ieteicams pārbaudīt arī vienu mēnesi pēc tikagrelora terapijas uzsākšanas, īpašu uzmanību pievēršot ≥ 75 gadus veciem pacientiem, pacientiem ar vidēji smagiem/smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar angiotensīna receptoru blokatoriem (ARB).

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās

Tikagrelora terapijas laikā ir iespējama hiperurikēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem anamnēzē ir hiperurikēmija vai podagrisks artrīts, ieteicams ievērot piesardzību. Piesardzības nolūkos nav ieteicams lietot tikagreloru pacientiem ar urīnskābes nefropātiju.

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

Pēc tikagrelora lietošanas ļoti reti ziņots par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP). Tai raksturīga trombocitopēnija un mikroangiopātiska hemolītiska anēmija vienlaikus ar neiroloģisku atradi, nieru darbības traucējumiem vai drudzi. TTP ir potenciāli letāls stāvoklis, kad nepieciešama tūlītēja ārstēšana, ieskaitot plazmaferēzi.

Ietekme uz trombocītu funkcionālajiem testiem, lai diagnosticētu heparīna izraisītu trombocitopēniju (HIT)

Heparīna inducētās trombocītu aktivizācijas (HIPA) testā, ko izmanto HIT diagnosticēšanai, anti-trombocītu faktora 4/heparīna antivielas pacienta serumā heparīna klātbūtnē aktivizē veselu donoru trombocītus.

Pacientiem, kuriem tika lietots tikagrelors, tika ziņots par kļūdaini negatīviem trombocītu funkcijas testa rezultātiem (iekļaujot, bet neaprobežojoties tikai ar HIPA testu), nosakot HIT. Tas ir saistīts ar to, ka tikagrelors testā nomāc P2Y₁₂ receptorus veselu donoru trombocītos pacientu serumā / plazmā. Lai interpretētu HIT trombocītu funkcionālos testus, nepieciešama informācija par vienlaicīgu ārstēšanu ar tikagreloru.

Pacientiem, kuriem ir attīstījusies HIT, jānovērtē ieguvuma/riska attiecība, turpinot ārstēšanu ar tikagreloru, ņemot vērā gan HIT protrombotisko stāvokli, gan palielinātu asiņošanas risku, lietojot vienlaicīgi antikoagulantu un tikagreloru.

Citi brīdinājumi

Pamatojot ar PLATO pētījumā novēroto mijiedarbību starp ASS uzturošo devu un tikagrelora relatīvo efektivitāti, salīdzinot ar klopidoģrelu, vienlaicīga tikagrelora un lielas ASS uzturošās devas (> 300 mg) lietošana nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Priekšlaicīga terapijas pārtraukšana

Priekšlaicīga jebkura antiagreganta, tai skaitā Polsar lietošanas pārtraukšana var palielināt kardiovaskulāras (KV) nāves, MI vai insulta risku pacienta pamatslimības dēļ. Tāpēc jāizvairās no priekšlaicīgas terapijas pārtraukšanas.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību.

Citu zāļu un citu produktu ietekme uz tikagreloru

CYP3A4 inhibitori

- *Spēcīgi CYP3A4 inhibitori* – ketokonazola lietošana vienlaicīgi ar tikagreloru paaugstināja tikagrelora C_{max} un AUC attiecīgi 2,4 un 7,3 reizes. Aktīvā metabolīta C_{max} un AUC samazinājās par attiecīgi 89% un 56%. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (klaritromicīnam, nefazodonam, ritonavīram un atazanavīram) būs līdzīga ietekme, un tādēļ spēcīgo CYP3A4 inhibitoru vienlaicīga lietošana ar tikagreloru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Vidēji stipri CYP3A4 inhibitori – diltiazema lietošana vienlaicīgi ar tikagreloru paaugstināja tikagrelora C_{max} par 69%, palielināja AUC 2,7 reizes un pazemināja aktīvā metabolīta C_{max} par 38%, bet tā AUC nemainījās. Tikagrelors diltiazema līmeni plazmā neietekmēja. Paredzams, ka citiem vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, eritromicīnam, un flukonazolam) būs līdzīga ietekme, un arī tos var droši lietot vienlaicīgi ar tikagreloru.
- Pēc liela greipfrūtu sulas daudzuma lietošanas katru dienu (trīs reizes dienā pa 200 ml) ir novērots, ka divkārtīgi palielinās tikagrelora iedarbība. Paredzams, ka vairumam pacientu šāds pastiprinātas iedarbības lielums nebūs klīniski nozīmīgs.

CYP3A induktori

Lietojot rifampicīnu vienlaicīgi ar tikagreloru, pazeminājās tikagrelora C_{max} un samazinājās AUC attiecīgi par 73% un 86%. Aktīvā metabolīta C_{max} nemainījās un AUC samazinājās par 46%. Paredzams, ka arī citi CYP3A4 induktori (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls) samazinās tikagrelora kopējo iedarbību. Tikagrelora vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A induktoriem var samazināt tikagrelora iedarbību un efektivitāti, tādēļ to vienlaicīga lietošana ar tikagreloru nav ieteicama.

Ciklosporīns (P-gp un CYP3A4 inhibitors)

Ciklosporīna (600 mg) lietošana vienlaicīgi ar tikagreloru paaugstināja tikagrelora C_{max} un AUC attiecīgi 2,3 un 2,8 reizes. Ciklosporīna klātbūtnē aktīvā metabolīta AUC palielinājās par 32% un C_{max} pazeminājās par 15%.

Nav pieejami dati par tikagrelora vienlaicīgu lietošanu ar citām aktīvām vielām, arī spēcīgiem P-gp inhibitoriem un mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, verapamilu, hinidīnu), kas arī var palielināt tikagrelora kopējo iedarbību. Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāievēro piesardzība.

Citi

Klīniski farmakoloģiskās mijiedarbības pētījumi liecināja, ka tikagrelora lietošana vienlaicīgi ar heparīnu, enoksaparīnu un ASS vai desmopresīnu neietekmēja tikagrelora vai aktīvā metabolīta farmakokinētiku vai ADF inducētu trombocītu agregāciju, salīdzinot ar tikagrelora atsevišķu lietošanu. Ja klīniski indicēts, zāles, kas ietekmē hemostāzi, vienlaicīgi ar tikagreloru jālieto piesardzīgi.

Pacientiem ar AKS, kas tika ārstēti ar morfīnu, ir novērota perorālu P2Y₁₂ inhibitoru, tai skaitā tikagrelora un tā aktīvā metabolīta kopējās iedarbības aizkavēšanās un samazināšanās (tikagrelora kopējā iedarbība samazinājās par 35%). Šī mijiedarbība var būt saistīta ar samazinātu kuņģa un zarnu trakta kustīgumu un to var attiecināt uz citiem opioīdiem. Klīniskā nozīme nav zināma, taču dati liecina par tikagrelora efektivitātes mazināšanās iespējamību pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto tikagreloru un morfīnu. Pacientiem ar AKS, kuriem morfīna lietošanu nevar atcelt un ātra P2Y₁₂ inhibīcija tiek uzskatīts par izšķirošu, var izskatīt iespēju lietot parenterālu P2Y₁₂ inhibitoru.

Tikagrelora ietekme uz citām zālēmCYP3A4 metabolizētas zāles

- *Simvastatīns* – tikagrelora lietošana vienlaicīgi ar simvastatīnu paaugstināja simvastatīna C_{max} par 81% un palielināja AUC par 56%, bet simvastatīna skābes C_{max} par 64% un AUC par 52%, atsevišķos gadījumos palielinājums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar simvastatīnu par 40 mg lielākā dienas devā, iespējamās nelabvēlīgas simvastatīna blakusparādības un tās jāsamēro ar iespējamo ieguvumu. Simvastatīns tikagrelora līmeni plazmā neietekmēja. Tikagrelors var līdzīgi ietekmēt arī lovastatīnu. Tikagrelora lietošana vienlaicīgi ar simvastatīnu vai lovastatīnu par 40 mg lielākā devā nav ieteicama.
- *Atorvastatīns* – atorvastatīna un tikagrelora vienlaicīga lietošana paaugstināja atorvastatīna skābes C_{max} par 23% un palielināja AUC par 36%. Līdzīgu AUC un C_{max} palielināšanos novēroja visiem atorvastatīna skābes metabolītiem. Šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.
- Nevar izslēgt līdzīgu ietekmi uz citiem statīniem, kurus metabolizē CYP3A4. PLATO pētījumā tikagreloru lietojošie pacienti saņēma dažādus statīnus, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja šīs zāles, neradās bažas par statīnu drošumu.

Tikagrelors ir vājš CYP3A4 inhibitors. Tikagrelora lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko iedarbību (piemēram, cisapīds un melnā rudzu grauda alkaloīdi) nav ieteicama, jo tikagrelors var palielināt šo zāļu kopējo iedarbību.

P-gp substrāti (tai skaitā digoksīns, ciklosporīns)

Lietojot vienlaicīgi ar tikagreloru, digoksīna C_{max} paaugstinājās par 75% un AUC palielinājās par 28%. Lietojot vienlaicīgi ar tikagreloru, vidējā minimālā digoksīna koncentrācija paaugstinājās par aptuveni 30%, dažos atsevišķos gadījumos maksimālais palielinājums bija 2 reizes. Digoksīna klātbūtnē tikagrelora un tā aktīvā metabolīta C_{max} un AUC nemainījās. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar tikagreloru no P-gp zāles ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, digoksīnu, ieteicams veikt atbilstošu klīnisku un/vai laboratorisku uzraudzību.

Netika novērota tikagrelora ietekme uz ciklosporīna līmeni asinīs. Tikagrelora ietekme uz citiem P-gp substrātiem nav pētīta.

CYP2C9 metabolizētas zāles

Tikagrelora lietošana vienlaicīgi ar tolbutamīdu neizraisīja koncentrācijas pārmaiņas plazmā nevienām no zālēm, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav raksturīga ietekme uz CYP2C9 mediētu zāļu, piemēram, varfarīna un tolbutamīda, metabolismu.

Rosuvastatīns

Tikagrelors var ietekmēt rosuvastatīna izdalīšanos caur nierēm, palielinot rosuvastatīna uzkrāšanās risku. Lai gan precīzs mehānisms nav zināms, dažos gadījumos tikagrelora un rosuvastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja nieru darbības pavājināšanos, KFK līmeņa paaugstināšanos un rabdomiolīzi.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Tikagrelora lietošana vienlaicīgi ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielināja etinilestradiola kopējo iedarbību par aptuveni 20%, bet nemainīja levonorgestrela farmakokinētiku. Klīniski nozīmīga ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaicīgi ar tikagreloru, nav gaidāma.

Zāles, kas var izraisīt bradikardiju

Sakarā ar novērotām galvenokārt asimptomātiskām ventrikulārām pauzēm un bradikardiju, jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% gadījumu bēta blokatori, 33% gadījumu kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils, un 4% gadījumu digoksīns).

Cita vienlaicīga terapija

Klīniskajos pētījumos tikagrelors ir bieži lietots vienlaicīgi ar ASS, protonu sūkņa inhibitoriem, statīniem, bēta blokatoriem, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un angiotensīna receptoru blokatoriem, kas ilgstoši nepieciešami blakusslimību ārstēšanai, kā arī heparīnu, zemas molekulārmassas heparīnu, intravenozi ievadītiem GpIIb/IIIa inhibitoriem īslaicīgai terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pierādījumi par klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību ar šīm zālēm nav iegūti.

Lietojo tikagreloru vienlaicīgi ar heparīnu, enoksaparīnu vai desmopresīnu, nebija ietekmes uz aktivēto parciālā tromboplastīna laiku (aPTL), aktivēto koagulācijas laiku (AKL) vai Xa faktora testiem. Tomēr iespējamo farmakodinamisko mijiedarbību dēļ jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar zālēm, kas izmaina hemostāzi.

Sakarā ar ziņojumiem par patoloģiskiem ādas asinsizplūdumiem, lietojot SSAI (piemēram, paroksetīnu, sertralīnu un citalopramu), ieteicama piesardzība, lietojot SSAI vienlaicīgi ar tikagreloru, jo var palielināties asiņošanas risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiReproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības tikagrelora terapijas laikā.

Grūtniecība

Informācijas par tikagrelora lietošanu grūtniecēm nav, vai tā ir ierobežota. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tikagreloru nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tikagrelora un tā aktīvo metabolītu izdalīšanos mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku

jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt tikagrelora terapiju, vai izvairīties no tās, ņemot vērā ieguvumu, ko barošana ar krūti sniedz bērnam, un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Tikagrelors dzīvniekiem neietekmēja tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tikagrelors neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tikagrelora terapijas laikā ir ziņots par reiboni un apjukumu. Tādēļ pacientiem, kuriem mēdz būt šādi simptomi transportlīdzekļa vadīšanas laikā vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību kopsavilkums

Tikagrelora drošuma īpašības ir vērtētas divos plašos 3. fāzes pētījumos par iznākumiem (PLATO un PEGASUS), kuros tika iekļauti vairāk nekā 39 000 pacientu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā PLATO tikagreloru saņēmušajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā klopidoģrelu saņēmušajiem pacientiem (7,4% salīdzinājumā ar 5,4%). Pētījumā PEGASUS tikagreloru saņēmušajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma ASS monoterapiju (16,1%, lietojot 60 mg tikagrelora un ASS, salīdzinājumā ar 8,5% pēc ASS monoterapijas). Ar tikagreloru ārstētajiem pacientiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija asiņošana un aizdusa (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tikagrelora pētījumu laikā vai pēcreģistrācijas periodā ir novērotas turpmāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (1. tabula).

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasei (OSK). Katrā OSK nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc biežuma. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, sistematizējot pēc biežuma un orgānu sistēmas klases (OSK)

OSK	Ļoti	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>			Audzēja asiņošana ^a	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Asiņu patoloģiju izraisīta asiņošana ^b			Trombotiska trombocitopēniska purpura ^c

<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstināta jutība, tai skaitā angioedēma ^c	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hiperurikēmija ^d	Podagra/podagriskais artrīts		
<i>Psihiskie traucējumi</i>			Apjukums	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Reibonis, sinkope, galvassāpes	Intrakraniāla asiņošana ^m	
<i>Acu bojājumi</i>			Acu asiņošana ^e	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Ausu asiņošana	
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>				Bradikārija, AV blokāde ^c
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipotensija		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Aizdusa	Elpošanas sistēmas asiņošana ^f		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, ^g caureja, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums	Retroperitoneāla asiņošana	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Zemādas vai ādas asiņošana, ^h izsitumi, nieze		
<i>Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Muskuļu asiņošana ⁱ	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Urīnceļu asiņošana ^j		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			Reproduktīvās sistēmas ^k asiņošana	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^d		

<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		Asiņošana pēc manipulācijām vai traumām ¹		
---	--	--	--	--

- Piemēram, urīnpūšļa, kuņģa vai resnās zarnas vēža asiņošana.
- Piemēram, palielināta nosliece uz asinsizplūdumu veidošanos, spontānu hematomu rašanos vai hemorāģisku diatēzi.
- Novērots pēcreģistrācijas periodā.
- Biežumu pamato laboratorisko analīžu rezultāti (urīnskābes līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas vai salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli vai paaugstināšanās atsaucē diapazona robežās vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās par > 50% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums.
- Piemēram, konjunktīvas, tīklenes, intraokulāra asiņošana.
- Piemēram, deguna asiņošana vai asiņu sļaušana.
- Piemēram, smaganu, resnās zarnas vai kuņģa čūlas asiņošana.
- Piemēram, ekhimozes, ādas asiņošana vai petehijas.
- Piemēram, hemartrozes vai muskuļu asiņošana.
- Piemēram, hematūrija vai hemorāģisks cistīts.
- Piemēram, maksts asiņošana, hematospermija vai pēcmenopauzes asiņošana.
- Piemēram, sasitums, traumatiska hematoma vai traumatiska asiņošana.
- tas ir, spontāna, ar procedūru saistīta vai traumatiska intrakraniāla asiņošana

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Pētījumā PLATO novērotie asiņošanas gadījumi

Vispārējs asiņošanas iznākums PLATO pētījumā parādīts 2. tabulā.

2. tabula. Visu pētījumā (PLATO) novēroto asiņošanas gadījumu analīze, Kaplana-Meijera aprēķins pēc 12 mēnešiem

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā N=9235	Klopidogrels N=9186	p vērtība*
PLATO smaga asiņošana kopumā	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAS nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	4,5	3,8	0,0264
Ar manipulācijām nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asiņošana kopumā	16,1	14,6	0,0084
Ar manipulācijām nesaistīta smaga + viegla asiņošana PLATO pētījumā	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asiņošana pēc TIMI definīcijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asiņošana pēc TIMI definīcijas	11,4	10,9	0,3272

Asiņošanas kategorijas definīcijas

Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par > 50 g/l vai ar
 ≥ 4 eritrocītu vienību pārliešanu; vai letāla; vai intrakraniāla; vai intraperikardiāla ar sirds tamponādi, vai ar hipovolemisku šoku vai smagu hipotensiju, kuras dēļ jālieto asinsspiedienu paaugstinājoši līdzekļi vai jāveic operācija.

Cita veida smaga asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par 30-50 g/l vai ar 2-3 eritrocītu vienību pārliešanu; vai nozīmīgu darba nespēju.

Viegla asiņošana: nepieciešama medicīniska iejaukšanās, lai apturētu vai ārstētu asiņošanu.

Smaga asiņošana pēc TIMI klasifikācijas: klīniski izpaužas ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par > 50 g/l vai intrakraniālu asiņošanu.

Viegla asiņošana pēc TIMI klasifikācijas: klīniski izpaužas ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30-50 g/l.

* *p* vērtība aprēķināta saskaņā ar Koksas proporcionālā riska modeli, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais skaidrojošais parametrs.

Tikagrelors un klopidoģrels neatšķirās, vērtējot PLATO smagas letālas/dzīvībai bīstamas asiņošanas biežumu, kopējo PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaitu, TIMI smagas asiņošanas vai TIMI vieglas asiņošanas biežumu (2. tabula). Tomēr, lietojot tikagreloru, PLATO kombinēta smaga un viegla asiņošana radās biežāk nekā lietojot klopidoģrelu. Dažiem pacientiem PLATO pētījumā bija letāla asiņošana: 20 (0,2%) tikagrelora grupā un 23 (0,3%) klopidoģrela grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase, ģeogrāfiskais reģions, blakusslimības, vienlaicīgā terapija un medicīniskā anamnēze, tai skaitā pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme, nebija kopējās vai ar manipulācijām nesaistītas PLATO smagas asiņošanas paredzošie faktori. Līdz ar to nevienai konkrētai grupai nekonstatēja kāda asiņošanas paveida risku.

Ar KAS saistīta asiņošana

PLATO pētījumā 42% no 1584 pacientiem (12% grupas dalībnieku), kuriem veica koronāro artēriju šuntēšanu (KAS), bija PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana, atšķirību starp terapijas grupām nenovēroja. Letāla ar KAS saistīta asiņošana radās 6 pacientiem katrā terapijas grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar KAS nesaistīta asiņošana un ar manipulācijām nesaistīta asiņošana

Tikagrelors un klopidoģrels neatšķirās, vērtējot ar KAS nesaistītu PLATO definētu smagu letālu/dzīvībai bīstamu asiņošanu, bet PLATO definēta smaga asiņošana kopumā, TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asiņošana biežāk radās, lietojot tikagreloru. Līdzīgi, atņemot visus ar manipulācijām saistītos asiņošanas gadījumus, asiņošana, lietojot tikagreloru, radās biežāk nekā lietojot klopidoģrelu (2. tabula). Terapija ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas dēļ biežāk tika pārtraukta tikagrelora grupā (2,9%) nekā klopidoģrela grupā (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakraniāla asiņošana

Lietojo tikagreloru, intrakraniālas ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas gadījumus novēroja biežāk ($n=27$ gadījumi 26 pacientiem, 0,3%) nekā lietojot klopidoģrelu ($n=14$ gadījumi, 0,2%), no kuriem 11 asiņošanas gadījumi, lietojot tikagreloru, un viens gadījums, lietojot klopidoģrelu, beidzās letāli. Kopējais letālas asiņošanas biežums neatšķirās.

Pētījumā PEGASUS novērotie asiņošanas gadījumi

Pārskats par pētījumā PEGASUS novērotajiem asiņošanas notikumiem ir parādīts 3. tabulā.

3. tabula. Visu pētījumā PEGASUS novēroto asiņošanas gadījumu analīze, Kaplana-Meijera aprēķins pēc 36 mēnešiem

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS N = 6958		Tikai ASS N = 6996	
Drošuma mērķa kritēriji	KM%	Riska attiecība (95% TI)	KM%	<i>p</i> vērtība
Pētījumā TIMI definētās asiņošanas smaguma kategorijas				
Plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju	2,3	2,32 (1,68–3,21)	1,1	< 0,0001

Ar letālu iznākumu	0,3	1,00 (0,44–2,27)	0,3	1,0000
IKA	0,6	1,33 (0,77–2,31)	0,5	0,3130
Cita plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju	1,6	3,61 (2,31–5,65)	0,5	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju	3,4	2,54 (1,93–3,35)	1,4	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju vai bija nepieciešama medicīniska palīdzība	16,6	2,64 (2,35–2,97)	7,0	< 0,0001
Pētījumā PLATO definētās asiņošanas smaguma kategorijas				
Plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju	3,5	2,57 (1,95–3,37)	1,4	< 0,0001
Letāls iznākums/dzīvības apdraudējums	2,4	2,38 (1,73–3,26)	1,1	< 0,0001
Cita plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju	1,1	3,37 (1,95–5,83)	0,3	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju	15,2	2,71 (2,40–3,08)	6,2	< 0,0001

Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas

Plaša asiņošana saskaņā ar TIMI – letāla asiņošana VAI jebkāda intrakraniāla asiņošana VAI klīniski nepārprotamas asiņošanas pazīmes kopā ar hemoglobīna (Hb) līmeņa pazemināšanos par ≥ 50 g/l vai, ja nav pieejama informācija par Hb līmeni, ar hematokrīta (Ht) samazināšanos par 15%.

Letāla asiņošana – asiņošanas gadījums, kura dēļ septiņu dienu laikā ir iestājusies nāve.

IKA – intrakraniāla asiņošana.

Cita plaša asiņošana saskaņā ar TIMI definīciju – plaša neletāla neIKA asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju.

Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar TIMI definīciju – klīniski simptomātiska asiņošana kopā ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30–50 g/l.

Asiņošana saskaņā ar TIMI definīciju, kuras dēļ nepieciešama medicīniska palīdzība – nepieciešama interence VAI stacionēšana, VAI steidzama izmeklēšana.

Plaša letāla / dzīvībai bīstama asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju – letāla asiņošana VAI jebkāda intrakraniāla asiņošana VAI intraperikardiāla asiņošana kopā ar sirds tamponādi VAI hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kuras dēļ nepieciešama asinsspiediena paaugstinošo/inotropo līdzekļu lietošana vai operācija, VAI klīniski simptomātiska asiņošana kopā ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par > 50 g/l vai ja ir pārlietas ≥ 4 vienības eritrocītu masas.

Cita veida plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju – ir iestājusies smaga invaliditāte VAI klīniski simptomātiska asiņošana kopā ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30–50 g/l vai asiņošanas dēļ ir pārlietas 2–3 vienības eritrocītu masas.

Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju – nepieciešama medicīniska interence asiņošanas apturēšanai vai ārstēšanai.

Pētījumā PEGASUS pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas divas reizes dienā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) sastopamība bija lielāka nekā pēc ASS monoterapijas. Salīdzinājumā ar ASS monoterapiju netika novērota letālas asiņošanas riska palielināšanās, un tika novērota tikai neliela intrakraniālas asiņošanas riska palielināšanās. Pētījuma laikā bija maz letālas asiņošanas gadījumu – 11 gadījumi (0,3%) 60 mg tikagrelora devu grupā un 12 gadījumi (0,3%) ASS monoterapijas grupā. Novērotā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) riska palielināšanās 60 mg tikagrelora devu grupā galvenokārt bija saistīta ar biežāk novērotu plašu cita veida asiņošanu (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju), proti, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu.

Plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju), plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto klasifikāciju), kā arī plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto klasifikāciju) kategorijā tika novērota biežāka asiņošana, kas līdzīga plašai asiņošanai saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju (skatīt 3. tabulu). Pēc ārstēšanas ar 60 mg tikagrelora devām nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā ASS monoterapijas gadījumos (attiecīgi 6,2% un 1,5% gadījumu). Vairumā šo gadījumu asiņošana bija vieglāka (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju tāda, kuras dēļ nepieciešama medicīniskā palīdzība), piemēram, deguna asiņošana, kā arī zilumu un hematomu veidošanās.

Pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas daudzās, piemēram, pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, rases, ģeogrāfiskā reģiona, blakusslimībām, vienlaikus lietotajām zālēm un anamnēzes, definētajās apakšgrupās asiņošanas veids bija līdzīgs (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto plašas un maznozīmīgas asiņošanas, kā arī pētījumā PLATO pieņemto plašas asiņošanas klasifikāciju).

Intrakraniāla asiņošana

Spontāni ziņotās IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu un ASS monoterapijas grupā bija līdzīga (abās terapijas grupās $n = 13$ jeb 0,2% gadījumu). Traumatiskas un ar procedūrām saistītas IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu grupā bija nedaudz lielāka ($n = 15$ jeb 0,2%) nekā ASS monoterapijas grupā ($n = 10$ jeb 0,1%). 60 mg tikagrelora devu grupā bija seši letālas IKA gadījumi, un ASS monoterapijas grupā bija pieci letālas IKA gadījumi. Ņemot vērā lielo blakusslimību un KV riska faktoru sastopamību pētāmajā populācijā, abās terapijas grupās intrakraniālas asiņošanas sastopamība bija maza.

Aizdusa

Ar tikagreloru ārstētie pacienti ziņoja par aizdusu - elpas trūkuma sajūtu. Pētījumā PLATO par aizdusas nevēlamām blakusparādībām (NBP) (aizdusa, aizdusa miera stāvoklī, aizdusa pie slodzes, paroksizmāla aizdusa naktī un aizdusa naktī) ziņoja 13,8% ar tikagreloru ārstēto un 7,8% ar klopidoģrelu ārstēto pacientu. Pēc pētnieku uzskata PLATO pētījumā elpas trūkums ir cēloniski saistīts ar terapiju 2,2% pacientu, kuri lietoja tikagreloru, un 0,6% pacientu, kuri lietoja klopidoģrelu, un daži gadījumi bija nopietni (0,14%, lietojot tikagreloru; 0,02%, lietojot klopidoģrelu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu ziņotie aizdusas simptomi bija viegli līdz vidēji smagi, un vairumā gadījumu tā bija vienreizēja epizode drīz pēc ārstēšanas sākšanas.

Pacientiem ar astmu/HOPS, kuri ārstēti ar tikagreloru, salīdzinot ar klopidoģrelu, var būt paaugstināts nebūtiskas aizdusas risks (3,29%, lietojot tikagreloru, salīdzinājumā ar 0,53%, lietojot klopidoģrelu) un būtiska aizdusa (0,38%, lietojot tikagreloru, salīdzinājumā ar 0,00%, lietojot klopidoģrelu). Absolūtos skaitļos šis risks bija lielāks kā visā PLATO populācijā. Pacientiem ar astmu un/vai HOPS anamnēzē tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aptuveni 30% gadījumu tas izzuda 7 dienu laikā. PLATO pētījumā bija iekļauti pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju, HOPS vai astmu pētījuma sākumā; šiem un gados vecākiem pacientiem par elpas trūkumu ziņots biežāk. Tikagrelora grupā pētījuma aktīvās vielas lietošanu elpas trūkuma dēļ pārtrauca 0,9% pacientu salīdzinājumā ar 0,1% klopidoģrela grupā. Lielāka elpas trūkuma sastopamība, lietojot tikagreloru, nav saistīta ar jaunu sirds vai plaušu slimību vai tās gaitas pasliktināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tikagrelors neietekmē plaušu darbības

pārbaužu rezultātus.

Pētījumā PEGASUS aizdusa tika novērota 14,2% pacientu, kuri divas reizes dienā lietoja pa 60 mg tikagrelora, un 5,5% pacientu, kuri lietoja tikai ASS. Tāpat kā pētījumā PLATO, visbiežāk novērotā aizdusa bija viegla vai vidēji smaga (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti, kuriem tika novērota aizdusa, parasti bija gados vecāki un tādi, kuriem pētījuma sākumā biežāk bija aizdusa, HOPS vai astma.

Izmeklējumi

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās: PLATO pētījumā urīnskābe serumā normas augšējo robežu pārsniedza 22% pacientu, kuri saņēma tikagreloru, salīdzinājumā ar 13% pacientu, kuri saņēma klopidoģrelu. Pētījumā PEGASUS attiecīgie skaitļi bija 9,1%, 8,8% un 5,5% pēc 90 mg vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas. Lietojot tikagreloru, vidējais urīnskābes līmenis serumā paaugstinājās par aptuveni 15% salīdzinājumā ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidoģrelu, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas pazeminājās līdz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidoģrela lietotājiem pazemināšanos nenovēroja. Pētījumā PEGASUS, lietojot 90 mg un 60 mg tikagrelora, novēroja atgriezenisku vidējā urīnskābes līmeņa serumā paaugstināšanos attiecīgi par 6,3% un 5,6%, salīdzinot ar pazemināšanos par 1,5% placebo grupā. Pētījumā PLATO podagriskā artrīta sastopamība tikagrelora grupā bija 0,2%, salīdzinot ar 0,1% klopidoģrela grupā. Pētījumā PEGASUS attiecīgie podagras/podagriskā artrīta sastopamību raksturojošie skaitļi bija 1,6%, 1,5% un 1,1% pēc attiecīgi 90 mg vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot vienreizēju līdz 900 mg lielu devu, tikagrelora panesamība ir laba. Vienreizējas pieaugošanas devas pētījumā devu ierobežoja toksiskā ietekme uz kuņģa-zarnu traktu. Citas klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības, kas var rasties pārdozēšanas gadījumā, ir aizdusa un ventrikulārās pauzes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pārdozēšanas gadījumā var rasties iepriekš minētās iespējamās nevēlamās blakusparādības un ir jāapsver EKG uzraudzība.

Pašlaik nav antidota, kas varētu novērst tikagrelora ietekmi, un tikagrelors nav dializējams (skatīt 5.2. apakšpunktu). Veicot pārdozēšanas ārstēšanu, jāievēro vietējā standarta medicīnas prakse. Paredzamā pārmērīgas tikagrelora lietošanas ietekme ir ilgākas asiņošanas risks saistībā ar trombocītu inhibīciju. Maz ticams, ka pacientiem ar asiņošanu, ir klīniskais ieguvums no trombocītu transfūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja rodas asiņošana, jāveic citi piemēroti atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi, trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC24

Darbības mehānisms

Polsar satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltriazolpirimidīnu (CPTP) ķīmisko vielu grupas un kas ir iekšķīgi lietojams tiešas darbības, selektīvs un atgriezeniski saistošs P2Y₁₂ receptoru antagonists, kas novērš ADF medītētu P2Y₁₂ atkarīgu trombocītu aktivizāciju un agregāciju. Tikagrelors neietekmē ADF saistīšanos, bet pēc piesaistīšanās P2Y₁₂ receptoriem novērš ADF

ierosinātu signālu pārvadi. Tā kā trombocīti piedalās aterosklerotiskās slimības trombotisko komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, pierādīts, ka trombocītu funkciju inhibīcija mazina tādu KV traucējumu kā nāve, MI vai insults risku.

Tikagrelors arī paaugstina lokālā endogēna adenoīna līmeni, inhibējot ekvibratīvo nukleozīdu transportproteīnu-1(ENT-1).

Dokumentēts, ka tikagrelors pastiprina šādu adenoīna ierosinātu ietekmi veselām personām un pacientiem ar AKS: vazodilatāciju (noteikts pēc koronārās asins plūsmas palielināšanās veselām brīvprātīgajiem un AKS slimniekiem); galvassāpes; trombocītu funkciju nomākumu (*in vitro* cilvēka pilnās asinīs) un aizdusu. Tomēr nav novērota skaidri noteikta saistība starp adenoīna līmeņa paaugstināšanos un klīniskiem iznākumiem (piemēram, saslimstību un mirstību).

Farmakodinamiskā iedarbība

Darbības sākums

Pacientiem ar stabili koronāro artēriju slimību (KAS), lietojot ASS, tikagreloram konstatēts ātrs farmakoloģiskās darbības sākums, par ko liecina tikagrelora izraisītā vidējā trombocītu agregācijas inhibīcija (IPA) 0,5 stundas pēc 180 mg piesātinošās devas lietošanas par aptuveni 41%, maksimālo IPA efektu 89% sasniedzot 2-4 stundas pēc devas lietošanas, un šī ietekme saglabājās 2-8 stundas. 90% pacientu 2 stundas pēc devas lietošanas tika sasniegta galīgā apjoma IPA > 70%.

Darbības beigšanās

Ja plānota koronāro artēriju šuntēšana (KAŠ), asiņošanas risks ar tikagreloru ir lielāks nekā ar klopidoģrelu, ja lietošana pārtraukta mazāk kā 96 stundas pirms procedūras.

Informācija par terapijas maiņu

Nomainot terapiju no 75 mg klopidoģrela uz 90 mg tikagrelora divas reizes dienā, absolūtā IPA palielinās par 26,4% un, nomainot terapiju no tikagrelora uz klopidoģrelu, absolūtā IPA samazinās par 24,5%. Pacientiem terapiju no klopidoģrela uz tikagreloru var nomainīt bez antiagreganta darbības pārtraukuma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu ir iegūti divos 3. fāzes pētījumos:

- pētījumā PLATO (“PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes”), kura laikā tikagrelors tika salīdzināts ar klopidoģrelu, abas zāles lietojot kombinācijā ar ASS un citu standarta terapiju;
- pētījumā PEGASUS TIMI-54 (“PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Sndrome Patients”), kura laikā tikagrelora un ASS kombinācijas lietošana tika salīdzināta ar ASS lietošanu monoterapijas veidā.

Pētījums PLATO (akūti koronārie sindromi)

PLATO pētījumā bija iekļauti 18 624 pacienti, kuri bija nokļuvuši ārsta redzeslokā 24 stundu laikā pēc nestabilas stenokardijas (NS), miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) vai miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (STEMI) simptomu rašanās un sākotnēji tika ārstēti medikamentozī, ar perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai veicot KAŠ.

Klīniskā efektivitāte

Uz katru dienu lietotas ASS fona, lietojot tikagreloru pa 90 mg divas reizes dienā, konstatēja, ka tas ir pārāks par klopidoģrelu 75 mg dienā, novēršot salikto vērtēto raksturlielumu KV nāvi, MI vai insultu, ar atšķirību, ko nosaka KV nāve un MI. Pacienti saņēma 300 mg klopidoģrela piesātinošo devu (iespējams 600 mg PKI gadījumā) vai 180 mg tikagrelora.

Rezultāts tika sasniegts agrīni (absolūtā riska samazinājums (*Absolute Risk Reduction* [ARR]) 0,6% un relatīvā riska samazinājums (*Relative Risk Reduction* [RRR]) 12% pēc 30 dienām), stabils ārstēšanas efekts saglabājās visu 12 mēnešu periodu, kā rezultātā ARR bija 1,9% gadā ar RRR

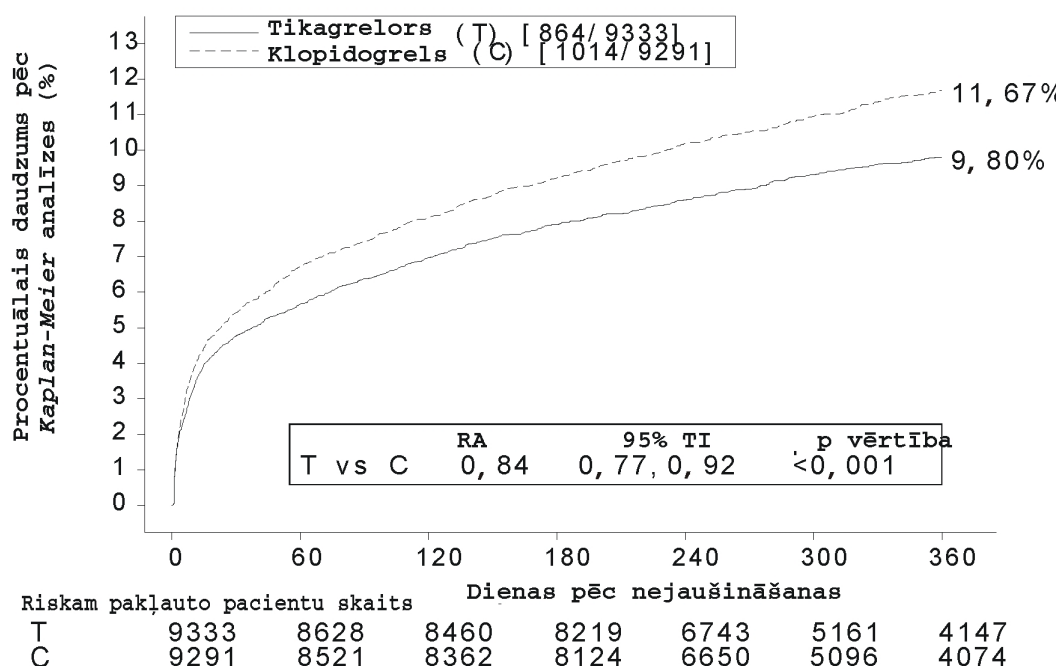
16%. Tas liecina, ka pacientus ar tikagreloru 90 mg divas reizes dienā var ārstēt līdz 12 mēnešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstējot 54 AKS slimniekus ar tikagreloru nevis klopidoģrelu, tiks novērsts viens aterotrombotisks notikums, ārstējot 91 pacientu, tiks novērsts viens KV nāves gadījums (skatīt 1. attēlu un 4. tabulu).

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājumā ar klopidoģrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ķermeņa masas, dzimuma, cukura diabēta, tranzitoras išēmijas lēkmes vai nehemorāģiska insulta anamnēzē, revaskularizācijas, vienlaicīgas terapijas, tostarp heparīnu, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un randomizācijas brīdī plānotā terapijas veida (invazīva vai medikamentoza).

Konstatēja vāji nozīmīgu ārstēšanas saistību ar reģionu, lai gan primārā mērķa kritērija riska attiecība (RA) citās pasaules daļās ir labvēlīga tikagreloram, Ziemeļamerikā tā ir labāka klopidoģrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās pētītās populācijas (mijiedarbības p vērtība = 0,045). Papildus analīzes liecina par iespējamu saistību ar ASS devu, jo novēroja samazinātu tikagrelora efektivitāti, palielinoties lietotajām ASS devām. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar tikagreloru ieteicamajai ASS dienas devai jābūt 75-150 mg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

1. attēlā redzams aprēķinātais risks līdz jebkāda salikta efektivitātes mērķa kritērijā iekļautā notikuma pirmajai epizodei.

1. attēls. Salikta primārā klīniskāmērķa kritērija (KV nāves, MI un insulta) analīze pētījumā PLATO



Tikagrelors samazināja primārā saliktā mērķa kritērija sastopamību salīdzinājumā ar klopidoģrelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (4. tabula). Tādējādi 90 mg Polsar divas reizes dienā kopā ar mazām ASS devām var lietot pacientiem ar AKS (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma [NSTEMI] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu [STEMI]), arī medikamentozā ārstētiem pacientiem, kā arī pacientiem, kas tiek ārstēti, veicot perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai koronāro artēriju šuntēšanu (KAS).

4. tabula. Primārā un sekundārā efektivitātes mērķa kritērija analīze (PLATO pētījums)

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies notikums, %) N=9333	Klopidogrels 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies notikums, %) N=9291	ARR^a (% gadā)	RRR^a (%) (95% TI)	p vērtība
KV nāve, MI (izņemot bezsimptomu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānota invazīva terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plānota medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV nāve	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izņemot bezsimptomu MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebkāda cēloņa nāve, MI (izņemot bezsimptomu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV nāve, MI kopā, insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Jebkāda cēloņa nāve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

- a. ARR = (*absolute risk reduction*) absolūtā riska samazinājums; RRR = (*relative risk reduction*) relatīvā riska samazinājums = (1-riska attiecība) x 100%. Negatīvs RRR liecina par relatīvā riska palielināšanos.
- b. Izņemot bezsimptomu MI gadījumus.
- c. NRI = nopietna recidivējoša išēmija; RI = recidivējoša išēmija; TIL = tranzitora išēmijas lēkme; ATT = arteriāls trombotisks notikums. MI gadījumi kopā ietver bezsimptomu MI, par notikuma datumu nosakot konstatēšanas dienu.
- d. Nomināla nozīmības vērtība; visas citas ir oficiāli statistiski nozīmīgas pēc iepriekš definētas hierarhijas pārbaudes.

PLATO ģenētiskais papildpētījums

CYP2C19 un ABCB1 genotipēšana 10 285 pētījumā PLATO iekļautajiem pacientiem sniedza informāciju par genotipa grupu saistību ar PLATO iznākumiem. Tikagrelora pārākumu pār klopidogrelu nozīmīgu KV traucējumu mazināšanā pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips būtiski neietekmēja. Līdzīgi kā PLATO pētījumā kopumā, kopējais PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatšķīrās, neatkarīgi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kuriem zudusi viena vai vairākas CYP2C19 funkcionālās alēles, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaistīta PLATO smaga asiņošana radās biežāk nekā klopidogrela lietotājiem, bet pacientiem, kuriem funkcionālās alēles nebija zudušas, šis biežums bija līdzīgs kā klopidogrelam.

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums (KV nāve, MI, insults vai PLATO definēti smagas asiņošanas gadījumi kopumā) liecina, ka smagas asiņošanas gadījumi 12 mēnešu laikā pēc AKS nemazina tikagrelora efektivitātes ieguvumu salīdzinājumā ar klopidoģrelu (ARR 1,4%, RRR 8%, RA 0,92; $p=0,0257$).

Klīniskais drošums

Holtera papildpētījums

Lai pētītu kambaru darbības pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO pētījumā, pētnieki veica Holtera monitorēšanu gandrīz 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pieraksti gan AKS akūtas fāzes laikā, gan pēc viena mēneša. Primārais interesējošais mainīgais raksturlielums bija ≥ 3 sekundes ilgu kambaru darbības paužu rašanās. Lietojot tikagreloru, akūtā fāzē kambaru darbības pauzes radās vairāk pacientiem (6,0%) nekā lietojot klopidoģrelu (3,5%), pēc 1 mēneša attiecīgi 2,2% un 1,6% (skatīt 4.4. apakšpunktu). AKS akūtas fāzes laikā kambaru darbības pauzes bija izteiktākas pacientiem ar HSM anamnēzē, kuri saņēma tikagreloru (9,2% salīdzinājumā ar 5,4% pacientiem bez HSM anamnēzē; pacientiem, kuri saņēma klopidoģrelu, 4,0% pacientu ar HSM anamnēzē un 3,6% pacientu bez HSM anamnēzē). Šo nelīdzsvarotību nenovēroja pēc viena mēneša: 2,0% salīdzinājumā ar 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru un kuriem bija vai nebija HSM anamnēzē; un 3,8% salīdzinājumā ar 1,4%, saņemot klopidoģrelu. Šajā pacientu populācijā šī neatbilstība neradīja klīniski nelabvēlīgas sekas (ieskaitot sirds ritma devēja implantēšanu).

Pētījums PEGASUS (miokarda infarkts anamnēzē)

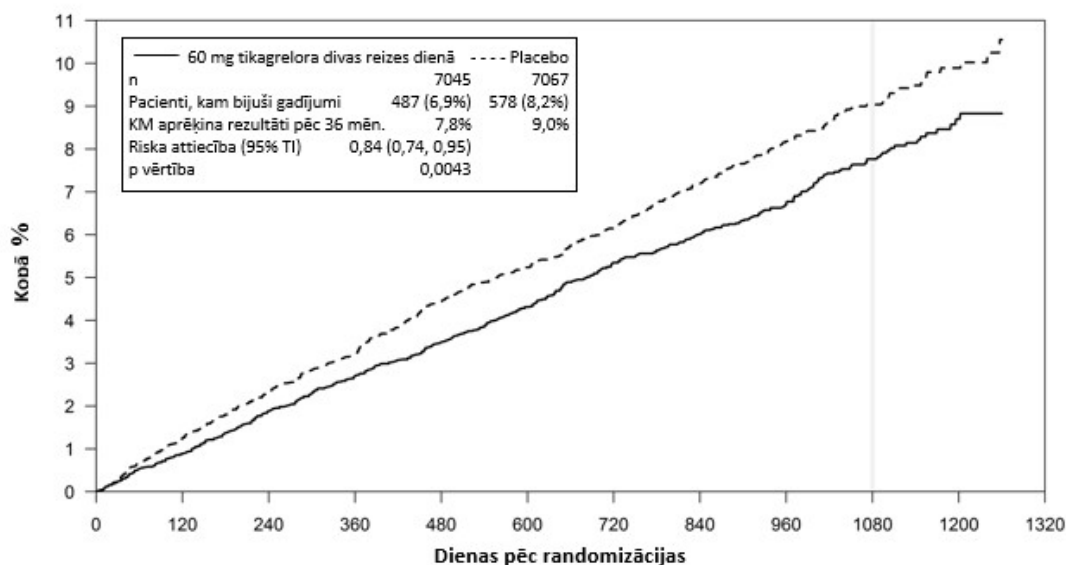
Pētījums PEGASUS TIMI-54 bija starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu notikumu pētījums 21 162 pacientiem, lai pacientiem ar MI anamnēzē un citiem aterotrombozes riska faktoriem novērtētu aterotrombotisku notikumu profilaksi, lietojot divas tikagrelora devas (pa 90 mg vai 60 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar ASS mazā devā (75–150 mg), šādu terapiju salīdzinot ar ASS monoterapiju.

Pacienti bija piemēroti dalībai pētījumā, ja viņi bija vismaz 50 gadus veci, viņiem anamnēzē bija MI (1–3 gadus pirms randomizācijas) un bija vismaz viens no šādiem aterotrombozes riska faktoriem – vecums ≥ 65 gadi, medikamentozi ārstējams cukura diabēts, otrs agrāk bijis MI, vairāku asinsvadu KSS simptomi vai hroniski nieru darbības traucējumi (bet ne terminālā stadijā).

Pacienti nebija piemēroti, ja viņiem pētījuma periodā bija plānota P2Y₁₂ receptoru antagonista, dipiridamola, cilostazola vai antikoagulantu terapija, ja viņiem bija ar asiņošanu saistītas patoloģijas vai išēmisks insults vai intrakraniāla asiņošana anamnēzē, audzējs centrālajā nervu sistēmā vai intrakraniālo asinsvadu anomālijas vai ja viņiem pēdējo sešu mēnešu anamnēzē bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai pēdējo 30 dienu anamnēzē - plaša ķirurģiska operācija.

Klīniskā efektivitāte

2. attēls. Saliktā primārā klīniskā mērķa kritērija (KV nāves, MI un insulta) analīze (PEGASUS)



5. tabula. Primārā un sekundārā efektivitātes mērķa kritērija analīze (PEGASUS)

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā +ASS N = 7045			Tikai ASS N =		p vērtība
Raksturojums	Pacienti, kam bijuši notikumi	K-M%	RA (95 % TI)	Pacienti, kam bijuši notikumi	KM%	
Primārais mērķa kritērijs						
Salikts - KV nāve/MI	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0.74–0.95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0.68–1.01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0.72–0.98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insults	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0.57–0.98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundārais mērķa kritērijs						
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0.68–1.01)	0,83 (0.68–1.01)	3,4%	–
Jebkāda cēloņa nāve	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76–1,04)	326 (4,6%)	5,2%	–

Riska attiecība un p vērtības ir aprēķinātas atsevišķi, salīdzinot tikagrelora un ASS terapiju. Aprēķinam ir izmantots Koka proporcionālā riska modelis, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais paskaidrojošais parametrs.

Procentuālais KM aprēķins pēc 36 mēnešiem.

Piebilde: komponentu KV nāves, MI un insulta pirmo notikumu skaits ir patiesais katra komponenta pirmo gadījumu skaits, kas nepapildina saliktā mērķa kritērija gadījumu skaitu.

(s) norāda uz statistisku ticamību.

TI – ticamības intervāls; KV – kardiovaskulārā sistēma; RA – riska attiecība; KM – Kaplana-Meijera; MI – miokarda infarkts.

N – pacientu skaits.

Saistībā ar aterotrombotisku traucējumu profilaksi gan 60 mg divas reizes dienā, gan 90 mg divas reizes dienā tikagrelora devu un ASS kombinācijas shēma bija iedarbīgāka par ASS monoterapijas shēmu (saliktais vērtētais raksturlielums: KV nāve, MI un insults), turklāt terapijas efekts pastāvīgi saglabājās visā pētījuma periodā – pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas relatīvā riska samazināšanās (RRR) un

absolūtā riska samazināšanās (ARR) bija attiecīgi 16% un 1,27%, bet pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas RRR un ARR bija attiecīgi 15% un 1,19%.

Lai gan 90 mg un 60 mg devu efektivitāte bija līdzīga, ir pierādījumi tam, ka saistībā ar asiņošanas un aizdusas risku mazākā deva bija labāk panesama un drošāka. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir MI, turklāt ir aterotrombotisku notikumu risks, aterotrombotisku notikumu (KV nāves, MI un insulta) profilaksei ieteicams divas reizes dienā lietot tikai 60 mg Polsar divas reizes dienā kombinācijā ar ASS.

Salīdzinājumā ar ASS monoterapiju divas reizes dienā lietotas tikagrelora 60 mg devas nozīmīgi samazināja primāro salikto (KV nāves, MI un insulta) mērķa kritēriju. Primārā saliktā mērķa kritērija samazināšanos veicināja katrs komponents (KV nāve 17% RRR, MI 16% RRR un insults 25% RRR).

Saliktā mērķa kritērija RRR no 1. līdz 360. dienai (17%) bija līdzīgs tam, kas novērots, sākot ar 361. dienu (16%). Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Ieguvums no tikagrelora lietošanas, lietojot 60 mg tikagrelora divas reizes dienā klīniski stabiliem pacientiem >2 gadus pēc miokarda infarkta vai vairāk kā vienu gadu pēc ārstēšanas ar citu adenoīndifosfāta (ADF) receptoru inhibitoru, nav pierādīts (primārā saliktā mērķa kritērija (KV nāve, MI un insults) samazināšanās nav konstatēta, taču palielinājās smagas asiņošanas sastopamība) (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Klīniskais drošums

Ar 60 mg tikagrelora ārstētiem par >75 gadiem vecākiem pacientiem lietošanas pārtraukšanas biežums asiņošanas un aizdusas dēļ bija lielāks (42%) nekā jaunākiem pacientiem (diapazonā: 23-31%), un atšķirība salīdzinājumā ar placebo par 75 gadiem vecākiem pacientiem bija lielāka par 10% (42% salīdzinājumā ar 29%).

Pediatriskā populācija

Randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu III fāzes pētījumā (HESTIA 3) 193 pediatriskie pacienti (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar sirpjveida šūnu slimību tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo, vai tikagreloru devās no 15 mg līdz 45 mg divas reizes dienā atkarībā no ķermeņa masas. Tikagrelora lietošanas rezultātā trombocītu inhibīcijas mediāna līdzsvara stāvoklī bija 35% pirms zāļu devas lietošanas un 56% 2 stundas pēc zāļu devas lietošanas.

Vērtējot pēc vazookluzīvās krīzes biežuma, netika novērots ieguvums no tikagrelora lietošanas salīdzinājumā ar placebo.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Polsar visās pediatriskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz akūtiem koronāriem sindromiem (AKS) un miokarda infarktu (MI) anamnēzē (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tikagreloram pierādīta lineāra farmakokinētika, un tikagrelora un aktīvā metabolīta (AR-C124910XX) iedarbība ir aptuveni proporcionāla devai līdz 1260 mg.

Uzsūkšanās

Tikagrelora uzsūkšanās ir strauja, un t_{max} mediāna ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenā cirkulējošā metabolīta AR-C124910XX (arī aktīvs) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un t_{max} mediāna ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc vienas tikagrelora 90 mg devas iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veseliem brīvprātīgajiem C_{max} ir 529 ng/ml, un AUC ir 3451 ng*h/ml. Metabolīta un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28 attiecībā uz C_{max} un 0,42 attiecībā uz AUC. Tikagrelora un AR-C124910XX farmakokinētika pacientiem ar MI anamnēzē kopumā bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AKS. Pamatojoties uz pētījuma PEGASUS populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pēc

60 mg tikagrelora lietošanas līdzsvara stāvoklī tā C_{max} mediāna bija 391 ng/ml, un AUC mediāna bija 3801 ng*h/ml. Pēc tikagrelora 90 mg devu lietošanas līdzsvara stāvoklī tā C_{max} bija 627 ng/ml, un AUC bija 6255 ng*h/ml.

Aprēķināts, ka tikagrelora vidējā absolūtā biopieejamība ir 36%. Trekna maltīte tikagrelora AUC palielināja par 21% un aktīvā metabolīta C_{max} pazemināja par 22%, bet tikagrelora C_{max} vai aktīvā metabolīta AUC neietekmēja. Uzskata, ka šīm nelielajām pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tikagrelors, kā arī tā aktīvais metabolīts ir P-gp substrāti.

Tikagreloram saberztu tablešu maisījumā ar ūdeni, lietotam perorāli vai ievadītam caur nazogastrālo zondi kuņģī ir līdzīga biopieejamība kā veselām tabletēm, vērtējot AUC un C_{max} tikagreloram un tā aktīvajam metabolītam. Sākotnējā iedarbība (0,5 h un 1 h pēc devas lietošanas) no saberztām tikagrelora tabletēm, kas sajauktas ar ūdeni, bija lielāka nekā no veselām tabletēm, pēc tam (2-48 stundas) koncentrācijas profils kopumā bija identisks.

Izkliede

Tikagrelora izklijes tilpums līdzsvara apstākļos ir 87,5 l. Tikagrelors un tā aktīvais metabolīts plaši saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (>99,0%).

Biotransformācija

CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina tikagrelora metabolismu un aktīvā metabolīta veidošanos, un tā mijiedarbība ar citiem CYP3A substrātiem ir diapazonā no aktivizēšanas līdz inhibīcijai.

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvs, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y₁₂ ADF receptoru. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

Galvenais tikagrelora eliminācijas ceļš ir metabolisms aknās. Lietojot radioloģiski iezīmētu tikagreloru, vidējā atgūtā radioaktivitāte ir aptuveni 84% (57,8% izkārnījumos, 26,5% urīnā). Gan tikagrelora, gan aktīvā metabolīta izdalīšanās apjoms ar urīnu bija mazāk nekā 1% devas. Galvenais aktīvā metabolīta eliminācijas ceļš ar vislielāko varbūtību ir sekrēcija ar žulti. Vidējais $t_{1/2}$ bija aptuveni 7 stundas tikagreloram un 8,5 stundas aktīvam metabolītam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskās analīzes populācijā gados vecākiem AKS pacientiem (≥ 75 g. v.) salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem novēroja izteiktāku tikagrelora (gan C_{max} , gan AUC palielinājās par aptuveni 25%) un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pieejami ierobežoti dati par bērniem ar sirpjveida šūnu slimību (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

HESTIA 3 pētījumā pacientiem no 2 līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa bija ≥ 12 līdz ≤ 24 kg, > 24 līdz ≤ 48 kg un > 48 kg, tikagreloru lietoja bērniem paredzētu 15 mg disperģējamo tablešu veidā attiecīgi 15, 30 vai 45 mg devā divas reizes dienā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, vidējais AUC līdzsvara stāvoklī bija no 1095 ng*h / ml līdz 1458 ng*h/ml, un vidējā C_{max} bija no 143 ng/ml līdz 206 ng/ml.

Dzimums

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, novēroja izteiktāku tikagrelora un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar personām ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) tikagrelora iedarbība bija par aptuveni 20% mazāka un tā aktīvā metabolīta iedarbība bija par aptuveni 17% augstāka.

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, lietojot 90 mg tikagrelora dienā, kad dialīze netiek veikta, AUC un $C_{\max}$ bija lielāks par attiecīgi 38% un 51% nekā personām ar normālu nieru darbību. Līdzīgs iedarbības pieaugums tika novērots, kad tikagreloru lietoja tieši pirms dialīzes (attiecīgi 49% un 61%), parādot, ka tikagrelors nav dializējams. Mazākā mērā pieauga aktīvā metabolīta iedarbība (AUC par 13-14% un $C_{\max}$ par 17-36%). Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā tikagrelora ietekme uz trombocītu agregācijas inhibīciju (IPA) nebija atkarīga no dialīzes un bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem cilvēkiem tikagrelora $C_{\max}$ un AUC bija lielāks par attiecīgi 12% un 23%, tomēr tikagrelora IPA efekts abās grupās bija līdzīgs. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tikagrelors nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un nav informācijas par farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija mēreni vai izteikti palielinātas aknu darbību raksturojošo analīžu rezultātu vērtības, tikagrelora koncentrācija plazmā kopumā bija līdzīga vai nedaudz augstāka par to, kas novērota tiem pacientiem, kuriem pētījuma sākumā nebija palielinātas minēto rezultātu vērtības. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Etniskā piederība

Aziātu izcelsmes pacientiem vidējā biopieejamība salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem ir par 39% lielāka. Pacientiem, kuri paši sevi atzinuši par melnādainiem, tikagrelora biopieejamība bija par 18% mazāka nekā baltās rases pacientiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos tikagrelora iedarbība ($C_{\max}$ un AUC) japāņu pacientiem bija par aptuveni 40% (20% pēc tam, kad veikta pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai) lielāka nekā baltās rases pārstāvjiem. Pacientiem, kuri paši sevi atzinuši par spāņiem vai latīņamerikāņiem, tikagrelora iedarbības intensitāte ir līdzīga tai, kas novērota baltās rases pārstāvjiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tikagrelora un tā galvenā metabolīta farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par nepieņemamu nevēlamo blakusparādību risku cilvēkam.

Vairākām dzīvnieku sugām novēroja kuņģa-zarnu trakta kairinājumu pie klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot tikagreloru lielā devā žurku mātītēm, konstatēta palielināta dzemdes audzēju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopamība. Dzemdes audzēju rašanās mehānisms ir drīzāk hormonālā līdzsvara traucējumi, kas žurkām var izraisīt audzēju rašanos. Iespējams, aknu adenomu rašanās mehānisms ir grauzējiem specifiska enzīma indukcija aknās. Tādēļ maz ticams, ka kancerogenitātes pētījumu atrades ir nozīmīgas cilvēkiem.

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja nelielas attīstības anomālijas (drošuma robeža 5,1). Trušu mātīšu, kas lietojušas lielas devas bez toksiskas ietekmes uz mātītes organismu, augļiem novērota neliela aknu nobriešanas un skeleta attīstības aizkavēšanās (drošuma robeža 4,5).

Ar žurkām un trušiem veiktajos pētījumos konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju ar nedaudz samazinātu ķermeņa masas pieaugumu mātītēm un samazinātu jaundzimušo dzīvotspēju un ķermeņa masu dzimšanas brīdī, kā arī ar aizkavētu augšanu. Tikagrelors izraisīja neregulārus ciklus (galvenokārt ciklu pagarināšanos) žurku mātītēm, bet neietekmēja kopējo auglību žurku

tēviņiem un māfītēm. Ar radioloģiski iezīmētu tikagreloru veiktajos farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka pamatsavienojums un tā metabolīti žurkām izdalās ar mātes pienu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts

Hipromeloze 2910

A tipa nātrija cietes glikolāts

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polsar 60 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze 2910

Titāna dioksīds (E171)

Talks

Makrogols 8000

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Polsar 90 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze 2910

Titāna dioksīds (E171)

Talks

Makrogols 8000

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH/PVDH blisteri.

Polsar 60 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumā ir 14, 56, 60, 168 vai 180 apvalkotās tabletes.

Polsar 90 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumā ir 14, 56, 60, 100, 168 vai 180 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Polsar 60 mg
Reģ. nr. 20-0075

Polsar 90 mg
Reģ. nr. 20-0076

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 05/2020

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024