

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Atixarso – Атиксарсо 90 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Атиксарсо 90 mg филм-обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 90 mg тикагрелор.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Атиксарсо 90 mg филм-обложени таблети

Бледо кафеникаво-жолти, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со ознака 90 на едната страна на таблетата.

Димензии на таблетата: дијаметар од приближно 9 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Атиксарсо, истовремено администриран со ацетилсалицилна киселина (ASA), е индициран за превенција на атеротромботични настани кај возрасни пациенти со

- акутни коронарни синдроми (ACS) или
- историја на миокарден инфаркт (МИ) и висок ризик од развој на атеротромботичен настан (погледнете во точките 4.2 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Пациентите што го земаат лекот Атиксарсо, исто така, треба да земаат дневна ниска доза на одржување на ASA од 75-150 mg, освен ако тоа е специфично контраиндицирано.

Акутни коронарни синдроми

Третманот со лекот Атиксарсо треба да се започне со единечна доза на оптоварување од 180 mg (две таблети од 90 mg), а потоа да се продолжи со 90 mg два пати на ден. Третманот со доза на лекот Атиксарсо од 90 mg два пати на ден се препорачува во траење од 12 месеци кај пациенти со ACS, освен ако прекилот не е клинички индициран (погледнете во точка 5.1).

Историја на миокарден инфаркт

Тикагрелор од 60 mg два пати на ден е препорачаната доза кога е потребен продолжен третман кај пациенти со историја на МИ од најмалку една година и висок ризик од атеротромботичен настан (погледнете во точка 5.1). Третманот може да се започне без прекин како продолжување на терапијата по иницијалниот едногодишен третман со лекот Атиксарсо од 90 mg или друга терапија со инхибитор на аденозин дифосфат рецепторот (ADP) кај пациенти со ACS со висок ризик од атеротромботичен настан. Третманот, исто така, може да се започне до истекот на 2 години од МИ, или во рок од една година по прекилот на претходниот третман со инхибитори на ADP рецептор. Постојат ограничени податоци за ефикасноста и безбедноста на тикагрелор по истекот на 3 години продолжен третман.

Доколку е потребно префрлување од друга терапија, првата доза на лекот Атиксарсо треба да се



Handwritten signature in blue ink.

администрира 24 часа по последната доза на другиот антитромбоцитен лек.

Пропуштена доза

Исто така, треба да се избегнуваат пропусти во терапијата. Пациент кој пропуштил доза на лекот Атиксарсо треба да земе само една таблета (нивната следна доза) во предвиденото време.

Посебни популации

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите лица (погледнете во точка 5.2).

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 5.2).

Хепатално нарушување

Тикагрелор не бил испитуван кај пациенти со тешко хепатално нарушување и затоа неговата употреба кај овие пациенти е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3). Достапни се само ограничени информации за пациентите со умерено хепатално нарушување. Не се препорачува прилагодување на дозата, но тикагрелор треба да се користи со претпазливост (погледнете во точките 4.4 и 5.2). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо хепатално нарушување (погледнете во точка 5.2).

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на тикагрелор кај деца на возраст под 18 години.

Не постои релевантна употреба на тикагрелор кај деца со српеста анемија (погледнете во точките 5.1 и 5.2).

Начин на администрација

За перорална употреба.

Лекот Атиксарсо може да се администрира со или без храна.

За пациенти што не можат да ги голтнат таблетите цели, таблетите може да се раздробат до ситен прашок и да се измешаат во половина чаша вода и веднаш да се испијат. Чашата треба да се исплакне со уште половина чаша вода и да се испие содржината. Мешавината може да се администрира и преку назогастрична сонда. За повеќе информации погледнете во точка 6.6.

4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите што се наведени во точка 6.1 (погледнете во точка 4.8).
- Активно патолошко крварење.
- Историја на интракранијална хеморагија (погледнете во точка 4.8).
- Тешко хепатално нарушување (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 5.2).
- Истовремена администрација на тикагрелор со силни инхибитори на CYP3A4 (на пр. кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир), поради тоа што истовремената администрација може да доведе до значително зголемување на изложеноста на тикагрелор (погледнете во точка 4.5).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Ризик од крварење

Употребата на тикагрелор кај пациенти со познат зголемен ризик од крварење треба да се спореди со користа во однос на спречувањето на атеротромботични настани (погледнете во точките 4.8 и 5.1). Доколку е клинички индицирано, тикагрелор треба да се користи со претпазливост кај следните групи на пациенти:

- Пациенти со склоност кон крварење (на пр. поради неодамнешна траума, неодамнешна операција, нарушувања на коагулацијата, активно или неодамнешно гастроинтестинално



крварење) или коишто се изложени на зголемен ризик од траума. Употребата на тикагрелор е контраиндицирана кај пациенти со активно патолошко крварење, кај оние со историја на интракранијална хеморагија и кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3).

- Пациенти со истовремена администрација на лекови што може доведе до зголемување на ризикот од крварење (на пр. нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ), перорални антикоагуланси и/или фибринолитици) во рок од 24 часа од дозирањето на тикагрелор.

Трансфузијата на тромбоцити не го менува антиромбоцитното дејство на тикагрелор кај здрави волонтери и веројатно нема да биде од клиничка корист кај пациентите со крварење. Поради тоа што истовремената администрација на тикагрелор со дезмопресин не го намалува времето на крварење на примерок на крв, дезмопресинот најверојатно нема да биде ефикасен во управувањето со клиничките настани на крварење (погледнете во точка 4.5).

Антифибринолитичната терапија (аминокапроична киселина или транексамична киселина) и/или терапијата со рекомбинантен фактор VIIa може да ја зголеми хемостазата. Третманот со тикагрелор може да се продолжи откако ќе се идентификува и контролира причината за крварењето.

Операција

Пациентите треба да се советуваат да ги информираат лекарите и стоматолозите дека земаат тикагрелор пред да се закаже било каква операција и пред да се земе било кој нов лек.

Кај пациентите во студијата PLATO кои биле подложени на коронарен артериски бајпас графт (CABG), при третманот со тикагрелор биле забележани повеќе крварења отколку со клопидогрел, кога бил прекинат во рок од 1 ден пред операцијата, но има слична стапка на големи крварења во споредба со клопидогрел по прекин на терапијата во рок од 2 или повеќе дена пред операцијата (погледнете во точка 4.8). Доколку на пациентот треба да му биде извршена елективна операција и антиромбоцитното дејство не е посакувано, третманот со тикагрелор треба да се прекине 5 дена пред операцијата (погледнете во точка 5.1).

Пациенти со претходен исхемичен мозочен удар

Пациентите со ACS со претходен исхемичен мозочен удар може да се третираат со тикагрелор во период до 12 месеци (студија PLATO).

Во студијата PEGASUS, не биле вклучени пациентите со историја на МИ со претходен исхемичен мозочен удар. Затоа, поради недостиг на податоци, кај овие пациенти не се препорачува подолг третман од една година.

Хепатално нарушување

Употребата на тикагрелор е контраиндицирана кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точките 4.2 и 4.3). Постои само ограничено искуство со употребата на тикагрелор кај пациенти со умерено хепатално нарушување и затоа кај овие пациенти се препорачува претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Пациенти со ризик од брадикардни настани

ЕКГ Холтер следењето покажало зголемена фреквенција на претектно, асимптоматски вентрикуларни паузи за време на третманот со тикагрелор во споредба со клопидогрел. Пациентите со зголемен ризик од брадикардни настани (на пр. пациенти без тие смејкер кои имаат синдром на болен синус, AV блок од 2 или 3 степен или синкопа поврзана со брадикардија) биле исклучени од главните студии во коишто била проценувана безбедноста и ефикасноста на тикагрелор. Затоа, поради ограниченото клиничко искуство, тикагрелор треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти (погледнете во точка 5.1).

Дополнително, треба да се внимава при истовремената употреба на тикагрелор со лекови за коишто се знае дека предизвикуваат брадикардија. Сепак, не биле забележани докази за

клинички значајни несакани реакции во испитувањето PLATO по истовремена употреба со еден или повеќе лекови за коишто се знае дека предизвикуваат брадикардија (на пр. 96% бета блокатори, 33% блокатори на калциумови канали дилтиазем и верапамил и 4% дигоксин) (погледнете во точка 4.5).

За време на под-студијата Холтер во рамки на PLATO, кај повеќе пациенти биле забележани вентрикуларни паузи > 3 секунди при третманот со тикагрелор отколку со клопидогрел за време на акутната фаза на нивниот ACS. Зголемувањето во вентрикуларните паузи откриени со помош на Холтер за тикагрелор биле повисоки кај пациентите со хронична срцева слабост (CHF) во споредба со целокупната испитувана популација за време на акутната фаза на ACS, но не и по еден месец третман со тикагрелор или во споредба со клопидогрел. Немало несакани клинички последици што биле поврзани со оваа нерамнотежа (вклучувајќи синкопа или поставување на пејсмејкер) кај оваа популација на пациенти (погледнете во точка 5.1).

Во постмаркетиншкото следење кај пациенти што земаат тикагрелор биле пријавени брадиаритмични настани и AV блокови (погледнете во точка 4.8), првенствено кај пациенти со ACS, каде што срцевата исхемија и истовремените лекови коишто ја намалуваат срцевата стапка или пак влијаат на спроводливоста на срцето се потенцијално збунувачки фактори. Клиничката состојба на пациентот и истовремено администрираните лекови треба да се проценат како потенцијални причини пред да се прилагоди третманот.

Диспнеа

Кај пациентите третирани со тикагрелор била пријавена појавата на диспнеа. Диспнеата најчесто е со благ до умерен интензитет и често се повлекува без потреба од прекин на третманот. Пациентите со астма/хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ) може да бидат изложени на зголемен апсолутен ризик од доживување на диспнеа со тикагрелор. Тикагрелор треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на астма и/или ХОББ. Механизмот не е разјаснет. Ако пациентот пријави нова, продолжена или влошена диспнеа, тоа треба целосно да се испита и доколку не се толерира, третманот со тикагрелор треба да се прекине. За повеќе детали, погледнете во точка 4.8.

Централна нокна апнеа

Централната нокна апнеа, вклучително и Cheyne-Stokes дишење, била забележана во постмаркетиншкото следење кај пациенти што земаат тикагрелор. Доколку постои сомневање за централна нокна апнеа, треба да се земе предвид дополнителна клиничка проценка.

Покачувања на нивоата на креатинин

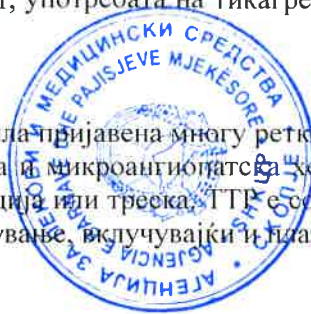
За време на третманот со тикагрелор може да дојде до покачување на нивоата на креатинин. Механизмот не е разјаснет. Бубрежната функција треба да се проверува во согласност со рутинската медицинска пракса. Кај пациенти со ACS, се препорачува да се проверува и бубрежната функција еден месец по започнувањето на третманот со тикагрелор, со посебно внимание на пациентите ≥ 75 години, пациентите со умерено/тешко бубрежно нарушување и оние што примаат истовремена терапија со блокатор на ангиотензин рецептори (ARB).

Зголемување на урична киселина

За време на третманот со тикагрелор може да се појави хиперурикемија (погледнете во точка 4.8). Се препорачува претпазливост кај пациенти со историја на хиперурикемија или артритис како резултат на гихт. Како мерка на претпазливост, употребата на тикагрелор кај пациенти со нефропатија со урична киселина не се препорачува.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) била пријавена многу ретко при употребата на тикагрелор. Се карактеризира со тромбоцитопенија и микроангиопатска хемолитичка анемија поврзана со невролошки наоди, бубрежна дисфункција или треска. ТТП е состојба што може да биде фатална и за истата е потребно навремено лекување, вклучувајќи и плазмафереза.



Интерференција со функционалните тестови на тромбоцитите за дијагностицирање на тромбоцитопенија индуцирана од хепарин (НПТ)

Во тестот за активирање на тромбоцитите предизвикан од хепарин (НРА), којшто се користи за дијагностицирање на НПТ, антителата на антиромбоцитниот фактор 4/хепарин во серумот на пациентите ги активираат тромбоцитите на здрави донори во присуство на хепарин.

Лажно негативни резултати на функционалниот тест на тромбоцитите (вклучувајќи го, но не ограничувајќи се на НРА тестот) за НПТ биле пријавени кај пациентите на коишто им бил администриран тикагрелор. Ова е поврзано со инхибицијата на $P2Y_{12}$ -рецепторот врз здрави донорски тромбоцити во тестот со тикагрелор во серумот/плазмата на пациентот. Потребни се информации за истовремен третман со тикагрелор за интерпретација на функционалните тестови на тромбоцитите за дијагностицирање на НПТ.

Кај пациенти што ќе развијат НПТ, треба да се процени односот помеѓу користа и ризикот од продолжувањето на третманот со тикагрелор, земајќи ги предвид и протромботичната состојба на НПТ и зголемениот ризик од крварење при истовремената терапија со антикоагулант и тикагрелор.

Друго

Врз основа на врска помеѓу дозата на одржување на ASA и релативната ефикасност на тикагрелор во споредба со клопидогрел што била забележана во студијата PLATO, не се препорачува истовремена администрација на тикагрелор и висока доза на одржување на ASA (>300 mg) (погледнете во точка 5.1).

Предвременно прекин на третманот

Предвременниот прекин на било која антиромбоцитна терапија, вклучувајќи ја и терапијата со лекот Атиксарсо, може да доведе до зголемен ризик од кардиоваскуларна (КВ) смрт, МИ или мозочен удар поради постоечката болест на пациентот. Поради тоа, треба да се избегнува предвремен прекин на третманот.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во таблета, што значи дека во суштина е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Тикагрелор е првенствено супстрат на CYP3A4 и благ инхибитор на CYP3A4. Тикагрелор е исто така супстрат на Р-гликопротеин (Р-gp) и слаб инхибитор на Р-gp и може да ја зголеми изложеноста на супстратите на Р-gp.

Ефекти на медицински и други производи врз тикагрелор

Инхибитори на CYP3A4

- *Силни инхибитори на CYP3A4* – Истовремената администрација на кетоконазол со тикагрелор ги зголемила C_{max} и AUC на тикагрелор за 2,4 и 7,3 пати, соодветно. C_{max} и AUC на активниот метаболит се намалиле за 89% и 56%, соодветно. За останатите силни инхибитори на CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) се очекува дека ќе имаат слични ефекти и затоа истовремената употреба на силните инхибитори на CYP3A4 со тикагрелор е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).
- *Умерени инхибитори на CYP3A4* – Истовремената администрација на дилтиазем со тикагрелор ја зголемила C_{max} на тикагрелор за 69% и AUC за 2,7 пати, и ја намалила C_{max} на активниот метаболит за 38%, додека AUC останала непроменета. Не бил забележан ефект на тикагрелор врз нивоата на дилтиазем во плазмата. За останатите умерени инхибитори на CYP3A4 (на пр. ампренавир, апрепитант, еритромицин и флуконазол) се очекува дека ќе имаат сличен ефект и исто така може да се администрираат заедно со тикагрелор.
- Забележано е 2-кратно зголемување на изложеноста на тикагрелор по дневна консумација на големи количини на сок од грејпфрут (3x200 ml). За оваа магнитуда на зголемена изложеност не се очекува дека ќе биде клинички релевантна за повеќето пациенти.



Индуктори на CYP3A

Истовремената администрација на рифампицин со тикагрелор ги намалила C_{max} и AUC на тикагрелор за 73% и 86%, соодветно. C_{max} на активниот метаболит била непроменета, а AUC се намалила за 46%, соодветно. Се очекува дека и останатите индуктори на CYP3A (на пр. фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) ќе ја намалат изложеноста на тикагрелор. Истовремената администрација на тикагрелор со потентни индуктори на CYP3A може да ја намали изложеноста и ефикасноста на тикагрелор, и затоа нивната истовремена употреба со тикагрелор не се препорачува.

Циклоспорин (инхибитор на P-gp и CYP3A)

Истовремената администрација на циклоспорин (600 mg) со тикагрелор ги зголемила C_{max} и AUC на тикагрелор за 2,3 и 2,8 пати, соодветно. Во присуство на циклоспорин, AUC на активниот метаболит се зголемила за 32%, додека C_{max} се намалила за 15%.

Нема достапни податоци за истовремената употреба на тикагрелор со други активни супстанции што се исто така потентни инхибитори на P-gp и умерени инхибитори на CYP3A4 (на пр. верапамил, кинидин), коишто исто така може да ја зголемат изложеноста на тикагрелор. Доколку комбинацијата не може да се избегне, потребна е претпазливост при нивната истовремена употреба.

Други

Клиничките студии за фармаколошки интеракции покажаа дека истовремената администрација на тикагрелор со хепарин, еноксапарин и ASA или дезмопресин нема никаков ефект врз фармакокинетиката на тикагрелор или активниот метаболит или врз агрегацијата на тромбоцитите индуцирана од ADP во споредба со тикагрелор како монотерапија. Доколку е клинички индицирано, лековите што ја менуваат хемостазата треба да се користат со претпазливост во комбинација со тикагрелор.

Одложена и намалена изложеност на перорални P2Y₁₂ инхибитори, вклучувајќи го тикагрелор и неговиот активен метаболит, била забележана кај пациенти со ACS третирани со морфин (35% намалување на изложеноста на тикагрелор). Оваа интеракција може да биде поврзана со намалената гастроинтестинална подвижност и била забележана и со други опиоиди. Клиничката релевантност не е позната, но податоците укажуваат на потенцијалот за намалена ефикасност на тикагрелор кај пациенти коишто истовремено примале тикагрелор и морфин. Кај пациентите со ACS, кај коишто третманот со морфин не може да се запре и брзата инхибиција на P2Y₁₂ се смета за клучна, може да се разгледа употребата на парентерален P2Y₁₂ инхибитор.

Ефекти на тикагрелор врз други лекови

Лекови што се метаболизирани од страна на CYP3A4

- **Симвастатин** - истовремената администрација на тикагрелор со симвастатин ја зголемила C_{max} на симвастатин за 81% и AUC за 56%, и ја зголемила C_{max} на симвастатинска киселина за 64% и AUC за 52%, со некои поединечни зголемувања од 2 до 3 пати. Истовремената администрација на тикагрелор со дози на симвастатин што се поголеми од 40 mg дневно може да предизвика несакани реакции на симвастатин и треба да се спореди со потенцијалните придобивки. Не бил забележан ефект на симвастатин врз нивоата на тикагрелор во плазмата. Тикагрелор може да има сличен ефект врз ловастатин. Истовремената употреба на тикагрелор со дози на симвастатин или ловастатин што се поголеми од 40 mg не се препорачува.
- **Аторвастатин** – истовремена администрација на аторвастатин со тикагрелор ја зголемила C_{max} на аторвастатинската киселина за 23% и AUC за 36%. Слични зголемувања на AUC и C_{max} биле забележани за сите метаболити на аторвастатинска киселина. Овие зголемувања не се сметаат за клинички значајни.
- Сличен ефект врз други статини што се метаболизираат од страна на CYP3A4 не може да се исклучи. Пациентите во студијата PLATO коишто примале тикагрелор земале



различни статини, и кај 93% од групата во студијата PLATO што ги земала овие лекови немало загриженост за поврзаноста со безбедноста на статините.

Тикагрелор е благ инхибитор на CYP3A4. Истовремена администрација на тикагрелор и супстрати на CYP3A4 со тесни терапевтски индекси (т.е. цисаприд или ерготни алкалоиди) не се препорачува, затоа што тикагрелор може да ја зголеми изложеноста на овие лекови.

Супстрати на P-gp (вклучувајќи ги дигоксин, циклоспорин)

Истовремената администрација на тикагрелор ја зголемила C_{max} на дигоксин за 75% и AUC за 28%. Просечните нивоа на дигоксин биле зголемени за приближно 30% при истовремената администрација на тикагрелор, со некои поединечни максимални зголемувања до 2 пати. Во присуство на дигоксин, C_{max} и AUC на тикагрелор и неговиот активен метаболит не биле засегнати. Затоа, се препорачува соодветно клиничко и/или лабораториско следење кога со тикагрелор истовремено се даваат лекови со тесен терапевтски индекс што се зависни од P-gp како што е дигоксин.

Не бил забележан ефект на тикагрелор врз нивоата на циклоспорин во крвта. Ефектот на тикагрелор врз други супстрати на P-gp не е проучен.

Лекови што се метаболизираат од страна на CYP2C9

Истовремената администрација на тикагрелор со толбутамид не довела до промена во плазматските нивоа на ниту еден од лековите, што сугерира дека тикагрелор не е инхибитор на CYP2C9 и веројатно нема да го промени метаболизмот на лековите посредуван од страна на CYP2C9, како што се варфарин и толбутамид.

Росувастатин

Тикагрелор може да ѝ влијае на реналната екскреција на росувастатин, зголемувајќи го ризикот од акумулација на росувастатин. Иако точниот механизам не е познат, во некои случаи, истовремената употреба на тикагрелор и росувастатин довела до намалување на бубрежната функција, зголемување на нивото на СРК и рабдомиолиза.

Перорални контрацептиви

Истовремената администрација на тикагрелор и левоноргестрел и етинил естрадиол ја зголемила изложеноста на етинил естрадиол за приближно 20%, но не ја променила фармакокинетиката на левоноргестрел. Не се очекува клинички релевантен ефект врз ефикасноста на пероралните контрацептиви кога левоноргестрел и етинил естрадиол се администрираат истовремено со тикагрелор.

Лекови за коишто се знае дека предизвикуваат брадикардија

Поради следењето на појавата на претежно асимптоматски вентрикуларни паузи и брадикардија, треба да се внимава при истовремената употреба на тикагрелор со лекови за коишто се знае дека предизвикуваат брадикардија (погледнете во точка 4.4). Сепак, не биле забележани докази за клинички значајни несакани реакции во испитувањето PLATO по истовремена администрација со еден или повеќе лекови за коишто се знае дека предизвикуваат брадикардија (на пр. 96% бета блокатори, 33% блокатори на калциумови канали, дилтиазем и верапамил и 4% дигоксин).

Друга истовремена терапија

Во клиничките студии, тикагрелор вообичаено се администрирал со ASA, инхибитори на протонска пумпа, статини, бета-блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирајќиот ензим (ACE) и блокатори на ангиотензин рецепторите, по потреба за истовремени состојби во долготрајни периоди, а исто така и хепарин, хепарин со ниска молекуларна тежина и интравенски инхибитори на GpIIb /IIIa биле администрирани во краткотрајни периоди (погледнете во точка 5.1). Не биле забележани докази за клинички значајни несакани интеракции со овие лекови.



Истовремената администрација на тикагрелор со хепарин, еноксапарин или дезмопресин немала ефект врз анализите на активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT), активираното време на коагулација (ACT) или на факторот Ха. Сепак, поради потенцијалните фармакодинамски интеракции, треба да се внимава при истовремена администрација на тикагрелор со лекови за кои што се знае дека ја менуваат хемостазата.

Поради извештаите за абнормални кожни крварења со SSRI (на пр. пароксетин, сертралин и циталопрам), се препорачува претпазливост кога SSRI се администрираат со тикагрелор затоа што тоа може да го зголеми ризикот од крварење.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Жени со репродуктивен потенцијал

Жените со репродуктивен потенцијал треба да користат соодветни контрацептивни мерки за да избегнат бременост за време на терапијата со тикагрелор.

Бременост

Постојат само мал ограничен број на податоци за употребата на тикагрелор кај бремени жени. Во студиите кај животни била забележана репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Тикагрелор не се препорачува за време на бременоста.

Доење

Од достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци кај животните била утврдена екскреција на тикагрелор и неговите активни метаболити во млекото (погледнете во точка 5.3). Не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/доенчињата. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/повлече терапијата со тикагрелор земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената.

Плодност

Тикагрелор немал никакво влијание врз машката или женската плодност кај животните (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Тикагрелор нема никакво или има само занемарливо влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. За време на третманот со тикагрелор, била забележана појавата на зашеметеност и конфузија. Затоа, пациентите што ќе ги доживеат овие симптоми треба да бидат претпазливи при возењето или ракувањето со машини.

4.8 Несакани дејства

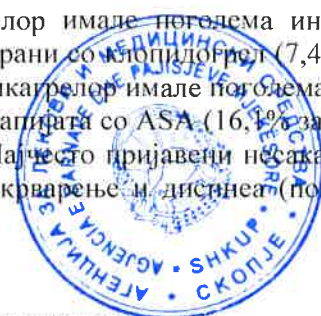
Резиме на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на тикагрелор бил проценет во две големи испитувања на исход од фаза 3 (PLATO и PEGASUS) во коишто биле вклучени повеќе од 39.000 пациенти (погледнете во точка 5.1).

Во студијата PLATO, пациентите третирани со тикагрелор имале поголема инциденца на прекин поради несакани дејства отколку пациентите третирани со клопидогрел (7,4% наспроти 5,4%). Во студијата PEGASUS, пациентите третирани со тикагрелор имале поголема инциденца на прекин поради несакани дејства во споредба со монотерапијата со ASA (16,1% за тикагрелор 60 mg со ASA наспроти 8,5% за монотерапија со ASA). Најчесто пријавени несакани реакции кај пациентите што биле третирани со тикагрелор биле крварење и диспнеа (погледнете во точка 4.4).

Табеларен приказ на несакани дејства

Следниве несакани дејства биле идентификувани по спроведувањето на студиите или пак биле пријавени во постмаркетиншко искуство со употребата на тикагрелор (Табела 1).



Несаканите реакции се наведени според класата на системи на органи (КСО) на MedDRA. Во рамките на секоја КСО, несаканите реакции се рангирани според категоријата на фреквенција. Категориите на фреквенција се дефинирани според следните договорени термини: Многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1 – Несакани реакции според фреквенција и класа на системи на органи (КСО)

КСО	Многу чести	Чести	Помалку чести	Непознати
Бенигни, малигни и неодредени неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)			Крварења на карциноми ^a	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Крварења поради крвни нарушувања ^b			Тромботична тромбоцитопенич на пурпура ^c
Нарушувања на имунолошкиот систем			Преосетливост вклучувајќи ангиоедем ^c	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хиперурикемија ^d	Гихт/ артритис предизвикан од гихт		
Психијатриски нарушувања			Конфузија	
Нарушувања на нервниот систем		Зашеметеност, синкопа, главоболка	Интракранијална хеморагија ^m	
Нарушувања на очите			Крварење во очите ^e	
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт		Вертиго	Крварење во увото	
Кардијални нарушувања				Брадиаритмија, ЕКГ блок
Васкуларни нарушувања		Хипотензија		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Диспнеа	Крварење од респираторниот систем ^f		
Гастроинтестинални нарушувања		Гастроинтестинална хеморагија ^g , дијареја, гадење, диспепсија, констипација	Ретроперитонеална хеморагија	



Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Поткожно или дермално крварење ^h , осип, пруритус		
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво и коските			Мускулни крварења ⁱ	
Ренални и уринарни нарушувања		Крварење од уринарниот тракт ^j		
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			Крварење од репродуктивниот систем ^k	
Испитувања		Зголемен креатинин во крвта ^d		
Повреда, труење и процедурални компликации		Постпроцедурално крварење, Трауматски крварења ^l		

^a на пр. крварење од карцином на мочниот меур, карцином на желудникот, карцином на дебелото црево

^b на пр. зголемена тенденција за модринки, спонтан хематом, хеморагична дијатеза

^c Идентификуван во постмаркетиншкото искуство

^d Фреквенции што се добиени од лабораториски следења (зголемувања на нивоата на урична киселина до >горната граница на нормалата од почетните вредности што биле под или во референтниот опсег. Креатининот се зголемува за >50% од почетната вредност.) и не е земена грубата фреквенција на извештаите за несакани настани.

^e на пр. конјунктивално, ретинално, интраокуларно крварење

^f на пр. епистакса, хемоптиза

^g на пр. гингивално крварење, ректална хеморагија, хеморагија од гастричен улкус

^h на пр. ехимоза, кожна хеморагија, петехии

ⁱ на пр. хемартроза, мускулна хеморагија

^j на пр. хематурија, хеморагичен циститис

^k на пр. вагинална хеморагија, хематоспермија, постменопаузална хеморагија

^l на пр. контузија, трауматски хематом, трауматска хеморагија

^m т.е. спонтано, поврзано со процедурата или трауматско интракранијално крварење

Опис на одделни несакани реакции

Крварење

Наоди на крварење во студијата PLATO

Целокупниот исход на стапките на крварење во студијата PLATO е прикажан во Табела 2.

Табела 2 – Анализа на целокупните настани на крварење, Каплан-Мајер проценка на 12 месеци (PLATO)

	Тикагрелор 90 mg два пати на ден N=9235	Клопидогрел N=9186	p-вредност*
PLATO Вкупно Големо	11,6	11,9	0,4336
PLATO Големо фатално/опасно по живот	5,8	5,8	0,6988
Не-CABG PLATO Големо	4,5	3,8	0,0264
Непроцедурално PLATO Големо	3,1	2,3	0,0058
PLATO Вкупно Големо + Мало	16,1	14,6	0,0084
Непроцедурално PLATO Големо + Мало	5,9	4,3	0,0001

Дефинирано како Големо според TIMI	7,9	7,7	0,5669
Дефинирано како Големо + Мало според TIMI	11,4	10,9	0,3272

Дефиниции за категоријата на крварење:

Големо фатално крварење /крварење што е опасно по животот, клинички евидентно со намалување на хемоглобинот од >50 g/L или трансфузија на ≥ 4 единици на црвени крвни зрнца; или фатално; или интракранијално; или интраперикардијално со срцева тампонада; или со хиповолемичен шок или тешка хипотензија за која се потребни пресори или операција.

Други големи крварења: клинички евидентни со намалување на хемоглобинот од 30-50 g/L или трансфузија на 2-3 единици на црвени крвни зрнца; или доведува до значителна онеспособеност.

Мало крварење: За коешто е потребна медицинска интервенција за да се запре или третира крварењето.

Големо крварење според TIMI: Клинички евидентно со намалување на хемоглобинот од >50 g/L или интракранијална хеморагија.

Мало крварење според TIMI: клинички евидентно со намалување на хемоглобинот од 30-50 g/L.

* p - вредност пресметана од моделот на пропорционални опасности на Кокс со третираната група како единствена експланаторна променлива.

Тикагрелор и клопидогрел не се разликувале во студијата PLATO во стапките на Големо фатално крварење /крварење што е опасно по животот, целокупно големо крварење во PLATO, Големо крварење според TIMI или мало крварење според TIMI (Табела 2). Сепак, во студијата PLATO дошло до почеста појава на комбинирано Големо + Мало крварење при третманот со тикагрелор во споредба со клопидогрел. Кај неколку пациенти во студијата PLATO биле забележани фатални крварења: 20 (0,2%) за тикагрелор и 23 (0,3%) за клопидогрел (погледнете во точка 4.4).

Целокупното или непроцедуралното големо крварење во студијата PLATO не можело да се предвиди врз основа на возраста, полот, тежината, расата, географскиот регион, истовремените состојби, истовремената терапија и медицинската историја, вклучително и претходен мозочен удар или транзитoren исхемичен напад. Поради тоа, ниту една посебна група не била идентификувана како ризична во однос на било која подгрупа на крварење.

Крварење поврзано со CABG:

Во студијата PLATO, кај 42% од 1584 пациенти (12% од групата) коишто биле подложени на операција на коронарен артериски бајпас графт (CABG) било забележано PLATO Големо фатално крварење/крварење што е опасно по животот без разлика во бројот на случаи помеѓу третираните групи. Фатално CABG крварење се случило кај 6 пациенти од секоја третирана група (погледнете во точка 4.4).

Крварење што не е поврзано со CABG и крварење што не е поврзано со процедура:

Тикагрелор и клопидогрел не се разликуваат во Не-CABG дефинирано според PLATO како Големо фатално крварење/ крварење што е опасно по животот, но крварењето дефинирано според PLATO како Целокупно големо, Големо според TIMI и Големо + Мало според TIMI биле почести кај групата третирана со тикагрелор. Слично на тоа, доколку не се земат предвид сите крварења поврзани со процедурата, повеќе крварења се појавиле во групата третирана со тикагрелор отколку со клопидогрел (Табела 2). Прекилот на третманот заради непроцедурално крварење бил почест кај групата третирана со тикагрелор (2,9%) отколку со клопидогрел (1,2%; $p<0,001$).

Интракранијално крварење:

Биле забележани повеќе интракранијални непроцедурални крварења при третманот со тикагрелор ($n=27$ крварења кај 26 пациенти, 0,3%) во споредба со клопидогрел ($n=14$ крварења, 0,2%), од коишто 11 крварења со тикагрелор и 1 со клопидогрел биле фатални. Немало разлика во целокупните фатални крварења.

Наоди на крварење во студијата PEGASUS

Целокупниот исход на настаните од крварење во студијата PEGASUS е прикажан во Табела 3.

Табела 3 – Анализа на целокупните настани на крварење, Каплан-Мајер проценка на 36

месеци (PEGASUS)

	Тикагрелор 60 mg два пати на ден + ASA N=6958		Само ASA N=6996	
Крајни безбедносни цели	KM%	Стапка на ризик (95% CI)	KM%	p - вредност
Категории на крварење дефинирани според TIMI				
TIMI Големо	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Фатално	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
Друго TIMI Големо	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Големо или Мало	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Големо или Мало или За коешто е потребна медицинска помош	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Категории на крварење дефинирани според PLATO				
PLATO Големо	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Фатално/опасно по живот	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Друго PLATO Големо	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Големо или Мало	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Дефиниции за категоријата на крварење:

TIMI Големо: фатално крварење, ИЛИ било кое интракранијално крварење, ИЛИ клинички очигледни знаци на хеморагија поврзани со пад на хемоглобинот (Hgb) од ≥ 50 g/L, или кога Hgb не е достапен, пад на хематокритот (Hct) од 15%.

Фатално: настан на крварење што директно довел до смрт во рок од 7 дена.

ICH: Интракранијална хеморагија.

Друго TIMI Големо: Нефатално не-ICH TIMI Големо крварење.

TIMI Мало: Клинички евидентно со намалување на хемоглобинот од 30-50 g/L.

TIMI за коешто е потребна медицинска помош: потребна е интервенција, ИЛИ доведува до хоспитализација, ИЛИ е потребна евалуација.

PLATO Големо фатално крварење /крварење што е опасно по животот, Фатално крварење, ИЛИ било кое интракранијално крварење, ИЛИ интраперикардијално со срцева тампонада, ИЛИ со хиповолемичен шок или тешка хипотензија за која се потребни пресори/инотропи или операција, која бара или операција ИЛИ клинички евидентно со намалување на хемоглобинот од >50 g/L или трансфузија на ≥ 4 единици на црвени крвни зрнца.

Друго PLATO Големо: Доведува до значителна онеспособеност, ИЛИ клинички евидентно со намалување на хемоглобинот од 30-50 g/L, ИЛИ со трансфузија на 2-3 единици на црвени крвни зрнца

PLATO Мало: Потребна е медицинска интервенција за да се запре или третира крварењето.

Во студијата PEGASUS, инциденцата на Големо TIMI крварење за дозата на тикагрелор од 60 mg два пати на ден била повисока отколку за ASA како монотерапија. Не бил забележан зголемен ризик од крварење во однос на фаталното крварење и било забележано само мало зголемување кај интракранијалните хеморагии, во споредба со ASA како монотерапијата. Имало неколку фатални крварења во студијата, 11 (0,3%) за тикагрелор 60 mg и 12 (0,3%) за ASA како монотерапија. Забележаниот зголемен ризик од Големо TIMI крварење за третманот со тикагрелор 60 mg првенствено се должи на повисоката фреквенција на други Големо TIMI

крварења предизвикани од настани во гастроинтестиналната класа на системи на органи.

Зголемен интензитет на моделите на крварење слични на TIMI Големо биле забележани за категориите на крварење TIMI Големо или Мало, PLATO Големо и PLATO Големо или Мало (погледнете во Табела 3). Прекилот на третманот поради крварење бил почест при третманот со тикагрелор 60 mg во споредба со третманот со ASA како монотерапија (6,2% и 1,5%, соодветно). Поголемиот дел од овие крварења биле со помала сериозност (класифицирани како TIMI за коишто е потребна медицинска помош), на пр. епистакса, модринки и хематоми.

Профилот на крварење на тикагрелор 60 mg бил конзистентен кај повеќето од претходно дефинираните подгрупи (на пр. според возраст, пол, тежина, раса, географски регион, истовремени состојби, истовремена терапија и медицинска историја) за настаните на TIMI Големо, TIMI Големо или Мало и PLATO Големо крварење.

Интракранијално крварење:

Спонтаните ICH биле пријавени со слични стапки за третманот со тикагрелор 60 mg и за ASA како монотерапија (n=13, 0,2% во обете третирани групи). Трауматските и процедуралните ICH покажале мало зголемување при третманот со тикагрелор од 60 mg, (n=15, 0,2%) во споредба со ASA како монотерапија (n=10, 0,1%). Биле забележани 6 фатални ICH со тикагрелор 60 mg и 5 фатални ICH со ASA како монотерапија. Инциденцата на интракранијално крварење била ниска во обете третирани групи со оглед на значајните фактори на коморбидитет и KB ризик кај испитуваната популација.

Диспнеа

Диспнеа, чувство на губење на здивот, била пријавена кај пациенти третирани со тикагрелор. Во студијата PLATO, несаканите настани на диспнеа (HH) (диспнеа, диспнеа во мирување, диспнеа при напор, пароксизмална нокна диспнеа и нокна диспнеа), доколку се земат заедно, биле пријавени од страна на 13,8% од пациентите третирани со тикагрелор и од страна на 7,8% од пациентите третирани со клопидогрел. Кај 2,2% од пациентите коишто земале тикагрелор и кај 0,6% што земале клопидогрел, истражувачите сметале дека диспнеата е каузално поврзана со третманот во студијата PLATO и малку од тие случаи биле сериозни (0,14% тикагрелор; 0,02% клопидогрел) (погледнете во точка 4.4). Повеќето пријавени симптоми на диспнеа биле со благ до умерен интензитет, и повеќето биле пријавени како единечна епизода набрзо по започнувањето на третманот.

Во споредба со клопидогрел, пациентите со астма/ХОББ третирани со тикагрелор може да подлежат на зголемен ризик од доживување на несериозна диспнеа (3,29% за тикагрелор наспроти 0,53% за клопидогрел) и сериозна диспнеа (0,38% за тикагрелор наспроти 0,00% за клопидогрел). Во смисла на апсолутен ризик, овој ризик бил повисок отколку кај целокупната популација во студијата PLATO. Тикагрелор треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на астма и/или ХОББ (погледнете во точка 4.4).

Околу 30% од епизодите се повлекле во рок од 7 дена. Во студијата PLATO биле вклучени пациенти со постоечка конгестивна срцева слабост, ХОББ или астма; кај овие пациенти и кај постарите лица постоела поголема веројатност да пријават диспнеа. За тикагрелор, 0,9% од пациентите го прекинале третманот со проучуваниот лек поради диспнеа во споредба со 0,1% од пациентите што земале клопидогрел. Поголемата инциденца на диспнеа при терапијата со тикагрелор не била поврзана со ново или влошено срцево или белодробно заболување (погледнете во точка 4.4). Тикагрелор не им влијае на тестовите за функцијата на белите дробови.

Во студијата PEGASUS, диспнеа била забележана кај 14,2% од пациентите што земале доза на тикагрелор од 60 mg два пати на ден и кај 5,5% од пациентите што земале ASA како монотерапија. Како и во студијата PLATO, повеќето пријавени случаи на диспнеа биле со благ до умерен интензитет (погледнете во точка 4.4). Кај пациентите коишто пријавиле диспнеа била забележана тенденција дека станува збор за постари лица и лица што имале почесто



диспнеа, ХОББ или астма на почетокот.

Испитувања

Зголемување на урична киселина: во студијата PLATO, серумската урична киселина се зголемила за повеќе од горната граница на нормалата кај 22% од пациентите коишто биле третирани со тикагрелор во споредба со 13% од пациентите третирани со клопидогрел. Соодветните бројки во PEGASUS изнесувале 9,1%, 8,8% и 5,5% за тикагрелор 90 mg, 60 mg и плацебо, соодветно. Просечната серумска урична киселина се зголемила за приближно 15% при терапијата со тикагрелор во споредба со приближно 7,5% за клопидогрел, и по прекинот на третманот, се намалила на приближно 7% за тикагрелор, но без забележано намалување за клопидогрел. Во студијата PEGASUS, реверзибилно зголемување на просечните серумски нивоа на урична киселина од 6,3% и 5,6% било забележано за тикагрелор 90 mg и 60 mg, соодветно, во споредба со 1,5% намалување во плацебо групата. Во студијата PLATO, фреквенцијата на гихтичен артритис била 0,2% за тикагрелор наспроти 0,1% за клопидогрел. Соодветните бројки за гихт/гихтичен артритис во студијата PEGASUS биле 1,6%, 1,5% и 1,1% за тикагрелор 90 mg, 60 mg и плацебо, соодветно.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Тикагрелор добро се поднесува во единечни дози до 900 mg. Гастроинтестиналната токсичност била дозно-ограничувачка во студијата за единечна растечка доза. Други клинички значајни несакани реакции што може да се појават при предозирањето се диспнеа и вентрикуларни паузи (погледнете во точка 4.8).

Во случај на предозирање, може да се појават горенаведените потенцијални несакани реакции и треба да се размисли за ЕКГ следење.

Во моментов не постои познат противотров за да се неутрализираат ефектите на тикагрелор, а тикагрелор не подлежи на дијализа (погледнете во точка 5.2). Третманот на предозирањето треба да се заснова на локалната стандардна медицинска пракса. Очекуваниот ефект од прекумерното дозирање на тикагрелор е продолжено траење на ризикот од крварење што е поврзан со инхибицијата на тромбоцитите. Трансфузијата на тромбоцити најверојатно нема да биде од клиничка корист кај пациентите со крварење (погледнете во точка 4.4). Доколку дојде до крварење, треба да се преземат други соодветни супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на агрегацијата на тромбоцити со исклучок на хепарин, АТС код: B01AC24.

Механизам на дејство

Лекот Атиксарсо содржи тикагрелор, кој е член на хемиската класа на циклопентилтриазолопиримидини (СРТР), кој е перорален, селективен, и реверзибилно врзувачки антагонист на рецепторот P2Y₁₂ со директно дејство, што спречува активирање и агрегација на тромбоцитите што зависат од P2Y₁₂ и се посредувани од страна на ADP. Тикагрелор не го спречува врзувањето на ADP, но кога се врзува за рецепторот P2Y₁₂ ја



спречува трансдукцијата на сигналот индуциран од страна на ADP. Поради фактот што тромбоцитите учествуваат во иницијацијата и/или еволуцијата на тромботичните компликации на атеросклеротичната болест, се покажа дека инхибицијата на функцијата на тромбоцитите го намалува ризикот од КВ настани како што се смрт, МИ или мозочен удар.

Тикагрелор, исто така, ги зголемува локалните нивоа на ендоген аденозин по пат на инхибиција на рамнотежниот нуклеозиден транспортер-1 (ENT-1).

За тикагрелор било утврдено дека ги зголемува следниве ефекти што се предизвикани од страна на аденозин кај здрави испитаници и кај пациенти со ACS: вазодилатација (измерено со помош на зголемување на коронарниот проток на крв кај здрави доброволци и пациенти со ACS; главоболка), инхибиција на функцијата на тромбоцитите (во полна човечка крв *in vitro*) и диспнеа. Сепак, врската помеѓу забележаните зголемувања на аденозин и клиничките резултати (на пр. морбидитет-морталитет) не е јасно утврдена.

Фармакодинамика

Почеток на дејство

Кај пациенти со стабилна коронарна артериска болест (CAD) третирани со ASA, тикагрелор демонстрира брз почеток на фармаколошко дејство што е докажано со помош на средната инхибиција на тромбоцитната агрегација (IPA) за тикагрелор на 0,5 часа по доза на оптоварување од 180 mg од приближно 41%, со максимален ефект на IPA од 89% 2-4 часа по дозата, којшто се одржува помеѓу 2 до 8 часа. 90% од пациентите имале конечен степен на IPA > 70% 2 часа по дозата.

Исчезнување на дејството

Доколку се планира постапка на CABG, ризикот од крварење со тикагрелор е зголемен во споредба со клопидогрел кога третманот ќе биде прекинат во рок од помалку од 96 часа пред постапката.

Податоци за префрлување

Префрлувањето од третман со доза на клопидогрел од 75 mg на третман со доза на тикагрелор од 90 mg два пати на ден доведува до апсолутно зголемување на IPA од 26,4% и префрлувањето од третман со тикагрелор на третман со клопидогрел доведува до апсолутно намалување на IPA од 24,5%. Пациентите може да се префрлат од третман со клопидогрел на третман со тикагрелор без никаков прекин на антитромбоцитното дејство (погледнете во точка 4.2).

Клиничка ефикасност и безбедност

Клиничките докази за ефикасноста и безбедноста на тикагрелор се добиени од две испитувања од фаза 3:

- Студијата PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes-Инхибиција на тромбоците и исходи кај пациентите], споредба на тикагрелор со клопидогрел, двата дадени во комбинација со ASA и друга стандардна терапија.
- Студијата PEGASUS TIMI-54 [Prevention with TicaGrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients—Превенција со тикагрелор на секундарни тромботични настани кај пациенти со висок ризик од акутен коронарен синдром], споредба на тикагрелор во комбинација со ASA со ASA како монотерапија.

Студија PLATO (Акутни коронарни синдроми)

Во студијата PLATO биле опфатени 18.624 пациенти коишто се презентирале во рок од 24 часа од почетокот на симптомите на нестабилна ангина (UA), миокарден инфаркт без ST елевација (NSTEMI) или миокарден инфаркт со ST елевација (STEMI), и на почетокот биле третирани медицински со перкутана коронарна интервенција (PCI), или со CABG.

Клиничка ефикасност

Како позадина на дневната доза на ASA, дозата на тикагрелор од 90 mg двапати дневно била поефикасна однос на дозата на клопидогрел од 75 mg дневно во спречувањето на композитната



крајна цел што се состоела од КВ смрт, МИ или мозочен удар, со разликата во ефикасноста што се должи на КВ смрт и МИ. Пациентите примиле доза на оптоварување на клопидогрел од 300 mg (дозата од 600 mg била можна доколку имаат PCI) или доза на тикагрелор од 180 mg.

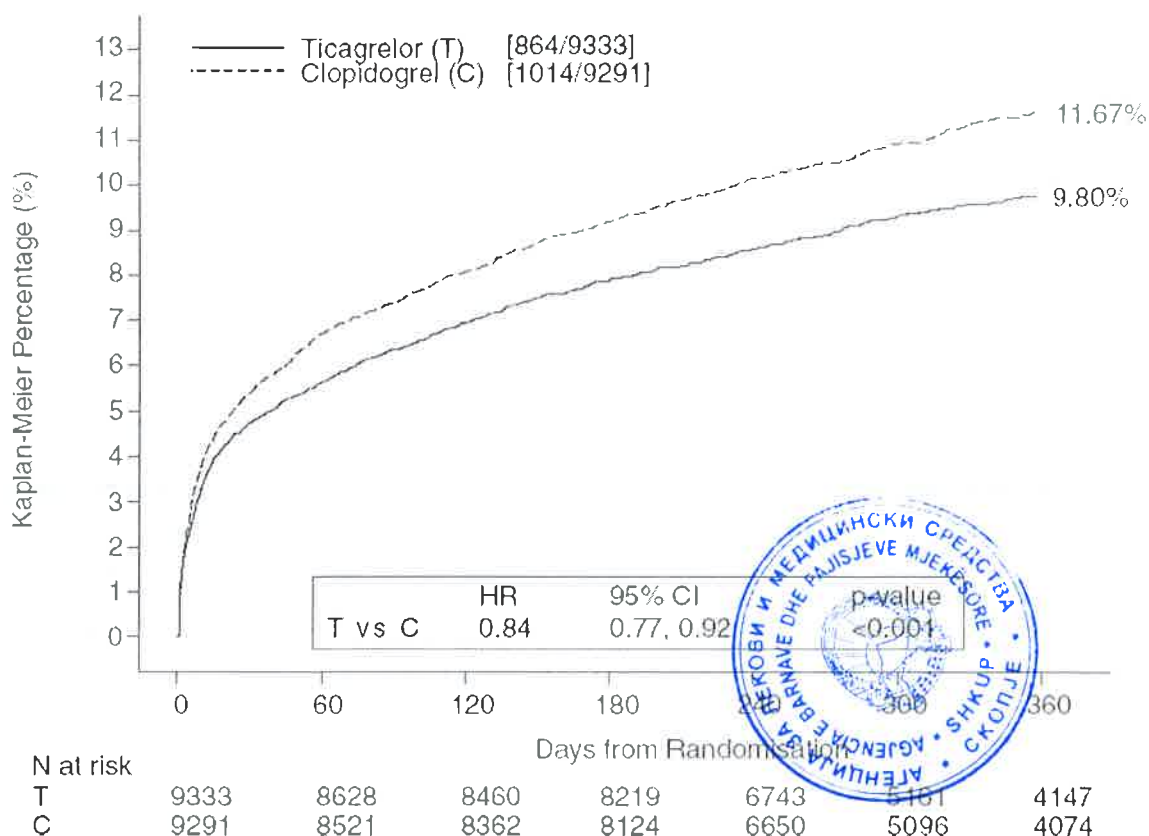
Резултатот се појавил рано во текот на студијата (намалување на апсолутен ризик [ARR] 0,6% и намалување на релативен ризик [RRR] од 12% по 30 дена), со постојан ефект на третманот во текот на целиот 12-месечен период, што довело до ARR од 1,9% годишно со RRR од 16%. Тоа сугерира дека е соодветно да се третираат пациенти со доза на тикагрелор од 90 mg два пати на ден во текот на 12 месеци (погледнете во точка 4.2). Третирањето на 54 пациенти со ACS со тикагрелор наместо клопидогрел ќе спречи 1 атеротромботичен настан; третирањето на 91 пациент ќе спречи 1 КВ смрт (погледнете во Слика 1 и Табела 4).

Ефектот на третманот со тикагрелор во споредба со клопидогрел изгледа конзистентен кај многу подгрупи, вклучувајќи ја и тежината; полот; медицинската историја на дијабетес мелитус, минлив исхемичен напад или нехеморагичен мозочен удар или реваскуларизација; истовремени терапии вклучувајќи хепарини, GpIIb/IIIa инхибитори и инхибитори на протонска пумпа (погледнете во точка 4.5); индекс на конечната дијагноза на настанот (STEMI, NSTEMI или UA); и терапевтски метод наменет за рандомизација (инвазивен или медицински).

Била забележана слаба значајна интеракција на третманот со регионот, каде што стапката на ризик (HR) за примарната крајна цел го фаворизира тикагрелор во остатокот од светот, но го фаворизира клопидогрел во Северна Америка, која претставувала приближно 10% од целокупната испитувана популација (p-вредност на интеракција = 0,045). Истражувачките анализи сугерираат можна поврзаност со дозата на ASA, така што намалената ефикасност на тикагрелор била забележана со зголемувањето на дозите на ASA. Хроничните дневни дози на ASA дадени во комбинација со тикагрелор треба да бидат 75-150 mg (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Слика 1 ја прикажува проценката на ризикот од прва појава на било кој настан од композитната крајна цел на ефикасност.

Слика 1 – Анализа на примарната клиничка композитна крајна цел на КВ смрт, МИ и мозочен удар (PLATO)



Тикагрелор ја намалил појавата на примарната композитна крајна цел во споредба со клопидогрел и кај популацијата UA/NSTEMI и кај популацијата STEMI (Табела 4). Поради тоа, дозата на лекот Атиксарсо од 90 mg два пати на ден заедно со ниски дози на ASA може да се користи кај пациенти со ACS (нестабилна ангина, миокарден инфаркт без ST елевација [NSTEMI] или Миокарден инфаркт со ST елевација [STEMI]); вклучувајќи ги и пациентите со медицински третман и оние кои биле третирани со перкутана коронарна интервенција (PCI) или коронарен артериски бајпас графт (CABG).

Табела 4 - Анализа на примарни и секундарни крајни цели на ефикасноста (PLATO)

	Тикагрелор 90 mg двапати дневно (% на пациенти со настан) N=9333	Клопидогрел 75 mg еднаш дневно (% на пациенти со настан) N=9291	ARR ^a (%/год.)	RRR ^a (%) (95% CI)	p- вредност
КВ смрт, МИ (со исклучок на тивок МИ) или мозочен удар	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Инвазивен третман	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Медицински третман	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 [†]
КВ смрт	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
МИ (со исклучок на тивок МИ) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Мозочен удар	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Смртност поради сите причини, МИ (со исклучок на тивок МИ) или мозочен удар	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
КВ смрт, целокупен МИ, мозочен удар, SRI, RI, TIA или други ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Смртност поради сите причини	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^c
Дефинитивна стентна тромбоза	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^c

^a ARR = намалување на апсолутен ризик; RRR = намалување на релативен ризик = (1-стапка на ризик) x 100%.
Негативното RRR укажува на зголемување на релативниот ризик.

^b Со исклучок на тивок МИ.

^c SRI = сериозна рекурентна исхемија; RI = рекурентна исхемија; TIA = минлив исхемичен напад; ATE = артериски тромботичен настан. Вкупниот МИ вклучува тивок МИ, со датумот на настанот ставен на датумот кога е откриен.

^d Номинална вредност на значајност; сите останати се формално статистички значајни со претходно дефинирано хиерархиско тестирање.

Генетска под-студија во рамки на PLATO

CYP2C19 и ABCB1 генотипизацијата на 10.285 пациенти во студијата PLATO обезбедила асоцијација на генотипските групи со резултатите од студијата PLATO. Поголемата ефикасност на тикагрелор во однос на клопидогрел во намалувањето на главните КВ настан не била значително засегната од генотипот на пациентот CYP2C19 или ABCB1. Слично на целокупната студија PLATO, вкупното PLATO Големо крварење не се разликувало помеѓу тикагрелор и клопидогрел, без оглед на CYP2C19 или ABCB1 генотипот. Не-CABG PLATO Големото крварење било почесто со тикагрелор во споредба со клопидогрел кај пациенти со губење на еден или повеќе функционални аели на CYP2C19, но било слично на клопидогрел кај



пациентите без губење на функционалните алели.

Комбинирана композитна крајна цел на ефикасност и безбедност

Комбинираната композитна крајна цел на ефикасност и безбедност (КВ смрт, МИ, мозочен удар или „целокупно големо“ крварење дефинирано според PLATO) покажува дека користа во однос на ефикасноста на тикагрелор во споредба со клопидогрел не е компензирана со главните настани на крварење (ARR 1,4%, RRR 8% , HR 0,92; $p=0,0257$) во текот на 12 месеци по ACS.

Клиничка безбедност

Под-студија Холтер:

За да ја проучат појавата на вентрикуларни паузи и други аритмични епизоди за време на студијата PLATO, истражувачите спровеле Холтер следење кај подгрупа од скоро 3000 пациенти, од кои приближно 2000 имале снимки и во акутната фаза на нивниот ACS и по еден месец. Примарната променлива од интерес била појавата на вентрикуларни паузи ≥ 3 секунди. Повеќе пациенти имале вентрикуларни паузи со тикагрелор (6,0%) отколку со клопидогрел (3,5%) во акутната фаза, и 2,2% и 1,6%, соодветно, по 1 месец (погледнете во точка 4.4). Зголемувањето на вентрикуларните паузи во акутната фаза на ACS било поизразено кај пациентите третирани со тикагрелор со историја на CHF (9,2% наспроти 5,4% кај пациенти без историја на CHF; за пациенти со клопидогрел, 4,0% кај оние со историја наспроти 3,6% кај оние без историја на CHF). Овој дисбаланс не се појавил на еден месец: 2,0% наспроти 2,1% за пациенти со тикагрелор со и без историја на CHF, соодветно; и 3,8% наспроти 1,4% за клопидогрел. Немало негативни клинички последици поврзани со овој дисбаланс (вклучувајќи поставување на пејсмејкер) кај оваа популација на пациенти.

Студија PEGASUS (Историја на миокарден инфаркт)

Студијата PEGASUS TIMI-54 била една рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана, меѓународна мултицентрична студија со паралелна група со 21.162 пациент и водена од настани, за да се процени превенцијата на атеротромботични настани со тикагрелор даден во 2 дози (или 90 mg два пати на ден или 60 mg два пати на ден) во комбинација со ниски дози на ASA (75-150 mg), во споредба со монотерапија со ASA кај пациенти со историја на МИ и дополнителни ризик фактори за атеротромбоза.

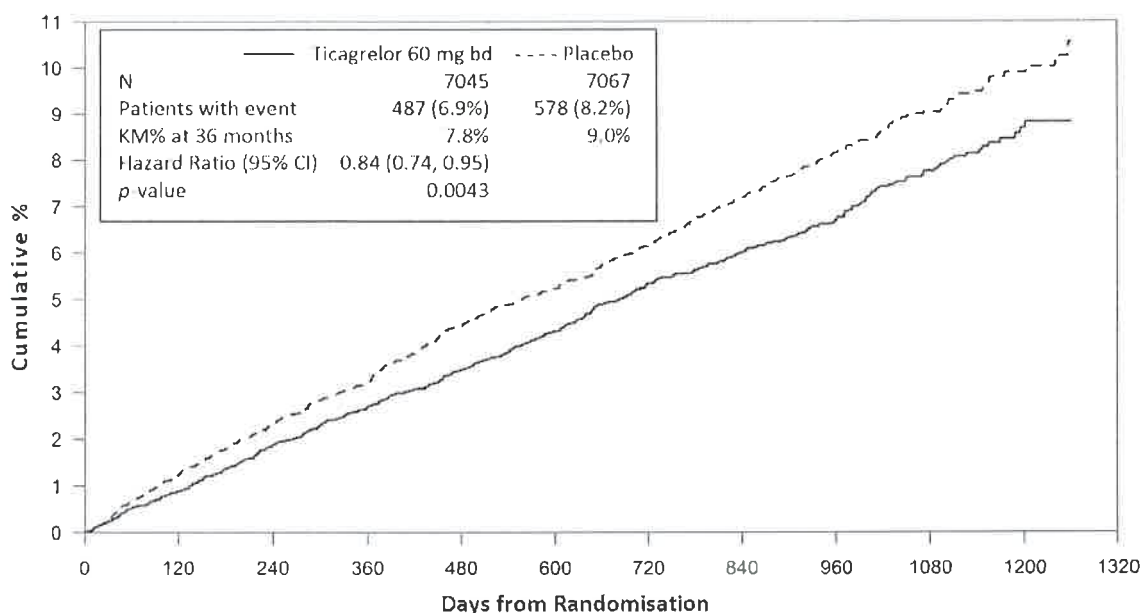
Пациентите биле подобни за учество доколку биле на возраст од 50 години или повеќе, со историја на МИ (1 до 3 години пред рандомизацијата) и имале барем еден од следниве ризик фактори за атеротромбоза: возраст ≥ 65 години, дијабетес мелитус за кој е потребна медикација, втор претходен МИ, докази за CAD на повеќе крвни садови или хронична бубрежна дисфункција што не е во краен стадиум.

Пациентите биле неподобни доколку имало планирана употреба на антагонист на рецепторот P2Y₁₂, дипиридамол, цилостазол или антикоагулантна терапија во текот на периодот на студијата; ако имале нарушување на крварењето или историја на исхемичен мозочен удар или интракранијално крварење, тумор на централниот нервен систем или интракранијална васкуларна абнормалност; ако имале гастроинтестинално крварење во претходните 6 месеци или голема операција во претходните 30 дена.

Клиничка ефикасност

Слика 2 - Анализа на примарната клиничка композитна крајна цел на КВ смрт, МИ и мозочен удар (PEGASUS)





N at risk											
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Табела 5 - Анализа на примарни и секундарни крајни цели на ефикасност (PEGASUS)

	Тикагрелор 60 mg два пати на ден + ASA N = 7045			ASA како монотерапија N = 7067		p - вредност
Карактеристика	Пациенти со настани	KM %	HR (95% CI)	Пациенти со настани	KM %	
Примарна крајна цел						
Композит од КВ Смрт/МИ/Мозочен удар	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (и)
КВ смрт	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
МИ	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Мозочен удар	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Секундарна крајна цел						
КВ смрт	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Смртност поради сите причини	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Стапките на ризик и р-вредностите се пресметуваат одделно за терапијата со тикагрелор наспроти ASA како монотерапија според моделот на пропорционални ризици на Коке со третираната група како единствена експланаторна променлива.

КМ процент пресметан на 36 месеци.

Забелешка: бројот на првите настани за компонентите КВ смрт, МИ и мозочен удар се фактичкиот број на први настани за секоја компонента и не се собираат со бројот на настани во композитната крајна цел

(s) Укажува на статистичка значајност.

CI = Интервал на доверба; KB = Кардиоваскуларни; HR = Стапка на ризик; KM = Каплан-Мајер; МИ = миокарден инфаркт; N = Број на пациенти.

И режимите од 60 mg два пати на ден и 90 mg два пати на ден на тикагрелор во комбинација со ASA биле поефикасни во однос на ASA како монотерапија во спречувањето на атеротромботични настани (композитна крајна цел: КВ смрт, МИ и мозочен удар), со конзистентен ефект на третманот во текот на целиот период на студијата, доведувајќи до 16% RRR и 1,27% ARR за дозата на тикагрелор од 60 mg и 15% RRR и 1,19% ARR за дозата на тикагрелор од 90 mg.

Иако профилите на ефикасност на дозите од 90 mg и 60 mg биле слични, постојат докази дека пониската доза има подобар профил на подносливост и безбедност во однос на ризикот од крварење и диспнеа. Затоа, само лекот Атиксарсо од 60 mg два пати на ден треба да се администрира истовремено со ASA за превенција на атеротромботични настани (КВ смрт, МИ и мозочен удар) кај пациенти со историја на МИ и висок ризик од развој на атеротромботични настани.

Во однос на ASA како монотерапија, дозата на тикагрелор од 60 mg два пати на ден значително ја намалува примарната композитна крајна цел на КВ смрт, МИ и мозочен удар. Секоја од компонентите придонесува во намалувањето на примарната композитна крајна цел (КВ смрт 17% RRR, МИ 16% RRR и мозочен удар 25% RRR).

RRR за композитната крајна цел од 1 до 360 дена (17% RRR) и од 361 ден па натаму (16% RRR) било слична. Постојат ограничени податоци за ефикасноста и безбедноста на тикагрелор по истекот на 3 години на продолжен третман.

Немало докази за корист (нема намалување на примарната композитна крајна цел на КВ смрт, МИ и мозочен удар, но има зголемување на големото крварење) кога дозата на тикагрелор од 60 mg два пати на ден била воведена кај клинички стабилни пациенти по >2 години од МИ, или по повеќе од една година по прекинувањето на претходниот третман со инхибитори на ADP рецепторите (погледнете исто така во точка 4.2).

Клиничка безбедност

Стапката на прекини на третманот со дозата на тикагрелор од 60 mg поради крварење и диспнеа била повисока кај пациенти >75 години (42%) отколку кај помладите пациенти (опсег: 23-31%), со разлика наспроти плацебо што е поголема од 10% (42% наспроти 29%) кај пациентите >75 години.

Педијатриска популација

Во една рандомизирана, двојно слепа студија со паралелна група од фаза III (HESTIA 3), 193 педијатриски пациенти (на возраст од 2 до помалку од 18 години) со српеста анемија биле рандомизирани да примаат плацебо или тикагрелор со дози од 15 mg до 45 mg два пати на ден во зависност од телесната тежина. Тикагрелор довел до средна тромбоцитна инхибиција од 35% пред дозата и 56% на 2 часа по дозата во стабилна состојба. Во споредба со плацебо, немало корист од третманот со тикагрелор врз стапката на вазоконстриктивни кризи. Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од студиите со тикагрелор за сите подгрупи на педијатриската популација при акутни коронарни синдроми (ACS) и историја на миокарден инфаркт (МИ) (погледнете во точка 4.2 за информации за педијатриската употреба).

5.2 Фармакокинетика

Тикагрелор поседува линеарна фармакокинетика и изложеноста на тикагрелор и активниот метаболит (AR-C124910XX) се приближно дозно-пропорционални до доза од 1260 mg.



Апсорпција

Апсорпцијата на тикагрелор е брза со средно t_{max} од приближно 1,5 часа. Формирањето на главниот циркулирачки метаболит AR-C124910XX (кој е исто така активен) од тикагрелор е брзо со средно t_{max} од приближно 2,5 часа. По единечна перорална доза на тикагрелор од 90 mg на гладно кај здрави испитаници, C_{max} изнесува 529 ng/ml и AUC изнесува 3451 ng*h/ml. Соодносот на метаболитот со матичното соединение е 0,28 за C_{max} и 0,42 за AUC. Фармакокинетиката на тикагрелор и AR-C124910XX кај пациенти со историја на МИ била генерално слична на фармакокинетиката кај популацијата со ACS. Врз основа на популационата фармакокинетска анализа на студијата PEGASUS, средната вредност на C_{max} на тикагрелор во стабилна состојба била 391 ng/ml додека за AUC била 3801 ng*h/ml, за дозата на тикагрелор од 60 mg. За дозата на тикагрелор од 90 mg C_{max} во стабилна состојба била 627 ng/ml, додека AUC била 6255 ng*h/ml.

Просечната апсолутна биорасположивост на тикагрелор се проценува на 36%. Консумирањето на оброк со висока содржина на масти резултирал со зголемување на AUC на тикагрелор за 21% и намалување на C_{max} на активниот метаболит за 22%, но немало ефект врз C_{max} на тикагрелор или AUC на активниот метаболит. За овие мали промени се смета дека се од минимално клиничко значење; затоа, тикагрелор може да се дава со или без храна. Тикагрелор како и активниот метаболит се супстрати на P-gp.

Тикагрелор како раздробени таблети измешани во вода, дадени перорално или администрирани преку назогастрична сонда во желудникот, има споредлива биорасположивост со целите таблети во однос на AUC и C_{max} за тикагрелор и активниот метаболит. Почетната изложеност (0,5 и 1 час по дозата) на раздробените таблети тикагрелор измешани во вода била повисока во споредба со целите таблети, со генерално идентичен подоцнежен профил на концентрација (2 до 48 часа).

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на тикагрелор во стабилна состојба изнесува 87,5 l. Тикагрелор и активниот метаболит интензивно се врзуваат за човечките протеини во плазмата (>99,0%).

Биотрансформација

CYP3A4 е главниот ензим којшто е одговорен за метаболизмот на тикагрелор и формирањето на активниот метаболит и нивните интеракции со други супстрати на CYP3A се движат од активирање до инхибиција.

Главниот метаболит на тикагрелор е AR-C124910XX, кој е исто така активен како што е утврдено *co in vitro* врзување за тромбоцитниот P2Y₁₂ ADP-рецептор. Системската изложеност на активниот метаболит е приближно 30-40% од изложеноста на тикагрелор.

Елиминација

Примарниот пат на елиминација на тикагрелор е преку хепаталниот метаболизам. Кога се администрира радиоактивен тикагрелор, средното детектирање на радиоактивната доза изнесува приближно 84% (57,8% во фецесот, 26,5% во урината). Детектирањето на тикагрелор и активниот метаболит во урината било помалку од 1% од дозата. Примарниот пат на елиминација на активниот метаболит е најверојатно преку билијарна секреција. Средното $t_{1/2}$ било приближно 7 часа за тикагрелор и 8,5 часа за активниот метаболит.

Посебни популации

Постари

Поголема изложеност на тикагрелор (приближно 25% и за C_{max} и за AUC) и на активниот метаболит биле забележани кај постарите (≥ 75 години) пациенти со ACS во споредба со помладите пациенти врз основа на популационата фармакокинетска анализа. Овие разлики не се сметаат за клинички значајни (погледнете во точка 4.2).



Педијатриска популација

Достапни се ограничени податоци за деца со српеста анемија (погледнете во точките 4.2 и 5.1).

Во студијата NESTIA 3, на пациенти на возраст од 2 до помалку од 18 години со телесна тежина од ≥ 12 до ≤ 24 kg, од > 24 до ≤ 48 kg и > 48 kg, им бил администриран тикагрелор во форма на педијатриски дисперзивни таблети од 15 mg со дози од 15, 30 и 45 mg соодветно два пати на ден. Врз основа на популационата фармакокинетска анализа, средната AUC се движела од 1095 ng*h/mL до 1458 ng*h/mL, а просечната C_{max} во стабилна состојба се движела од 143 ng/mL до 206 ng/mL.

Пол

Поголема изложеност на тикагрелор и активниот метаболит била забележана кај жените во споредба со мажите. Овие разлики не се сметаат за клинички значајни.

Ренално нарушување

Изложеноста на тикагрелор била за приближно 20% помала, а изложеноста на активниот метаболит била за приближно 17% повисока кај пациентите со тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс <30 ml/min) во споредба со испитаниците со нормална бубрежна функција.

Кај пациентите со бубрежна болест во краен стадиум на хемодијализа, AUC и C_{max} на дозата на тикагрелор од 90 mg администрирана дневно без дијализа биле за 38% и 51% повисоки во споредба со испитаниците со нормална бубрежна функција. Слично зголемување на изложеноста било забележано кога тикагрелор бил администриран непосредно пред дијализата (49% и 61%, соодветно) што покажува дека тикагрелор не подлежи на дијализа. Изложеноста на активниот метаболит се зголемила во помала мера (AUC 13-14% и C_{max} 17-36%). Инхибицијата на ефектот на агрегација на тромбоцитите (IPA) на тикагрелор била независна од дијализата кај пациенти со бубрежна болест во краен стадиум и слична на испитаниците со нормална бубрежна функција (погледнете во точка 4.2).

Хепатално нарушување

C_{max} и AUC за тикагрелор биле за 12% и 23% повисоки кај пациентите со благо хепатално нарушување во споредба со соодветните здрави испитаници, соодветно, меѓутоа, ефектот на IPA на тикагрелор бил сличен кај обете групи. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо хепатално нарушување. Тикагрелор не бил проучуван кај пациенти со тешко хепатално нарушување и нема фармакокинетски информации за пациенти со умерено хепатално нарушување. Кај пациентите коишто имале умерено или сериозно покачување на вредностите на еден или повеќе тестови за функцијата на црниот дроб на почетокот, концентрациите на тикагрелор во плазмата биле во просек слични или малку повисоки во споредба со оние што немале почетни покачувања. Не се препорачува прилагодување на дозата кај пациенти со умерено хепатално нарушување (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Расна припадност

Пациентите со азиско потекло имаат 39% поголема средна биорасположивост во споредба со пациентите од белата раса. Кај пациентите што се самоидентификувале како црна раса била забележана 18% помала биорасположивост на тикагрелор во споредба со пациентите од белата раса, во клиничките фармаколошки студии, изложеноста (C_{min} и AUC) на тикагрелор кај јапонските испитаници била за приближно 40% (20% по прилагодувањето на телесната тежина) повисока во споредба со изложеноста кај белата раса. Изложеноста кај пациентите што се самоидентификувале како Шпанци или со потекло од Латинска Америка била слична со изложеноста кај белата раса.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Претклиничките податоци за тикагрелор и неговиот главен метаболит не покажуваат неприфатлив ризик од несакани дејства кај луѓето врз основа на конвенционалните студии за



безбедносна фармакологија, токсичност на единечна и повторена доза и генотоксичен потенцијал.

Гастроинтестинална иритација била забележана кај неколку животински видови при клинички релевантни нивоа на изложеност (погледнете во точка 4.8).

Кај женките стаорци, тикагрелор при високи дози покажал зголемена инциденца на тумори на матката (аденокарциноми) и зголемена инциденца на хепатални аденоми. Механизмот на појавата на тумори на матката е веројатно хормонален дисбаланс што може да доведе до тумори кај стаорците. Механизмот за хепаталните аденоми веројатно се должи на индукција на ензими во црниот дроб што е специфична за глодарите. Поради тоа, за наодите за канцерогеност се смета дека постои мала веројатност да бидат релевантни за луѓето.

Кај стаорци, забележани се мали развојни аномалии при токсична доза за мајката (безбедносна маргина од 5,1). Кај зајациите, мало доцнење во хепаталната зрелост и скелетниот развој било забележано кај фетуси од женки при високи дози без да се манифестира токсичност кај мајката (безбедносна маргина од 4,5).

Во студиите кај стаорци и зајаци била забележана репродуктивна токсичност, со малку намалено зголемување на телесната тежина на мајката и намалена неонатална вијабилност и тежина при раѓање, со задоцнет раст. Тикагрелор предизвикал неправилни циклуси (најчесто продолжени циклуси) кај женките стаорци, но не влијаел на целокупната плодност кај мажјаците и женките стаорци. Фармакокинетските студии извршени со радиоактивен тикагрелор покажале дека матичното соединение и неговите метаболити се излучуваат во млекото на стаорци (погледнете во точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

микрокристална целулоза (E460)
калциум хидроген фосфат дихидрат (E341)
хипромелоза 2910 (E464)
кроскармелоза натриум (E468)
магнезиум стеарат (E470b)

Филм-обвивка на таблетата

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)
пропилен гликол (E1520)
жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни посебни услови на чување.



6.5 Пакување

Атиксарсо 90 mg филм-обложени таблети:

Блистер (PVC/PVDC//Alu): 56 филм-обложени таблети, во кутија

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

За пациентите кои не можат да ги голтнат таблетите цели, таблетите може да се раздробат до ситен прав и да се измешаат во половина чаша вода и веднаш да се испијат. Чашата треба да се исплакне со уште половина чаша вода и треба да се испие содржината. Смесата може да се администрира и преку назогастрична сонда (CH8 или поголема). Важно е да се исплакне назогастричната цевка два (2) пати со 50 ml вода по администрацијата на мешавината.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2586/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

13.07.2023

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември, 2023 година

