ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телмира 60 mg филмирани таблетки
Телмира 90 mg филмирани таблетки

Telmira 60 mg film-coated tablets
Telmira 90 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20240037/38
Разрешение №
BG/MA/MP - 66319-20 15-08-2024
Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Телмира 60 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg тикагрелор (*ticagrelor*).

Телмира 90 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg тикагрелор (*ticagrelor*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Телмира 60 mg филмирани таблетки
Розови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с означение "60" от едната страна и гладки от другата страна.

Телмира 90 mg филмирани таблетки
Жълти, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с означение "90" от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Телмира, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (ASA), е показан за предпазване от атеротромботични инциденти при възрастни пациенти с:
- остър коронарен синдром (ОКС) или
- анамнеза за миокарден инфаркт (МИ) и висок риск от развитие на атеротромботично събитие (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентите, приемащи Телмира, трябва също да приемат дневна ниска поддържаща доза от 75-150 mg ASA, освен ако това е изрично противопоказано.

Остри коронарни синдроми
Лечението с Телмира трябва да започне с еднократна натоварваща доза от 180 mg (две таблетки от 90 mg), след което се продължава с доза 90 mg два пъти дневно. Препоръчва се лечението с Телмира 90 mg два пъти дневно да продължи 12 месеца при пациенти с ОКС, освен ако няма клинични показания за прекъсване на приема (вж. точка 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Може да се обмисли преустановяване на ASA след 3 месеца при пациенти с ОКС, които са претърпяли перкутанна коронарна интервенция (PCI) и имат повишен риск от кървене. В този случай приемът на тикагрелор, като единична антиагрегантна терапия, трябва да продължи 9 месеца (вж. точка 4.4).

Анамнеза за миокарден инфаркт
Телмира 60 mg два пъти дневно е препоръчителната доза, когато е необходимо удължено лечение за пациенти с анамнеза за МИ от поне една година и висок риск от атеротромботично събитие (вж. точка 5.1). Лечението може да бъде започнато без прекъсване, като продължаваща терапия след началното лечение от една година с Телмира 90 mg или терапия с друг аденозин дифосфат (АДФ) рецепторен инхибитор, при пациенти с ОКС и висок риск от атеротромботично събитие. Лечението може да бъде започнато също и до 2 години след МИ или до една година след спиране на предшестващото лечение с АДФ-рецепторен инхибитор. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на удължено лечение с тикагрелор над 3 години.

Ако е необходимо смяна на терапията, първата доза от Телмира трябва да бъде приложена 24 часа след последната доза на другото антитромбоцитно лекарство.

Пропусната доза
Също така трябва да се избягва пропускането на таблетката. Пациент, който е пропуснал да приеме дозата си Телмира, трябва да приеме само една таблетка (следващата си доза) в часа, в който обичайно я приема.

Специални популации

Старческа възраст
При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречна недостатъчност
При пациенти с бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане
Тикагрелор не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и поради това, употребата му от тези пациенти е противопоказана (вж. точка 4.3). Има само ограничена информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Коригиране на дозата не се препоръчва, но тикагрелор трябва да се използва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2). При пациенти с леко чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на тикагрелор при деца на възраст под 18 години не е установена. Няма съответна употреба на тикагрелор при деца със сърповидноклетъчна болест (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение
За перорално приложение.
Телмира може да се приема със или без храна.
При пациенти, които не могат да преглъщат цяла (цели) таблетка(и), таблетките могат да бъдат стрити на фин прах, да се смесят с половин чаша вода и да се изпият веднага. Чашата трябва да се изплакне с още половин чаша вода и съдържанието да се изпие. Сместа може да се прилага и чрез назо-гастрална сонда (CH8 или по-голяма). Важно е назо-гастралната сонда да се промие с вода след приложението на сместа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.8).

- Активно патологично кървене.
- Анамнеза за интракраниална хеморагия (вж. точка 4.8).
- Тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).
- Съвместното приложение на тикагрелор с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир), тъй като може да доведе до значително повишение на експозицията на тикагрелор (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кървене

Приложението на тикагрелор при пациенти с известен повишен риск от кървене трябва да се прецени спрямо ползата по отношение на предпазването от атеротромботични инциденти (вж. точки 4.8 и 5.1). Ако е клинично показан, тикагрелор трябва да се прилага с повишено внимание при следните групи пациенти:

- Пациенти със склонност към кървене (напр. поради скорошна травма, скорошна операция, нарушения в кръвосъсирването, активен или скорошен стомашно-чревен кръвоизлив) или тези, които са с повишен риск от травма. Приложението на тикагрелор е противопоказано при пациенти с активно патологично кървене, при такива с анамнеза за интракраниална хеморагия и при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).
- Пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от кървене (напр. нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), перорални антикоагуланти и/или фибринолитици) в рамките на 24 часа от приема на тикагрелор.

В две рандомизирани контролирани проучвания (TICO и TWILIGHT) при пациенти с ОКС, които са преминали PCI процедура с медикамент-излъчващ стент се вижда, че прекъсването на ASA след 3 месеца двойна антиагрегантна терапия с тикагрелор и ASA (dual antiplatelet therapy with ticagrelor and ASA, DAPT), и продължаване с тикагрелор, като единична антиагрегантна терапия (single antiplatelet therapy, SAPT) за 9 и 12 месеца, респективно води до намаляване на риска от кървене и не е наблюдавано повишаване на риска от сериозни нежелани сърдечносъдови събития (MACE) в сравнение с продължаване на DAPT. Решението за преустановяване на ASA след 3 месеца и продължение с тикагрелор, като единична антиагрегантна терапия за 9 месеца при пациенти с повишен риск от кървене, трябва да се основава на клинична преценка, като се има предвид рискът от кървене спрямо риска от тромботични събития (вж. точка 4.2).

Трансфузията на тромбоцитна маса не обръща антитромбоцитния ефект на тикагрелор при здрави доброволци и е малко вероятно да има клинична полза при пациенти с кървене. Понеже едновременното приложение на тикагрелор с дезмопресин не скъсява времето на кървене, вероятно дезмопресин няма да бъде ефикасен за овладяване на кръвоизлив (вж. точка 4.5).

Антифибринолитичното лечение (аминокапронова или транексамова киселина) и/или терапията с рекомбинантен фактор VIIa могат да ускорят кръвосъсирването. Приемът на тикагрелор може да се възобнови, след като причината за кървенето е открита и то е овладяно.

Операции

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират лекарите и стоматолозите си, че приемат тикагрелор, преди да им бъде назначена някаква хирургична интервенция и преди да започнат да приемат нов лекарствен продукт.

При пациенти от проучването PLATO с направен коронарно-артериален байпас (CABG), при тикагрелор се наблюдава повече кървене отколкото при клопидогрел, когато е спрян 1 ден преди операция, но сходна честота на значително кървене, в сравнение с клопидогрел, ако спирането на лечението 2 или повече дни преди операция (вж. точка 4.8). Ако пациентът подлежи на планова операция и антитромбоцитният ефект е нежелан, тикагрелор трябва да се спре 5 дни преди хирургичната интервенция (вж. точка 5.1).

Пациенти с предшестващ исхемичен инсулт

Пациентите с ОКС с предшестващ исхемичен инсулт могат да бъдат лекувани с тикагрелор в продължение най-много до 12 месеца (проучване PLATO).

В PEGASUS пациенти с анамнеза за МИ с предшестващ исхемичен инсулт не са включени. Поради това, при липса на данни, лечение повече от една година не се препоръчва при тези пациенти.

Чернодробно увреждане
Употребата на тикагрелор е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3). Има ограничен опит с тикагрелор при пациенти с умерено чернодробно увреждане, поради това при тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Рискови за развитие на брадикардия пациенти
Холтер ЕКГ мониториране показва повишена честота, предимно на асимптомни вентрикуларни паузи, по време на лечение с тикагрелор в сравнение с клопидогрел. Пациентите с повишен риск от развитие на брадикардия (напр. пациенти със синдром на болния синусов възел без пейсмейкър, AV-блок II или III степен, или такива със свързани с брадикардия синкопи) са изключени от основните проучвания за оценка на безопасността и ефикасността на тикагрелор. Следователно, поради ограничения клиничен опит, тикагрелор трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Освен това, тикагрелор трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия. В проучването PLATO, обаче, не се наблюдават доказателства за клинично значими нежелани реакции след едновременно приложение с един или повече лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия (напр. 96% бета-блокери, 33% блокери на калциевите канали дилтиазем и верапамил, и 4% дигоксин) (вж. раздел 4.5).

По време на холтеровото подпроучване в PLATO, повече пациенти са имали вентрикуларни паузи >3 секунди с тикагрелор, отколкото с клопидогрел, по време на острата фаза на техния ОКС. Увеличаването на установените с холтер вентрикуларни паузи с тикагрелор е било по-високо при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН), отколкото в цялостната изследвана популация по време на острата фаза на ОКС, но не и първия месец на лечението с тикагрелор или в сравнение с клопидогрел. В тази популация пациенти не е имало никакви странични клинични последствия, свързани с този дисбаланс (включително синкоп или поставяне на пейсмейкър) (вж. точка 5.1).

В постмаркетинговия период при пациенти, приемащи тикагрелор, се съобщава за събития на брадиаритмия и AV-блок (вж. точка 4.8), предимно при пациенти с ОКС, при които сърдечната исхемия и съпътстващо прилаганите лекарства, които намаляват сърдечната честота или засягат сърдечната проводимост се явяват потенциални смущаващи фактори. Клиничното състояние на пациента и съпътстващо прилаганите лекарства трябва да бъдат разглеждани като потенциални причини за тези състояния, преди да се коригира лечението.

Диспнея
Диспнея се съобщава при пациентите, лекувани с тикагрелор. Диспнеята обикновено е лека до умерена по интензитет и често отзвучава без необходимост от прекъсване на лечението. При пациентите с астма/хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) може да има повишен абсолютен риск от възникване на диспнея с тикагрелор. Тикагрелор трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма и/или ХОББ. Механизмът все още не е изяснен. Ако пациентът съобщи за нововъзникнала, продължителна или влошена диспнея, това трябва да се изследва цялостно и ако не се толерира, лечението с тикагрелор трябва да бъде спряно. За допълнителна информация вижте раздел 4.8.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Централна сънна апнея
В постмаркетинговия период при пациенти, приемащи тикагрелор, се съобщава за централна сънна апнея, включително дишане на Cheyne-Stokes. При съмнение за централна сънна апнея, трябва да се обмисли допълнителна клинична оценка.

Повишаване на креатинина
Нивата на креатинин могат да се повишат по време на лечение с тикагрелор. Механизмът все още не е изяснен. Бъбречната функция трябва да се проверява съгласно стандартната медицинска практика. При пациенти с ОКС се препоръчва също така да се провери бъбречната функция един месец след започване на лечението с тикагрелор, като се обръща особено внимание на пациенти ≥75 години, пациенти с умерено/тежка бъбречна недостатъчност и такива, които получават съпътстваща терапия с ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ).

Увеличаване на пикочната киселина
Хиперурикемия може да възникне по време на лечение с тикагрелор (вж. точка 4.8). Трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за хиперурикемия или подагрозен артрит. Като предпазна мярка не се насърчава употребата на тикагрелор при пациенти с умерена нефропатия.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)
Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) се съобщава много рядко при употреба на тикагрелор. Характеризира се с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, свързана с неврологични находки, бъбречна дисфункция или висока температура. ТТП е потенциално летално състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Повлияване на тестовете за тромбоцитна функция при диагностициране на хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ)
При теста за хепарин-индуцирана активация на тромбоцитите (ХИТА), използван за диагностициране на ХИТ, антитромбоцитен фактор 4/хепарин антителата в серума на пациента активират тромбоцитите на здрави донори в присъствието на хепарин.
Фалшиво отрицателни резултати за ХИТ при тест за тромбоцитна функция (което включва, но може да не се ограничава до тест за ХИТА) се съобщава при пациенти, приемащи тикагрелор. Това е свързано с инхибиране на $P2Y_{12}$-рецептора върху тромбоцитите на здравите донори от тикагрелор в серума/плазмата на пациента при теста. Информацията за съпътстващата терапия с тикагрелор се изисква, когато се разчитат тестовете за тромбоцитната функция при диагностицираните на ХИТ.
При пациенти, които са развили ХИТ, съотношението полза/риск от продължаване на лечението с тикагрелор трябва да се оцени, като се вземат предвид и протромботичния статус на ХИТ и повишения риск от кървене при съпътстваща терапия с антикоагуланти и тикагрелор.

Други
На база на наблюдавана в PLATO връзката между поддържащата доза ASA и относителната ефикасност на тикагрелор в сравнение с клопидогрел, не се препоръчва едновременното приложение на тикагрелор и висока поддържаща доза ASA (>300 mg) (вж. точка 5.1).

Ранно преустановяване
Ранното преустановяване, на която и да е антиагрегантна терапия, включително и с Телмира, може да доведе до повишаване на риск от сърдечно-съдова (СС) смърт, МИ или инсулт вследствие на подлежащото заболяване на пациента. Следователно, трябва да се избягва преждевременното спиране на терапията.

Натрий
Телмира съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Тикагрелор е преди всичко субстрат на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP3A4. Тикагрелор е също субстрат на P-гликопротеина (P-gp) и слаб инхибитор на P-gp и може да повиши експозицията на субстрати на P-gp.

Ефекти на лекарствени и други продукти върху тикагрелор

Инхибитори на CYP3A4

- *Мощни инхибитори на CYP3A4* – едновременното приложение на кетоконазол с тикагрелор води до повишаване на C_{max} и AUC на тикагрелор, съответно 2.4 пъти и 7.3 пъти. C_{max} и AUC на активния метаболит са понижават, съответно с 89% и 56%. Очаква се и други мощни инхибитори на CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) да имат сходни ефекти, и поради тази причина, съпътстващото приложение на мощни инхибитори CYP3A4 с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3).
- *Умерени инхибитори на CYP3A4* – едновременното приложение на дилтиазем с тикагрелор повишава C_{max} на тикагрелор с 69%, а AUC - до 2.7 пъти и понижава C_{max} на активния метаболит с 38%, докато AUC остава непроменена. Тикагрелор не оказва влияние върху плазмената концентрация на дилтиазем. Очаква се другите умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. ампренавир, апрепитант, еритромицин и флуконазол) да имат сходен ефект и също да могат се прилагат едновременно с тикагрелор.
- Наблюдавана е 2 пъти увеличена експозицията на тикагрелор след консумация на големи количества сок от грейпфрут дневно (3x200 ml). Тази степен на повишена експозиция не се очаква да бъде клинично значима за повечето пациенти.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на рифампицин с тикагрелор води до понижаване на C_{max} и AUC на тикагрелор съответно със 73% и 86%. C_{max} на активния метаболит не се променя, а AUC се понижава съответно с 46%. Очаква се другите индуктори на CYP3A (например фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) също да понижат експозицията на тикагрелор. Едновременното приложение на тикагрелор с мощни индуктори на CYP3A може да понижи експозицията и ефикасността на тикагрелор, и поради тази причина не се насърчава тяхното съпътстващо приложение с тикагрелор.

Циклоспорин (инхибитор на P-gp и CYP3A)

Едновременното приложение на циклоспорин (600 mg) с тикагрелор води до повишаване на C_{max} и AUC на тикагрелор съответно 2.3 пъти и 2.8 пъти. При наличието на циклоспорин, AUC на активния метаболит се повишава с 32%, а C_{max} се понижава с 15%.

Няма налични данни за едновременната употреба на тикагрелор с други активни вещества, които също са мощни инхибитори на P-gp и умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. верапамил, хинидин), които също могат да повишат експозицията на тикагрелор. Ако комбинацията не може да бъде избегната, тяхното едновременно приложение трябва да се извършва с повишено внимание.

Други

Клиничните проучвания за фармакологични взаимодействие показват, че едновременното приложение на тикагрелор с хепарин, еноксапарин и ASA или дезмопресин не оказват въздействие върху фармакокинетиката на тикагрелор, или активния му метаболит, или върху АДФ-индуцирана тромбоцирна агрегация, в сравение с тикагрелор, приложен самостоятелно. Ако е клинично показано, лекарствени продукти, които изменят хемостазата, трябва да се използват с повишено внимание в комбинация с тикагрелор.

Наблюдавана е забавена и понижена експозиция на перорални инхибитори на $P2Y_{12}$, включително тикагрелор и неговия активен метаболит при пациенти с ОКС лекувани с морфин (35% понижаване на експозицията на тикагрелор). Това взаимодействие може да е свързано с намален

стомашно-чревен мотилитет и да се отнася за други опиоиди. Клиничното значение е неизвестно, но данните показват потенциал за намалена ефикасност на тикагрелор при пациенти с едновременно приложение на тикагрелор и морфин. При пациенти с ОКС, при които морфинът не може да бъде спрян и бързото инхибиране на $P2Y_{12}$ е от съществено значение, може да се обмисли употребата на парентерален инхибитор на $P2Y_{12}$.

Ефекти на тикагрелор върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4

- *Симвастатин* – едновременното приложение на тикагрелор със симвастатин води до повишаване на C_{max} и AUC на симвастатин съответно с 81% и 56%, както и на повишаване на C_{max} и AUC на симвастатиновата киселина с 64% и 52%, като в отделни случаи се достига 2- до 3-кратно повишаване. Едновременното приложение на тикагрелор и симвастатин в доза, надвишаваща 40 mg дневно, може да доведе до нежелани реакции на симвастатин и трябва да се прецени спрямо потенциалните ползи. Симвастатин не оказва влияние върху плазмените концентрация на тикагрелор. Тикагрелор може да окаже сходен ефект върху ловастатин. Не се препоръчва едновременната употреба на тикагрелор със симвастатин или ловастатин в дози, надвишаващи 40 mg.
- *Аторвастатин* – едновременното приложение на аторвастатин и тикагрелор води до повишаване на C_{max} и AUC на аторвастатиновата киселина съответно с 23% с 36%. Сходно повишаване на AUC и C_{max} е наблюдавано при всички метаболити на аторвастатиновата киселина. Тези повишени стойности не се считат за клинично значими.
- Не може да се изключи подобен ефект и върху други статини, метаболизирани от CYP3A4. Пациентите в проучването PLATO, които са получавали тикагрелор, са приемали различни статини, без съображение по отнишение на безопасността на статина при 93% от кохортата на PLATO, която е приемала тези лекарствени продукти.

Тикагрелор е лек инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на тикагрелор със субстрати на CYP3A4, с тесен терапевтичен индекс, (напр. цизаприд или ергоалкалоиди) не се препоръчва, тъй като тикагрелор може да повиши експозицията на тези лекарствени продукти.

P-gp субстрати (включително дигоксин, циклоспорин)

Едновременното приложение с тикагрелор води до повишаване на C_{max} и AUC на дигоксин съответно със 75% и 28%. Средните най-ниски нива на дигоксин се повишават с около 30% при едновременно приложение с тикагрелор, като в някои отделни случаи се отчита максимум двукратни повишавания. В присъствието на дигоксин, C_{max} и AUC на тикагрелор и активния му метаболит не се повлияват. Следователно, при едновременно приложение на тикагрелор с P-gp-зависими лекарствени продукти с малък терапевтичен индекс като дигоксин, се препоръчва подходящ клиничен и/или лабораторен контрол.

Тикагрелор не оказва влияние върху концентрацията на циклоспорин в кръвта. Ефектът на тикагрелор върху други субстрати на P-gp не е проучван.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C9

Едновременното приложение на тикагрелор с толбутамид не води до промяна в плазмените концентрации, на който и да е от двата продукта, което предполага, че тикагрелор не е инхибитор на CYP2C9 и е малко вероятно да повлиява медиирания от CYP2C9 метаболизъм на лекарствени продукти като варфарин и толбутамид.

Розувастатин

Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на CPK и рабдомиолиза.

Перорални контрацептиви

Едновременното приложение на тикагрелор с левоноргестрел и етинил естрадиол води до повишаване на експозицията към етинил естрадиол с приблизително 20%, но не повлиява фармакокинетиката на левоноргестрел. При едновременно приложение на левоноргестрел и етинилестрадиол с тикагрелор не се очаква клинично значим ефект върху ефикасността на пероралния контрацептив.

Лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия
Поради наблюдения на предимно асимптомни вентрикуларни паузи и брадикардия, се изисква повишено внимание, когато тикагрелор се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия (вж. точка 4.4). В проучването PLATO, обаче не се наблюдават доказателства за клинично значими нежелани реакции след едновременно приложение с един или повече лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия (напр. 96% бета-блокери, 33% блокери на калциевите канали дилтиазем и верапамил, и 4% дигоксин).

Друга съпътстваща терапия
В клинични проучвания тикагрелор е прилаган едновременно с ASA, инхибитори на протонната помпа, статини, бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин II рецепторни блокери, необходими за лечение на съпътстващи заболявания за дълъг период, а също и хепарин, нискомолекулен хепарин и интравенозни инхибитори на GpIIb/IIIa за кратък период от време (вж. точка 5.1). Не са налични данни за наблюдавани клинично значими нежелани взаимодействия при употреба на тези лекарствени продукти.

Едновременното приложение на тикагрелор с хепарин, еноксапарин или дезмопресин няма ефект върху активираното парциално тромбопластиново време (aPTT), активираното време за съсирването (ACT) или изследванията на фактор Ха. Все пак, поради потенциалните фармакодинамични взаимодействия, едновременното приложение на тикагрелор с лекарствени продукти, за които е известно, че променят хемостазата, трябва да се извършва с повишено внимание.

Поради съобщенията за абнормно кожно кървене със SSRIs (напр. пароксетин, сертралин и циталопрам), препоръчва се повишено внимание, когато SSRI се прилага с тикагрелор, тъй като това може да повиши риска от кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, за да избегнат забременяване по време на лечение с тикагрелор.

Бременност
Няма или има ограничено количество данни за употребата на тикагрелор при бременни жени.
Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).
Тикагрелор не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене
Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на тикагрелор и активния му метаболит в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск при новородени/кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови/да не се прилага терапия с тикагрелор, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет
Тикагрелор не оказва влияние върху мъжкия и женския фертилитет при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Тикагрелор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. По време на лечението с тикагрелор се съобщава за замаяност и объркване. Следователно, пациенти, които получат тези симптоми, трябва да са предпазливи докато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Профилът на безопасност на тикагрелор е оценяван в две големи клинични изпитвания фаза 3 по отношение на изхода (PLATO и PEGASUS), включващи повече от 39 000 пациенти (вж. точка 5.1).

В PLATO, при пациенти на тикагрелор има по-висока честота на преустановяване на терапията поради нежелани събития, в сравнение с клопидогрел (7,4% срещу 5,4%). В PEGASUS пациентите, лекувани с тикагрелор, имат по-висока честота на преустановяване на терапията поради нежелани събития, в сравнение с групата на терапия само с ASA (16,1% за тикагрелор 60 mg с ASA спрямо 8,5% за терапия само с ASA). Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с тикагрелор, са кървене и диспнея (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции
Представените по-долу нежелани реакции са идентифицирани в проучванията или са съобщени при постмаркетингов опит с тикагрелор (Таблица 1).

Нежеланите реакции са изброени по системо-органни класове (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки СОК нежеланите лекарствени реакции са изброени по честота. Категориите на честотата се определят съгласно следните конвенции: Много чести ≥ 1/10; Чести ≥ 1/100 до < 1/10; Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100; Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000; Много редки < 1/10 000; С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 – Нежелани реакции по честота и системо-органен клас (СОК)

СОК	**Много чести**	**Чести**	**Нечести**	**С неизвестна честота**
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Кървене от тумор[а]	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Кървене, свързано с нарушения на кръвта[б]			Тромботична тромбоцитопенична пурпура[в]
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, включително ангиодем[в]	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперурикемия[г]	Подагра/Подагрозен артрит		
Психични нарушения			Объркаост	
Нарушения на нервната система		Замаяност, Синкоп, Главоболие	Вътречерепен кръвоизлив[м]	

Нарушения на очите			Кръвоизлив в окото[д]	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Кръвоизлив в ухото	
Сърдечни нарушения				Брадиаритмия, AV-блок[в]
Съдови нарушения		Хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Кървене от респираторната система[е]		
Стомашно-чревни нарушения		Стомашно-чревен кръвоизлив[ж], Диария, Гадене, Диспепсия, Запек	Ретроперитонеален кръвоизлив	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Подкожно или дермално кървене[з], обрив, сърбеж		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулно кървене[и]	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Кървене от пикочните пътища[й]		
Нарушения на възпроизводителната система			Кървене от репродуктивната система[к]	
Изследвания		Повишен креатинин в кръвта[г]		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Кръвоизлив след процедура, травматично кървене[л]		

[а] напр. кървене от рак на пикочния мехур, рак на стомаха, рак на дебелото черво
[б] напр. повишена тенденция към насиняване, спонтанен хематом, хеморагична диатеза
[в] Идентифицирана в постмаркетингов опит
[г] Честотите са получени от лабораторни наблюдения (повишена пикочната киселина >горната граница на нормата спрямо изходното ниво под или в референтните граници. Повишен креатинин >50% спрямо изходното ниво.), а не е приблизителна честота на съобщаване на нежелани събития.
[д] напр. конюнктивално, ретинално, вътреочно кървене
[е] напр. епистаксис, хемоптиза
[ж] напр. кървене от венците, кръвоизлив от ректума, кръвоизлив от стомашна язва
[з] напр. екхимоза, кожен кръвоизлив, петехии
[и] напр. хемартроза, мускулен кръвоизлив

[й] напр. хематурия, хеморагичен цистит
[к] напр. вагинален кръвоизлив, хематоспермия, постменопаузален кръвоизлив
[л] напр. контузия, травматичен хематом, травматичен кръвоизлив
[м]т.е. спонтанно, свързано с интервенция или травматична интракраниална хеморагия

Описание на избрани нежелани реакции

Кървене
Находки с кървене в PLATO
Цялостните резултати за честотата на кървене в проучването PLATO са показани в Таблица 2.

Таблица 2 – Анализ на общите събития с кървене, изчисления по Kaplan-Meier на 12-ти месец (PLATO)

	Тикагрелор 90 mg два пъти дневно N=9 235	**Клопидогрел N=9 186**	***p*-стойност***
Общо значителни от PLATO	11.6	11.2	0.4336
Фатални/животозастрашаващи от PLATO	5.8	5.8	0.6988
Значими от PLATO, несвързани с CABG	4.5	3.8	0.0264
Значими от PLATO, несвързани с интервенции	3.1	2.3	0.0058
Комбинирани общо Значителни + незначителни от PLATO	16.1	14.6	0.0084
Несвързани с интервенции значителни + незначителни от PLATO	5.9	4.3	<0.0001
Значителни по TIMI	7.9	7.7	0.5669
Значителни + незначителни по TIMI	11.4	10.9	0.3272

Дефиниции на категориите кървене:
Значително фатално/животозастрашаващо кървене: Клинично проявено с понижение на хемоглобина с >50 g/L или с преливане на ≥4 сака еритроцитна маса; или фатално; или интракраниално; или интраперикардно със сърдечна тампонада; или с хиповолемичен шок; или тежка хипотония, изискваща пресори; или хирургична интервенция.
Значително друго: Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с 30-50 g/L или преливане на 2-3 сака еритроцитна маса; или значително инвалидизиращо.
Незнаничелно кървене: Изисква медицинска намеса за спиране или лечение на кървене.
Значителни кървене по TIMI: Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с >50 g/L или с интракраниална хеморагия.
Незначително кървене по TIMI: Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с 30-50 g/L.
**p*-стойност, изчислена от модела на пропорционалните рискове на Cox, като групата на лечение е единствената експланаторна променлива.

Тикагрелор и клопидогрел не се различават по отношение на честотите на значително фатално/животозастрашаващо кървене в PLATO, значително кървене в PLATO, масивно кървене по TIMI или слабо кървене по TIMI (Таблица 2). Обаче, появата на комбинирано значително + незначително кървене в PLATO е повече с тикагрелор, в сравнение с клоподогрел. Малко пациенти в PLATO имат фатални кръвоизливи: 20 (0,2%) за тикагрелор и 23 (0,3%) за клопидогрел (вж. точка 4.4).

Възраст, пол, телесно тегло, раса, географски район, съпътстващи заболявания, съпътстваща терапия и анамнеза, включително предходен инсулт или транзиторна исхемична атака, не са предиктори както за общото, така и за несвързаното с интервенции значително кървене по PLATO. По тази причина, не е идентифицирана конкретна рискова група, за който и да е подтип кървене.

Свързано с CABG кървене:

В PLATO, 42% от 1 584-те пациенти (12% от кохортата), с направен коронарно-артериален байпас (CABG), са получили PLATO значително фатално/животозастрашаващо кървене без разлика между терапевтичните групите. Фатално кървене, свързано с CABG, се появява при 6 пациенти във всяка група на лечение (вж. точка 4.4).

Несвързано с CABG кървене и несвързано с интервенции кървене:
Няма разлика между тикагрелор и клопидогрел по отношение на несвързаните с CABG тежки/ животозастрашаващи кръвоизливи по дефиниция на проучването PLATO, но значителните общо, значителни по TIMI и значителни + незначителни по TIMI кръвоизливи, по дефиниция на проучването PLATO, са по-чести при тикагрелор. Също така, ако се изключат всички свързани с интервенции кръвоизливи, повечето кръвоизливи се наблюдават при тикагрелор, отколкото при клопидогрел (Таблица 2). Прекратяването на лечението поради несвързано с интервенции кръвоизливи е по-често с тикагрелор (2,9%), отколкото с клопидогрел (1,2%; $p<0.001$).

Интракраниално кървене:
Интракраниалите кръвоизливи, несвързани с интервенции, са повече при приложение на тикагрелор (n=27 кръвоизлива при 26 пациенти, 0,3%), отколкото с клопидогрел (n=14 кръвоизлива, 0,2%), от които 11 кръвоизлива с тикагрелор и 1 с клопидогрел са фатални. Няма разлика в общия брой случаи на фатално кървене.

Находки с кървене в PEGASUS
Цялостните резултати за честотата на кървене в проучването PEGASUS са показани в Таблица 3.

Таблица 3 – Анализ на общите събития с кървене, изчислени по Kaplan-Meier на 36-ти месец (PEGASUS)

	Тикагрелор 60 mg два пъти дневно + ASA N=6 958		**Само ASA N= 6 996**	
Крайни точки за безопасност	**КМ %**	**Коефициент на риска (95% CI)**	**КМ %**	***p*- стойност**
Категории на кървене, определени от TIMI				
TIMI Значително	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
ВЧК	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Друго значително (TIMI)	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
Значително или незначително (TIMI)	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
Значително или незначително, или изискващо медицинска намеса (TIMI)	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Категории на кървене, определени в PLATO				
PLATO Значително	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Фатално/животозастрашаващо	2.4	2.38 (1.73, 5.83)	1.1	<0.0001
Друго значително (PLATO)	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
Значително или незначително (PLATO)	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	5.2	<0.0001

Дефиниции на категорията на кървене:

Значително (TIMI): фатално кървене ИЛИ всяко вътречерепно кървене, ИЛИ клинично видими признаци на кръвоизлив, свързани със спад на хемоглобина (Hgb) от ≥50 g/L, или понижаване на хематокрита (Hct) от 15%, когато липсва стойност на Hgb.
Фатално: събитие с кървене, което директно е довело до смърт в рамките на 7 дни.
ВЧК: Вътречерепен кръвоизлив.
Друго значително (TIMI): Нефатално не-ВЧК значително кървене (TIMI).
Незначително (TIMI): Клинично видимо с понижение на хемоглобина от 30-50 g/L.
Изискващо медицинска намеса (TIMI) Изискващо интервенция ИЛИ водещо до хоспитализация, ИЛИ налагащо оценка.
Значително фатално/животозастрашаващо (PLATO): фатално кървене ИЛИ всяко вътречерепно кървене, ИЛИ интраперикардиално със сърдечна тампонада, ИЛИ с хиповолемичен шок или тежка хипотония, налагаща приложението на пресорни/инотропи средства или операция, ИЛИ клинично видимо с >50 g/L понижение на хемоглобина или прелети ≥4 единици червени кръвни клетки.
Значително друго (PLATO): Значимо инвалидизиращо ИЛИ клинично видимо с 30-50 g/L понижение на хемоглобина, ИЛИ прелети 2-3 единици червени кръвни клетки.
Незначително (PLATO): Изисква медицинска интервенция за спиране или лечение на кървенето.

При PEGASUS значителното кървене (TIMI) при тикагрелор 60 mg два пъти дневно е по-силно, отколкото при лечение само с ASA. Не е наблюдаван повишен риск от фатално кървене и се установява само незначително повишаване на вътречерепните кръвоизливи в сравнение с терапия само с ASA. Има малко събития на фатално кървене в проучването, 11 (0,3%) за тикагрелор 60 mg и 12 (0,3%) за терапия само с ASA. Наблюдаваният повишен риск от значително кървене (TIMI), с тикагрелор 60 mg се дължи предимно на по-високата честота на друго значимо кървене на (TIMI), свързано със събития в стомашно-чревния СОК.

Повишена честота на събития с кървене, подобни на значително кървене (TIMI), е наблюдавана в категориите значително или незначително (TIMI) и значително (PLATO) и значително или незначително кървене (PLATO) (вж. Таблица 3). Преустановяването на лечението поради кървене е по-често в групата на тикагрелор 60 mg в сравнение с групата на терапия само с ASA (съответно 6,2% и 1,5%). Повечето от тези случаи на кървене са с по-малка тежест (класифицирани като изискващи медицинска намеса (TIMI)), напр. епистаксис, насиняване и хематоми.

Профилът на кървене на тикагрелор 60 mg е сходен в множество предварително определени подгрупи (напр. по възраст, пол, тегло, раса, географски регион, съпътстващи заболявания, съпътстваща терапия и медицинска анамнеза) при събития на значително кървене (TIMI), значително или незначително (TIMI) и значително кървене (PLATO).

Вътречерепно кървене:
Спонтанни ВЧК се съобщават с подобна честота за тикагрелор 60 mg и терапия само с ASA (n=13, 0,2% в двете групи на лечение). Наблюдава се незначително повишаване на ВЧК свързано с травма и процедури при лечение с тикагрелор 60 mg (n=15, 0,2%) в сравнение с терапията само с ASA (n=10, 0,1%). Съобщени са 6 фатални ВЧК с тикагрелор 60 mg и 5 фатални ВЧК с терапия само с ASA. Честотата на вътречерепно кървене е ниска в двете групи, като се има предвид значителните съпътстващи заболявания и СС рискови фактори в проучваната популация.

Диспнея
Диспнея, усещане за задух, се съобщава от пациенти, лекувани с тикагрелор. В PLATO, обединени като диспнея нежелани лекарствени събития (диспнея, диспнея в покой, диспнея при усилие, пароксизмална нощна диспнея и нощна диспнея) се съобщават от 13,8% от пациентите, лекувани с тикагрелор, и за 7,8% от пациентите, лекувани с клопидогрел. При 2,2% от пациентите, приемащи тикагрелор, и при 0,6% от пациентите, приемащи клопидогрел, в проучването PLATO изследователите считат, че диспнеята е причинно свързана с лечението и броят на сериозните случаи е малък (0,14% тикагрелор; 0,02% клопидогрел) (вж. точка 4.4). Най-често съобщаваните симптоми на диспнея са леки до умерени по интензитет и повечето се съобщават като единичен епизод рано след започване на лечението.

В сравнение с клопидогрел, пациентите с астма/ХОББ, лекувани с тикагрелор, може да имат повишен риск от получаване на несериозна диспнея (3,29% тикагрелор спрямо 0,53% клопидогрел) и сериозна диспнея (0,38% тикагрелор спрямо 0,00% клопидогрел). В абсолютни стойности този риск е по-висок, отколкото в цялостната популация на PLATO. Тикагрелор трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма и/или ХОББ (вж. точка 4.4).

Около 30% от епизодите отзвучават в рамките на 7 дни. PLATO включва пациенти, които на изходно нива имат застойна сърдечна недостатъчност, ХОББ или астма; тези пациенти и пациенти в старческа възраст е по-вероятно да съобщават за диспнея. За тикагрелор, 0,9% от пациентите прекъсват прилагането на проучваното активно вещество поради диспнея, спрямо 0,1% от тези, приемащи клопидогрел. По-високата честота на диспнея с тикагрелор не се асоциира с нова поява или влошаване на сърдечно, или белодробно заболяване (вж. точка 4.4). Тикагрелор не повлиява белодробните функционални тестове.
В PEGASUS диспнея се съобщава при 14,2% от пациентите, приемащи тикагрелор 60 mg два пъти дневно, и при 5,5% от пациентите, приемащи само ASA. Както в PLATO, повечето случаи на съобщена диспнея са били леки до умерени по интензитет (вж. точка 4.4). Пациентите, които съобщават за диспнея, са били предимно по-възрастни и по-често са имали диспнея, ХОББ или астма на изходно ниво.

Изследвания
Повишаване на пикочната киселина: В PLATO е отчетено повишаване на серумната пикочна киселина до стойности, надвишаващи горната граница на нормата, при 22% от получаващите тикагрелор пациентите, спрямо 13% от получаващите клопидогрел пациенти. Съответните стойности в PEGASUS са съответно 9,1%, 8,8% и 5,5% за тикагрелор 90 mg, 60 mg и плацебо. Средната серумна пикочна киселина се повишава с близо 15% при приложение на тикагрелор, в сравнение с приблизително 7,5% при приложение на клопидогрел, а след спиране на лечението се понижава приблизително до 7% при приложение на тикагрелор, докато при клопидогрел не се наблюдава спад. В PEGASUS се установява обратимо повишаване на средните нива на серумна пикочна киселина от 6,3% и 5,6%, съответно за тикагрелор 90 mg и 60 mg, в сравнение с 1,5% понижаване в групата на плацебо. В PLATO честотата на подагрозен артрит е 0,2% за тикагрелор спрямо 0,1% за клопидогрел. Съответните стойности за подагра/подагрозен артрит в PEGASUS са 1,6%, 1,5% и 1,1%, съответно за тикагрелор 90 mg, 60 mg и плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Тикагрелор се понася добре при еднократни дози до 900 mg. Гастроинтестиналната токсичност е била дозолимитирана в едно проучване с еднократна нарастваща доза. Други клинично значими нежелани реакции, които могат да се проявят при предозиране, включват диспнея и вентрикуларни паузи (вж. точка 4.8).

В случай на предозиране, могат да се появят горе споменатите потенциални нежелани лекарствени реакции и трябва да се има предвид ЕКГ мониториране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Към момента не е известен антидот на тикагрелор и тикагрелор не се диализира (вж. точка 5.2). При предозиране лечението трябва да се провежда в съответствие с месната стандартна медицинска практика. Очакваният ефект от предозиране на тикагрелор е удължена продължителност на риска от кървене, свързан с тромбоцитното инхибиране. Трансфузията на тромбоцитна маса е малко вероятно да има клинична полза при пациенти с кървене (вж. точка 4.4). Ако се появи кървене, трябва да се предприемат други подходящи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC24

Механизъм на действие

Телмира съдържа тикагрелор, съединение от класа на циклопентилтриазолопиримидини (CPTP), който е перорален антагонист с директно действие на $P2Y_{12}$ рецептора, като се свързва с него селективно и обратими и предотвратява АДФ-медиираната, зависеща от $P2Y_{12}$ тромбоцитна активация и агрегация. Тикагрелор не предотвратява свързването с АДФ, а когато се свързва с $P2Y_{12}$ рецептора, възпрепятства сигналната трансдукция, индуцирна от АДФ. Тъй като тромбоцитите участват в инициирането и/или развитието на тромботичните усложнения на атеросклеротичната болест, е доказано, че инхибирането на тромбоцитната функция намалява риска от СС събития като смърт, МИ или инсулт.

Тикагрелор също увеличава локалните ендогенни нива на аденозина чрез инхибиране на еквилибриращия нуклеозиден транспортер-1 (ENT-1).

Документирано е, че при здрави лица и пациенти с ОКС, тикагрелор увеличава следните ефекти, индуцирани от аденозин: вазодилатация (измерена чрез увеличаване на коронарния кръвоток при здрави доброволци и пациенти с ОКС; главоболие), инхибиране на тромбоцитната функция (в човешка цяла кръв *in vitro*) и диспнея. Връзката между наблюдаваните увеличения на аденозин и клиничните резултати, обаче (напр. заболеваемост-смъртност), не е категорично изяснена.

Фармакодинамични ефекти

Начало на действие

При пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето (ИБС), приемащи ASA, тикагрелор показва бързо настъпване на фармакологичен ефект, който се демонстрира от средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (ИТА) около 41% 0,5 часа след приложение на 180 mg натоварваща доза тикагрелор, с максимален ефект върху ИТА 89% до 2-4 часа след приложението на дозата, който се задържа между 2-8 часа. При 90% от пациентите 2 часа след приложение на дозата терминалното пиково ИТА е > 70%.

Край на действието

Ако е планирана CABG процедура, рискът от кървене свързан с тикагрелор е повишен в сравнение с клопидогрел, когато терапията е прекратена по-малко от 96 часа преди процедурата.

Смяна на лекарствата

Преминаването от лечение с клопидогрел 75 mg на лечение с тикагрелор 90 mg два пъти дневно води до абсолютно повишаване на ИТА с 26,4%, а преминаването от лечение с тикагрелор на лечение с клопидогрел води до абсолютно понижаване на ИТА с 24,5%. Пациентите могат да преминат от клопидогрел на тикагрелор без прекъсване на антиагрегантното действие (вж. точка 4.2).

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничните данни за ефикасността и безопасността на тикагрелор са получени от две клинични изпитвания фаза 3:

- Проучването PLATO [Platelet Inhibition and Patient Outcomes (Тромботично инхибиране и клиничен изход на пациента)], сравнение на тикагрелор с клопидогрел, и двата прилагани в комбинация с ASA, и друга стандартна терапия.
- Проучването PEGASUS TIMI-54 [Prevention with ticagrelor of secondary thrombotic events in high-risk acute coronary syndrome patients] (Превенция с тикагрелор на вторични тромботични събития при високорискови пациенти с остър коронарен синдром), сравнение на тикагрелор, комбиниран с терапия с ASA, с терапия само с ASA.

Проучване PLATO (остри коронарни синдроми)

Проучването PLATO включва 18 624 пациенти, които са в 24-часовия период от началото на симптоми на нестабилна стенокардия (UA), инфаркт на миокарда без ST-елевация (NSTEMI) или с инфаркт на миокарда със ST-елевация (STEMI), и които първоначално са лекувани медикаментозно, или чрез перкутанна коронарна интервенция (PCI), или чрез поставяне на CABG.

Клинична ефикасност
На фона на ежедневно приложение на ASA, тикагрелор 90 mg два пъти дневно демонстрира превъзходство спрямо 75 mg дневно клопидогрел по отношение на превенция на съставната крайна точка за СС смърт, МИ или инсулт, с разлика, произлизаща от СС смърт и МИ. Пациентите получават 300 mg натоварваща доза клопидогрел (възможно е 600 mg, ако имат PCI) или 180 mg тикагрелор.

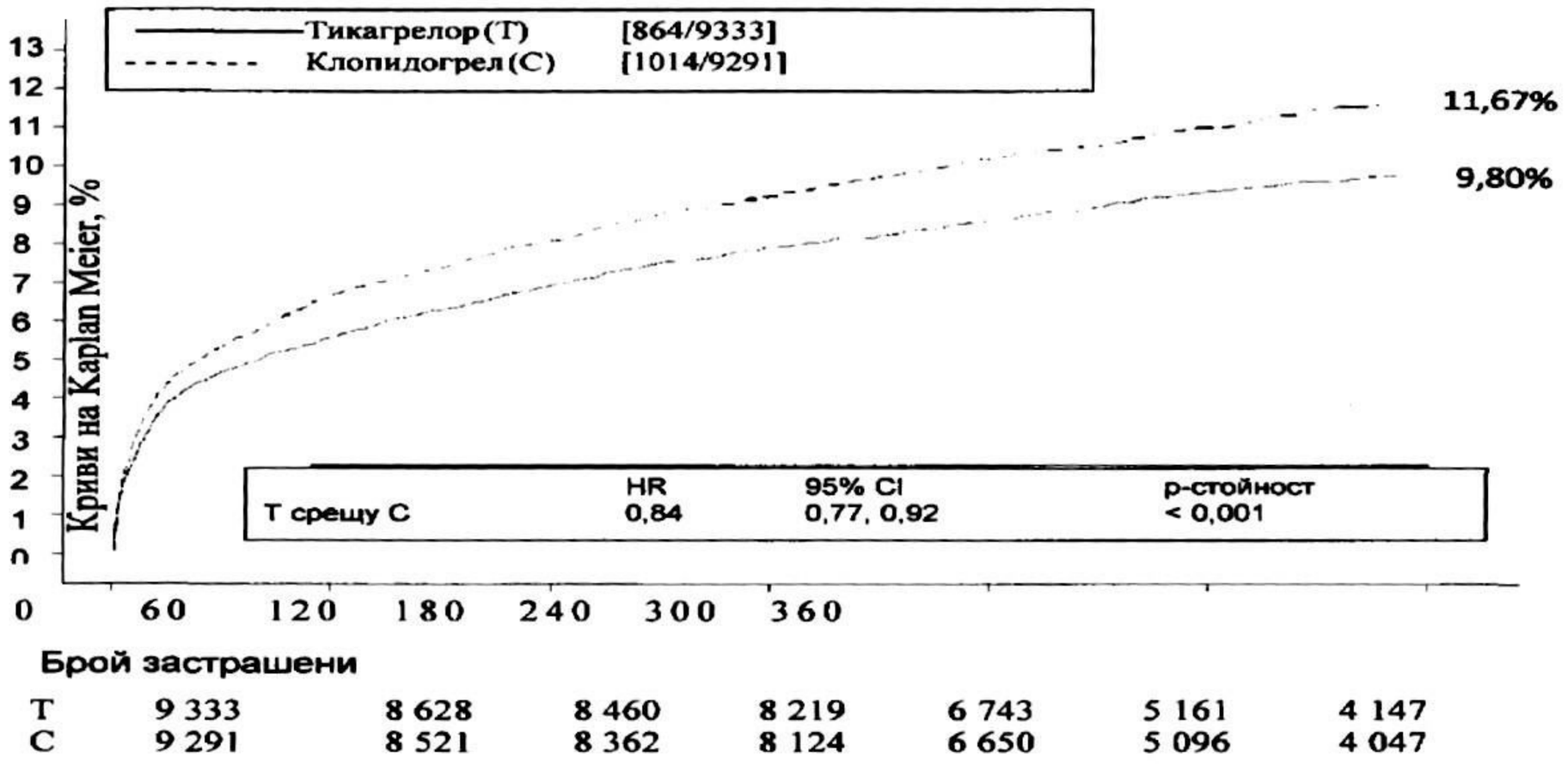
Резултатът се появява рано (абсолютна редукция на риска [APP] 0,6% и относителна редукция на риска [OPP] 12% на 30-я ден) с постоянен ефект от лечението по време на целия 12-месечен период, даващ ARR 1,9% на година с OPP 16%. Това предполага, че е подходящо пациентите да се лекуват с тикагрелор 90 mg два пъти дневно за 12 месеца (вж. точка 4.2). Лечението на 54 пациенти с ОКС с тикагрелор вместо клопидогрел предотвратява 1 атеротромботично събитие; лечението на 91 пациенти предотвратява 1 СС смърт (вж. Фигура 1 и Таблица 4).

Терапевтичният ефект на тикагрелор, надхвърлящ този на клопидогрел, изглежда сходен в много подгрупи, включително тегло, пол, анамнеза за захарен диабет, транзиторна исхемична атака или не-хеморагичен инсулт, или реваскуларизация; при съпътстващо лечение включващо хепарин, GpIIb/IIIa инхибитори и инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5); при окончателната диагноза на показателно събитие (STEMI, NSTEMI или UA); и при планирания при рандомизация лечебен подход (инвазивен или медикаментозен).

Установено е слабо сигнификантно терапевтично взаимодействие в зависимост от региона, съгласно което коефициентът на риска (HR) за първичната крайна точка е в полза на тикагрелор за останалата част на света, но е в полза на клопидогрел в Северна Америка, която съставлява приблизително 10% от цялата проучвана популация (*p*-стойност на взаимодействието = 0,045). Експлораторните анализи предполагат вероятна връзка с дозата на ASA, като с увеличение на дозата на ASA се наблюдава намалена ефикасност на тикагрелор. Хроничната дневна доза ASA, която да съпътства тикагрелор, трябва да бъдат 75-150 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

Фигура 1 показва очаквания риск за настъпване на първи инцидент, включен в комбинираната крайна точка на ефикасност.

Фигура 1 – Анализ на първичната клинична съставна крайна точка от СС смърт, МИ и инсулт (PLATO)



В сравнения с клопидогрел, тикагрелор намалява честотата на настъпване на инцидентите, влизащи в състава на първичната крайна точка- както в популацията с UA/NSTEMI, така и в популацията със STEMI (Таблица 4). Следователно, Телмира 90 mg два пъти дневно заедно с ниска доза ASA може да се използва при пациенти с ОКС (нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без ST-елевация [NSTEMI] или миокарден инфаркт със ST-елевация [STEMI]); включително пациенти, лекувани медикаментозно, и пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI) или байпас на коронарна артерия (CABG).

Таблица 4 - Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (PLATO)

	Тикагрелор 90 mg два пъти дневно (% пациенти със събитие) N= 9 333	**Клопидогрел 75 mg веднъж дневно (% пациенти със събитие) N= 9 291**	**APP[а] (%/yr)**	**OPP[а] (%) (95 % CL)**	***p*-стойност**
СС смърт/МИ (с изкл. на „тих“ МИ) или инсулт	9.3	10.9	1.9	16 (8,23)	0.0003
Намерение за инвазивна терапия	8.5	10.0	1.7	16 (6,25)	0.0025
Намерение за лекарствена терапия	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444[д]
СС смърт	3.8	4.8	1.1	21 (9,31)	0.0013
МИ (с изкл. На „тих“ МИ)[б]	5.4	6.4	1.1	16 (5,25)	0.0045
Инсулт	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52,9)	0.2249
Смърт без значение на причината, МИ (с изкл. на „тих“ МИ) или инсулт	9.7	11.5	2.1	16 (8.23)	0.0001
СС смърт, общо МИ, инсулт, СРИ, RI, TIA, или друга АТС[в]	13.8	15.7	2.1	12 (5,19)	0.0006
Смърт без значение на причината	4.3	5.4	1.4	22 (11,31)	0.0003[д]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дефинитивна тромбоза на стената	1.2	1.7	0.6	32 (8,49)	0.0123[д]

[а]APP = абсолютно редукция на риска; ОРР = относително редукция на риска = (1- Коефициент на риска) х 100%. Отрицателна ОРР означава повишаване на относителния риск.
[б]С изключение на „тих“ МИ.
[в]СРИ= сериозна рекурентна исхемия; РИ = рекурентна исхемия; ТИА= транзиторна исхемична атака; АТС = артериално тромботично събитие. Общо МИ включва „тих“ МИ, дата на събитието е датата на неговото установяване.
[д]нормална стойност на сигнификантност; всички останали са формално статистически сигнификантни по пре- дефинирано йерархично тестване.

PLATO генетично подпроучване
Определянето на CYP2C19 и ABCB1 на 10 285 пациенти в PLATO дава възможност за асоциациия на генотипните групи с резултатите от PLATO. Превъзходството на тикагрелор над клопидогрел по отношение на редукцията на значителни СС събития не е сигнификантно повлияно от CYP2C19 или ABCB1 генотипа на пациента. Подобно на цялостното проучване PLATO, няма разлика между тикагрелор и клопидогрел при общо значителните хеморагични инциденти в PLATO, въпреки генотипа CYP2C19 или ABCB1. Несвързаното с CABG значително кървене в PLATO се повишава с тикагрелор в сравнение с клопидогрел при пациенти с един или повече CYP2C19 алели със загубя на функция, но е сходно на клопидогрел при пациенти с алел, който няма загуба на функция.
Комбиниран показател за ефикасност и безопасност
Комбинираният показател за ефикасност и безопасност (СС смърт, МИ, инсулт или общо значително кървене по дефиницията на PLATO) показва, че ползата от приложението на тикагрелор по отношение на ефикасност в сравнение с клопидогрел не се компенсира от случаите на значително кървене (APP 1,4%, ОРР 8% , КР 0,92; p=0,0257) за 12 месеца след ОКС.

Клинична безопасност
Холтерово подпроучване:
За да се оцени честотата на вентрикуларните паузи и други епизоди на аритмия по време на проучването PLATO, е осъществено холтер-мониториране на подгрупа от близо 3 000 пациенти, приблизително 2 000, от които имат записи, както в острата фаза на ОКС, така и месец по-късно. Първичната проследявана промяна е честотата на вентрикуларни паузи с продължителност ≥3 секунди. Вентрикуларни паузи развиват повече пациенти на лечение с тикагрелор (6,0%), отколкото такива на лечение с клопидогрел (3,5%) в острата фаза и съответно 2,2% и 1,6% след 1 месец (вж. точка 4.4). Увеличаването на вентрикуларните паузи в острата фаза на ОКС е по-изразено при пациенти на тикагрелор с анамнеза за ХСН (9,2% с анамнеза за ХСН спрямо 5,4% при пациенти без анамнеза за ХСН; за пациенти с клопидогрел, 4,0% при тези със спрямо 3,6% при тези без анамнеза за ХСН). Тази разлика не се проявява за един месец: 2,0% спрямо 2,1% за пациентите на тикагрелор, съответно със и без анамнеза за ХСН, и 3,8% спрямо 1,4% за клопидогрел. Тази разлика не е свързана с нежелани клинични последици (включително и поставяне на пейсмейкър) във въпросната популация пациенти.

<u>Проучване PEGASUS (анамнеза за миокарден инфаркт)</u>
PEGASUS TIMI-54 е проучване с 21 162 пациенти, с дизайн зависещ от настъпващите събития, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, международно многоцентрово проучване с паралелни групи за оценка на превенцията на атеротромботични събития с тикагрелор, прилаган в 2 дози (или 90 mg два пъти дневно или 60 mg два пъти дневно) в комбинация с ниска доза ASA (75-150 mg), в сравнение с терапията само с ASA при пациенти с анамнеза за МИ и допълнителни рискови фактори за атеротромбоза.

Пациенти, подходящи за включване в проучването са били такива на или над 50 години, наличие на анамнеза за МИ (1 до 3 години преди рандомизирането) и наличие на поне един от следните рискови фактори за атеротромбоза: възраст ≥65 години, захарен диабет, налагащ медикаментозно

лечение, втори предшестващ МИ, данни за многосъдови ИБС или хронична бъбречна дисфункция извън крайния стадий.

Пациентите не са били подходящи за включване в проучването, ако са имали планирана употреба на $P2Y_{12}$-рецепторен антагонист, дипиридамол, цилостазол или антикоагулантна терапия за периода на проучването; нарушение, свързано с кървене или анамнеза за исхемичен инсулт, или вътречерепно кървене, тумор на централната нервна система или вътречерепна съдова аномалия; пациенти със стомашно-чревно кървене през предшестващите 6 месеца или голяма операция през предшестващите 30 дни.

Клинична ефикасност

Фигура 2 - Анализ на първична клинична съставна крайна точка от СС смърт, МИ и инсулт (PEGASUS)

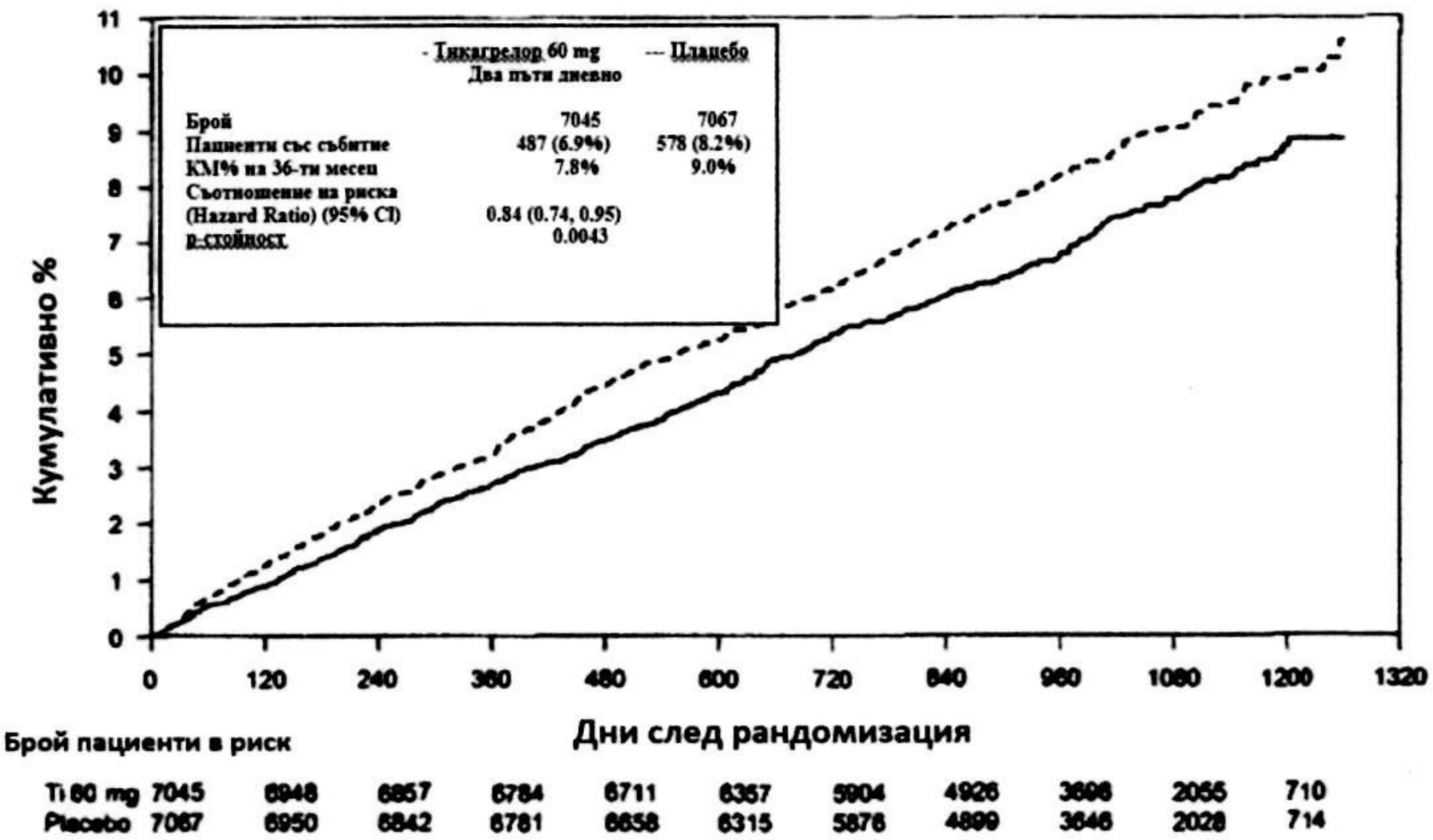


Таблица 5 – Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (PEGASUS)

	Тикагрелор 60 mg два пъти дневно + ASA N= 7 0045			**Само ASA N= 7 067**		***p*-стойност**
Характеристика	**Пациенти със събития**	**KM%**	**HR (95% CI)**	**Пациенти със събития**	**KM %**	
Първична крайна точка						
	Тикагрелор 60 mg два пъти дневно + ASA N= 7 045			**Само ASA N= 7 067**		***p*-стойност**
Характеристика	**Пациенти със събития**	**KM%**	**HR (95% CI)**	**Пациенти със събития**	**KM %**	
Съставна от СС смърт/МИ/ инсулт	487 (6.9%)	7.8 %	0,84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
СС смърт	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			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

			(0.72, 0.98)	338 (4.8%)	5.2%	0.0314
Инсулт	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337
Вторична крайна точка						
СС смърт	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
Смърт по всякаква причина	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

Коефициентът на риска и *p*-стойностите са изчислени отделно за тикагрелор спрямо терапия само с ASA от модел на пропорционалните рискове на Cox, като групата на лечението е единствена експланаторна променлива.
KM%, изчислен на 36-ти месец.
Бележка: броят на първите събития за компонентите СС смърт, МИ и инсулт е действителният брой на първите събития за всеки компонент и не се добавят към броя на събитията в съставната крайна точка
(s) Показва статистическа значимост.
CI = доверителен интервал; СС = сърдечно-съдов; HR = Коефициент на риска; KM =Kaplan-Meiker;
МИ = миокарден инфаркт;
N = Брой пациенти

Двете схеми на лечение с тикагрелор 60 mg два пъти дневно и с 90 mg два пъти дневно в комбинация с ASA превъзхождат самостоятелното лечение с ASA по отношение на превенцията на атеротромботичните събития (съставна крайна точка: СС смърт, МИ и инсулт), с постоянен ефект от лечението през целия период на проучването, водещ до 16% RRR и 1,27% ARR за тикагрелор 60 mg и 15% RRR и 1,19% ARR за тикагрелор 90 mg.

Въпреки че профилите на ефикасност на 90 mg и 60 mg са подобни, има данни, че по-ниската доза е с по-добър профил поносимост и безопасност по отношение на риска от кървене и диспнея. Следователно, само Телмира 60 mg два пъти дневно, приложен едновременно с ASA, се препоръчват за превенция на атеротромботични събития (СС смърт, МИ и инсулт) при пациенти с анамнеза за МИ и висок риск от развитие на атеротромботично събитие.

В сравнение със самостоятелното лечение с ASA, тикагрелор 60 mg два пъти дневно значимо понижава първичната съставна крайна точка на СС смърт, МИ и инсулт. Всеки от компонентите допринася за понижаване на първичната съставна крайна точка (СС смърт 17% RRR, МИ 16% RRR и инсулт 25% RRR).

RRR за съставната крайна точка от 1 до 360 дни (17% RRR) и от 361 дни нататък (16% RRR) е подобен. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на удължено лечение с тикагрелор над 3 години.

Липсват доказателства за полза (не се наблюдава редукция на честотата на първичната проследявана крайна точка от СС смърт, МИ и инсулт, но има повишаване на честотата на значително кървене), когато тикагрелор 60 mg два пъти дневно е приложен при клинично стабилни пациенти с давност на инфаркта >2 години или повече от една година след спиране на предходното лечение с АДФ-рецепторен инхибитор (вж. точка 4.2).

Клинична безопасност
Честотата на преустановяване на терапията с тикагрелор 60 mg поради кървене и диспнея е по-висока при пациенти >75 години (42%), в сравнение с по-млади пациенти (интервал: 23-31%), с разликата спрямо плацебо групата по-голяма от 10% (42% спрямо 29%) при пациенти >75 години.

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойносляпо проучване Фаза III с паралелни групи (HESTIA 3), 193 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до под 18 години) със сърповидноклетъчна болест са рандомизирани да получат или плацебо, или тикагрелор в дози от 15 mg до 45 mg два пъти дневно в зависимост от телесното тегло. Тикагрелор води до медиана на тромбоцитната инхибиция 35% преди прием на дозата и 56% 2 часа след прием на дозата при стационарно състояние.

В сравнение с плацебо няма полза от лечението с тикагрелор по отношение на честотата на вазо-оклузивните кризи.

Европейската агенция по лекарствата е освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Телмира във всички подгрупи на педиатричната популация за остри коронарни синдроми (ОКС) и анамнеза за миокарден инфаркт (МИ) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Тикагрелор има линейна фармакокинетика, а експозицията към тикагрелор и активния му метаболит (AR-C124910XX) са приблизително пропорционални на дозата до 1 260 mg.

Абсорбция
Абсорбцията на тикагрелор е бърза, с медиана на t_{max} приблизително 1,5 часа. Превръщането на тикагрелор в основния циркулиращ метаболит AR-C124910XX (също активен) е бързо, с медиана на t_{max} приблизително 2,5 часа. След перорално приложение на единична доза тикагрелор 90 mg на гладно при здрави индивиди, C_{max} е 529 ng/ml и AUC е 3 451 ng*h/ml. Съотношенията метаболит/основно вещество са 0,28 за C_{max} и 0,42 за AUC. Фармакокинетиката на тикагрелор и AR-C124910XX при пациенти с анамнеза за МИ обикновено е подобна на тази в популацията с ОКС. Въз основа на един популационен фармакокинетичен анализ на проучването PEGASUS, медианата на C_{max} на тикагрелор е 391 ng/ml и AUC е 3801 ng*h/ml в стационарно състояние за тикагрелор 60 mg. За тикагрелор 90 mg C_{max} е 627 ng/ml и AUC е 6 255 ng*h/ml в стационарно състояние.

Средната абсолютна бионаличност на тикагрелор е изчислена на 36%. Приемът на богата на мазнини храна води до повишаване с 21% на AUC на тикагрелор и до понижаване с 22% на C_{max} на активния му метаболит, но не повлиява по никакъв начин C_{max} на тикагрелор или AUC на активния му метаболит. Смята се, че тези малки промени са с минимално клинично значение; поради това, тикагрелор може да се приема със или без храна. Тикагрелор и активният му метаболит са субстрати на P-gp.

Тикагрелор във вид на стрити таблетки, смесени с вода, прилаган перорално или чрез назо-гастрална сонда в стомаха, има сравнима бионаличност с целите таблетки по отношение на AUC и C_{max} на тикагрелор и активния метаболит. Началната експозиция (0,5 и 1 час след приложение) от стритите таблетки тикагрелор, смесени с вода, е по-висока в сравнение с цели таблетки, с като цяло идентичен профил на концентрация след това (2 до 48 часа).

Разпределение
В стационарно състояние обемът на разпределение на тикагрелор е 87,5 l. Тикагрелор и активният му метаболит се свързват с човешките плазмен протеин във висока степен (>99,0%).

Биотрансформация
CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизма на тикагрелор и образуването на активния му метаболит, като техните взаимодействия с други субстрати на CYP3A варират от активиране до инхибиране.

Основният метаболит на тикагрелор е AR-C124910XX, който също е активен, което се оценява чрез *in vitro* свързване с тромбоцитния $P2Y_{12}$ АДФ-рецептор. Системната експозиция на активния метаболит е приблизително 30-40% от тази на тикагрелор.

Елиминиране

Основният път на елиминиране на тикагрелор е чрез чернодробна трансформация. При прилагане на радиоактивно маркиран тикагрелор, средното възстановяване на радиоактивността е приблизително 84% (57,8% във фецеса, 26,5% в урината). Количеството на тикагрелор и активния му метаболит, които се откриват в урината, са под 1% от приетата дозата. Вероятно основният път на елиминиране на активния метаболит е чрез екскреция в жлъчката. Средният $t_{1/2}$ на тикагрелор е приблизително 7 часа, а на активния му метаболлит- 8,5 часа.

Специални популации

Старческа възраст

По-високи експозиции на тикагрелор (приблизително 25% за C_{max}, за AUC) и на активния му метаболит при пациенти с ОКС в старческа възраст (≥ 75 години) в сравнение с по-млади пациенти са наблюдавани при популационния фармакокинетичен анализ. Тези разлики не се считат за клинично значими (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Налични са ограничени данни при деца със сърповидноклетъчна болест (вж. точки 4.2 и 5.1).

В проучването HESTIA 3 при пациенти на възраст от 2 до под 18 години с тегло ≥ 12 до ≤ 24 kg, > 24 до ≤ 48 kg и > 48 kg, е прилаган тикагрелор като педиатрични диспергиращи се таблетки 15 mg в дози съответно 15, 30 и 45 mg два пъти дневно. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ средната AUC варира от 1 095 ng*h/ml до 1 458 ng*h/ml, а средната C_{max} варира от 143 ng/ml до 206 ng/ml при стационарно състояние.

Пол

В сравнение с мъже, при жени са наблюдавани по-високи експозиции на тикагрелор и на активния му метаболит. Разликите не се смятат за клинично значими.

Бъбречна увреждане

В сравнение с хора с нормална бъбречна функция, при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) експозицията на тикагрелор е по-ниска с приблизително 20%, а експозицията на активния му метаболит е по-висока приблизително с 17%.

При пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване на хемодиализа AUC и C_{max} на тикагрелор 90 mg, прилаган в ден без диализа са с 38% и 51% по-високи в сравнение с хора с нормална бъбречна функция. Подобно повишение в експозицията е наблюдавано, когато тикагрелор се прилага непосредствено преди диализата (съответно 49% и 61%), което показва, че тикагрелор не се диализа. Експозицията на активния метаболит се повишава в по-малка степен (AUC 13-14% и C_{max} 17-36%). Ефектът на инхибиране на тромбоцитната агрегация (ИТА) е независим от диализата при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване и е подобен при хора с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2)

Чернодробно увреждане

В сравнение със здрави доброволци, при пациенти с леко чернодробно увреждане C_{max} и AUC на тикагрелор са по-високи съответно с 12% и 23%, обаче ИТА ефектът на тикагрелор е подобен в двете групи. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Няма проучвания с тикагрелор при пациенти с тежко чернодробно увреждане и липсва фармакокинетична информация при пациенти с умерено чернодробно увреждане. При пациенти с умерено или тежко повишение на един или повече чернодробни функционални показатели на

изходно ниво, плазмените концентрации на тикагрелор са обикновено подобни или малко по-високи в сравнение с пациенти без изходно повишение. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Етническа принадлежност
В сравнение с пациентите от европеидната раса, пациентите от азиатски произход имат по-висока с 39% средна бионаличност. В сравнение с пациентите от европеидната раса, при самоопределящите се като чернокожи пациенти, бионаличността на тикагрелор е по-ниска с 18%. В клинико-фармакологични проучвания експозицията (C_{max} и AUC) на тикагрелор при японци е по-висока с приблизително 40% (20% след корекция спрямо телесното тегло), отколкото при хора от европеидната раса. Експозицията при пациенти, които се самоопределят като испано или латино тип, е подобна на тази при пациентите от европеидната раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за тикагрелор и основния му метаболит не показват неприемлив риск за развитие на нежелани реакции при хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, и генотоксичен потенциал.

При няколко животински вида е наблюдавано стомашно-чревно дразнене при клинично значими нива на експозиция (вж. точка 4.8).

При женски плъхове, тикагрелор във високи дози демонстрира повишена честота на тумори на матката (аденокарциноми) и повишена честота на аденом на черния дроб. Механизмът за поява на тумори на матката вероятно е хормонален дисбаланс, който може да доведе до поява на тумори при плъхове. Механизмът за поява на чернодробните аденоми вероятно е специфичен за гризачите ензимна индукция в черния дроб. Поради това се счита, че е малко вероятно карциногенните находки да имат значение за хората.

При плъхове, са наблюдавани минимални аномалии на развитието при доза, токсична за майката (граница на безопасност 5.1). При зайци се наблюдава леко забавяне на чернодробното съзряване и скелетното развитие на фетусите при майки на висока доза без да се наблюдава токсичност за майката (граница на безопасност от 4.5).

Проучвания при плъхове и зайци показват репродуктивна токсичност, с леко понижаване на наддаването тегло при майката и намалена неонатална жизнеспособност и тегло при раждането, със забавяне на растежа. Тикагрелор води до нередовен цикъл (основно удължен цикъл) при женски плъхове, но не повлиява общия фертилитет при мъжки и женски плъхове. Фармакокинетични проучвания с радиоактивно маркиран тикагрелор, показват, че основното вещество и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Хипромелоза 2910
Манитол
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Хипромелоза 2910
Титанов диоксид (E171)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Макрогол 400
Талк
Червен железен оксид (E172) (за филмирана таблетка от 60 mg)
Жълт железен оксид (E172) (за филмирана таблетка от 90 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Телмира филмирани таблетки е налична в опаковки с прозрачни PVC/PVDC/Al блистери и/или прозрачни PVC/PE/PVDC/Al блистери, съдържащи 1, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 168, 180 филмирани таблетки.

Не всички размери на опаковките могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства" АД
бул." Г.М.Димитров"№1, гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
email: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Телмира 60 mg филмирани таблетки Рег. № 20240037
Телмира 90 mg филмирани таблетки Рег. № 20240038

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09.02.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

