

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
ИДМ ДАР №	20240126
Разрешение №	70721
Валидност	17-12-2025

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тилобрастил 60 mg филмирани таблетки
Tilobrastil 60 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg тикагрелор (ticagrelor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Кръгли, двойноизпъкнали, розови таблетки, с означение „60“ от едната страна и гладки от другата, с диаметър 8,6 mm $\pm$ 5 %.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тилобрастил, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за предпазване от атеротромботични събития 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 Тилобрастил, трябва също така да приемат ниска поддържаща доза от 75-150 mg АСК дневно, освен ако това е изрично противопоказано.

Остри коронарни синдроми

Лечението с Тилобрастил трябва да започва с еднократна натоварваща доза от 180 mg (две таблетки 90 mg), след което се продължава с доза 90 mg два пъти дневно. Препоръчва се лечението с Тилобрастил 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).

Може да се обмисли преустановяване на АСК след 3 месеца при пациенти с ОКС, които са претърпели перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) 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

Тилобрастил 60 mg два пъти дневно е препоръчителна доза, когато е необходимо продължително лечение на 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 продължава терапия след началното лечение от една година с Тилобрастил 90 mg или терапия с



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 от 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 необходима смяна на терапията, първата доза Тилобрастил трябва да бъде приложена 24 часа след последната доза на другото антитромботично лекарство.

Пропусната доза

Също така трябва да се избягва пропускането на таблетка. Пациент, който е пропуснал да приеме дозата си Тилобрастил, 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 се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

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.

Тилобрастил 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 съдържимото да се изпие. Сместа може да се прилага също 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. итраконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир), тъй като това може да доведе до значително повишение на експозицията на тикагрелор (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за 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 събития (вж. точки 4.8 и 5.1). Ако е клинично показан, тикагрелор трябва да се прилага с повишено внимание при следните групи пациенти:

- Пациентите 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 фибринолитични) в рамките на 24 часа от приема на тикагрелор.

В две рандомизирани контролирани проучвания (TICO и TWILIGHT) при пациенти с ОКС, които са преминали ПКИ процедура с медикамент-излъчващ стент се вижда, че прекъсването на АСК след 3 месеца двойна антиагрегантна терапия с тикагрелор и АСК (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 (CHCCS) в сравнение с продължаване на DAPT. Решението за преустановяване на АСК 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 антитромботичния 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.

Операция

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

Пациенти с предшестващ исхемичен инсулт

Пациенти 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 за 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).

Пациенти с риск за развитие на брадикардия

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-ра или III-та 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. точка 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. Увеличението 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 на първия месец на лечението с тикагрелор или в сравнение с клопидогрел. В тази популация пациенти не е имало никакви странични клинични последици, свързани с този дисбаланс (включително синкоп или поставяне на пейсмейкър (вж. точка 5.1).

В постмаркетинговия период при пациенти, приемащи тикагрелор, се съобщава за случаи 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 се спре. За допълнителна информация вижте точка 4.8.

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 креатинина могат да се повишат по време на лечението 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 да се провери бъбречната функция един месец след започване на лечението с тикагрелор, като се обръща особено





ритонавир и атазанавир) да имат сходни ефекти, и поради тази причина, съпътстващото приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3).

- **Умерени инхибитори на CYP3A4** – едновременното приложение на дилтиазем с тикагрелор повишава C_{max} с 69%, а AUC до 2,7 пъти и понижава C_{max} на тикагрелор 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 да се прилагат едновременно с тикагрелор.
- Наблюдавана е 2 пъти увеличена експозиция 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 и тикагрелор води до понижение 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 (напр. фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал) също да понижават 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 взаимодействия показват, че едновременното приложение на тикагрелор с хепарин, еноксапарин и АСК или дезмопресин не оказват въздействие върху фармакокинетиката на тикагрелор или активния му метаболит, или върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, в сравнение 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 спрял и бързото инхибиране на $P2Y_{12}$ е от съществено значение, може да се обмисли употреба 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 симва- статин води до повишаване на C_{max} и AUC на симва- статин съответно с 81% и 56%, както и до повишаване на C_{max} и AUC на симва- статиновата киселина съответно с 70% и 56%. 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 концентрации на тикагрелор. Тикагрелор може да оказва 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 аторвастатинова киселина съответно с 23% и 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, метаболизиращи от CYP3A4. Пациентите в проучването PLATO, които са получавали тикагрелор, са приемали различни статини без съображение по отношение на безопасността на статина при 93% от кохортата на PLATO, която е приемала тези лекарствени продукти.

Тикагрелор е слаб 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-гр 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 отчитат 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-гр-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-гр не е проучван.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C9

Едновременното приложение на тикагрелор с толбутамид не води до промяна на 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 медирания 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 СРК 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 етинил естрадиол с тикагрелор не се очаква клинично значим ефект върху ефикасността на пероралния контрацептив.

Лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия

Поради наблюдаване 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 са наблюдавани 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 клиничните проучвания тикагрелор е прилаган едновременно с АСК, инхибитори на протонната помпа, статини, бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) 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 кратко 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, еноксипарин или дезмопресин няма ефект върху активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), активираното време на съсирване (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 съобщения за абнормно кожно кървене със SSRI (напр. пароксетин, сертралин и циталопрам), препоръчва се внимание, когато SSRI се прилагат с тикагрелор, тъй като това може да повиши риска от кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени 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 прекрати/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

Тикагрелор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с тикагрелор се съобщава замаяност и объркване. Следователно, пациенти, които получат тези симптоми трябва да са с повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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



В PLATO, при пациентите на тикагрелор има по-висока честота на преустановяване на терапията поради нежелани събития, в сравнение с клопидогрел (7,4 % спрямо 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 АСК (16,1 % за тикагрелор 60 mg с АСК спрямо 8,5 % за терапия само с АСК). Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, 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 пост-маркетингов опит с тикагрелор (Таблица 1).

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) по MedDRA. В рамките на всеки СОК нежеланите лекарствени реакции са изброени по честота. Категориите по честота се дефинират по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), 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 ^a	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Кървене, свързано с нарушения на кръвта ^b			Тромботична тромбоцитопенична пурпура ^b
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, включително ангиоедем ^b	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперурикемия ^c	Подагра/подагрозен артрит		
Психични нарушения			Обърканост	
Нарушения на нервната система		Замаяност, синкоп, главоболие	Вътречерепен кръвоизлив ^m	
Нарушения на очите			Кръвоизлив в окото ^d	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Кръвоизлив в ухото	
Сърдечни нарушения				Брадиаритмия, AV-блок ^b
Съдови нарушения		Хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Кървене от респираторната система ^e		



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 ^и		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			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		

^ж напр. кървене от рак на пикочния мехур, рак на стомаха, рак на дебелото черво

^з напр. повишена тенденция към насиняване, спонтанен хематом, хеморагична диатеза

^и Идентифицирана в постмаркетингов опит

^г Честотите са получени от лабораторни наблюдения (повишена пикочна киселина >горната граница на нормата спрямо изходно ниво под или в референтните граници. Повишен креатинин >50% спрямо изходно ниво.), а не е приблизителна честота на съобщаване на нежелани събития.

^д напр. конюктивално, ретинно, 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

^к напр. хематурия, хеморагичен цистит

^л напр. вагинален кръвоизлив, хематоспермия, постменопаузален кръвоизлив

^м напр. контузия, травматичен хематом, травматичен кръвоизлив

^н 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 месец (PLATO)



	Тикагрелор 90 mg два пъти дневно N=9235	Клопидогрел N=9186	p-стойност*
Общо значителни от PLATO	11,6	11,2	0,4336
Фатални/животозастрашаващи от PLATO	5,8	5,8	0,6988
Значителни от PLATO, несвързани с КАБ	4,5	3,8	0,0264
Значителни 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 понижаване 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.

Друго значително: клинично проявено с понижаване на хемоглобина с 30-50 g/l или преливане на 2-3 сака еритроцитна маса; или значително инвалидизиращо.

Незначително кървене: изисква медицинска намеса, за спиране или лекуване на кървенето.

Значително 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 модел 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 общо в PLATO, масивно кървене по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction – Тромболиза при Миокарден Инфаркт) или слабо кървене по TIMI (Таблица 2). Обаче, появата на комбинирано значително + незначително кървене в PLATO е повече с тикагрелор, в сравнение с клопидогрел. 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 КАБ кървене:

В PLATO 42% от 1584-те пациенти (12% от кохортата) с направен коронарно-артериален байпас (КАБ) са получили PLATO значително фатално/животозастрашаващо кървене без разлика между терапевтичните групи. Фатално кървене, свързано с КАБ, се появява при 6 пациенти във всяка от терапевтичните групи (вж. точка 4.4).

Несвързано с КАБ кървене и несвързано с интервенции кървене:

Няма разлика между тикагрелор и клопидогрел по отношение на несвързаните с КАБ фатални/животозастрашаващи кръвоизливи по дефиниция на проучването PLATO. Значителните общо, значителни по TIMI и значителни + незначителни по TIMI кървения по дефиниция на проучването PLATO, са по-чести при тикагрелор. Също така, ако се използват всички свързани с интервенции кръвоизливи, повече кръвоизливи се наблюдават при тикагрелор, отколкото при клопидогрел (Таблица 2). Прекратяване на лечението поради



несвързани с интервенции кръвоизливи е по-често с тикагрелор (2,9 %), отколкото с клопидогрел (1,2 %; $p < 0,001$).

Интракраниална хеморагия:

Интракраниалните 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, изчисления по Kaplan-Meier на 36-ти месец (PEGASUS)

	Тикагрелор 60 mg два пъти дневно + АСК N=6958		Само АСК N=6996	
Крайни точки за безопасност	КМ %	Коефициент на риска (95% CI)	КМ %	<i>p</i> - стойност
Категории на кървене, определени от TIMI				
Значително - TIMI	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				
Значително - PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Фатално/животозастрашаващо	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	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)	6,2	<0,0001

Дефиниции на категорията на кървене:

Значително - TIMI: фатално кървене, ИЛИ всяко вътречерепно кървене, ИЛИ клинично видими признаци на кръвоизлив, свързан със спад на хемоглобина (Hgb) от ≥ 50 g/l, или понижение 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/инотропни средства или операция ИЛИ клинично видимо с >50 g/l понижение на хемоглобина или с преливане на ≥ 4 сака еритроцитна маса.

Значително друго - PLATO: значимо инвалидизиращо ИЛИ клинично видимо с 30-50 g/l понижение на хемоглобина, ИЛИ с преливане на 2-3 сака еритроцитна маса.

Незначително - PLATO: изисква медицинска интервенция за спиране или лечение на кървенето.

В PEGASUS значително кървене (TIMI) при тикагрелор 60 mg два пъти дневно е по-силно отколкото при лечение само с АСК. Не е наблюдаван повишен риск от фатално кървене и се установява само незначително повишение на вътречерепните кръвоизливи в сравнение с терапията само с АСК. Има малко събития на фатално кървене в проучването, 11 (0,3 %) за тикагрелор 60 mg и 12 (0,3 %) за терапията само с АСК. Наблюдаваният повишен риск от значително кървене (TIMI) с тикагрелор 60 mg се дължи предимно на по-високата честота на друго значително кървене (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 кървене (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 терапията само с АСК (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 множеството 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 АСК (n=13, 0,2 % в двете групи на лечение). Наблюдава се незначително повишение на ВЧК свързано с травма и процедури при лечение с тикагрелор 60 mg, (n=15, 0,2 %) в сравнение с терапията само с АСК (n=10, 0,1 %). Съобщени са 6 фатални ВЧК с тикагрелор 60 mg и 5 фатални ВЧК с терапия само с АСК. Честотата на вътречерепно кървене е ниска в двете групи на лечение, като се има предвид значителните съпътстващи заболявания и СС рискови фактори в проучваната популация.

Диспнея

Диспнея, усещане за задых, се съобщава от пациентите лекувани с тикагрелор. В PLATO, обединените 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 терапията.

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). Въпреки тези 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 ниво имат застойна сърдечна недостатъчност, ХОББ или астма; тези пациенти и пациентите в старческа възраст е по-вероятно да съобщават 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 АСК. Както в PLATO, повечето случаи на съобщена диспнея са леки до умерени по интензитет (вж. точка 4.4). Пациентите, които съобщават диспнея са били предимно по-възрастни и по-често са имали диспнея, ХОББ или астма на изходно ниво.

Изследвания

Повишение на пикочната киселина: В PLATO е отчетено повишаване на серумната пикочна киселина до стойности, надвишаващи горната граница на нормата, при 22 % от получаващите тикагрелор пациенти, 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 повишение 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 % понижение в групата с 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.: +35 928903417, 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 проявят горе споменатите потенциални нежелани лекарствени реакции и трябва да се има предвид ЕКГ мониториране.

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 местната 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: кръв и кръвотворни органи, антитромботични средства, Инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC24

Механизъм на действие

Тилобрастил съдържа тикагрелор, съединение от класа на циклопентилтриазолопиримидините (СРТР), който е перорален антагонист с директно действие на P2Y₁₂ рецептора, като се свързва с него селективно и обратимо и предотвратява АДФ-медираната, зависеща от P2Y₁₂ тромбоцитна активация и агрегация. Тикагрелор не предотвратява свързването с АДФ, а когато се свързва с P2Y₁₂ рецептора, възпрепятства сигналната трансдукция, индуцирана 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 увеличаването 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. заболяемост-смъртност), не е категорично изяснена.

Фармакодинамични ефекти

Начало на действието

При пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето (ИБС), приемащи АСК, 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 % 2-4 часа след приложението на дозата, който се задържа между 2 и 8 часа. При 90 % от пациентите 2 часа след приложението на дозата терминалното пиково ИТА е >70 %.

Край на действието

Ако е планирана КАБ 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 преминават 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 АСК, и друга стандартна терапия.
- Проучването PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Sndrome Patients (Превенция с тикагрелор на вторични тромботични събития при високорискови пациенти с остър коронарен синдром)], сравнение на тикагрелор, комбиниран с АСК, с терапия само с АСК.



Проучване PLATO (остри коронарни синдроми)

Проучването PLATO включва 18 624 пациенти, които са в 24-часовия период от началото на симптоми на нестабилна стенокардия (НС), миокарден инфаркт без ST-елевация (МИБ ST-E) или с миокарден инфаркт със ST-елевация (МИС ST-E), и които първоначално са лекувани медикаментозно, или чрез перкутанна коронарна интервенция (ПКИ), или чрез поставяне на КАБ.

Клинична ефикасност

На фона на ежедневно приложение на АСК, 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 ПКИ) или 180 mg тикагрелор.

Резултатът се появява рано (абсолютна редукция на риска [АРР] 0,6 % и относителна редукция на риска [ОРР] 12 % на 30-я ден) с постоянен ефект от лечението по време на целия 12 месечен период, даващ АРР 1,9 % на година с ОРР 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 с клопидогрел предотвратява 1 атеротромботично събитие; лечението на 91 пациенти предотвратява 1 СС смърт (вж. Фигура 1 и Таблица 4).

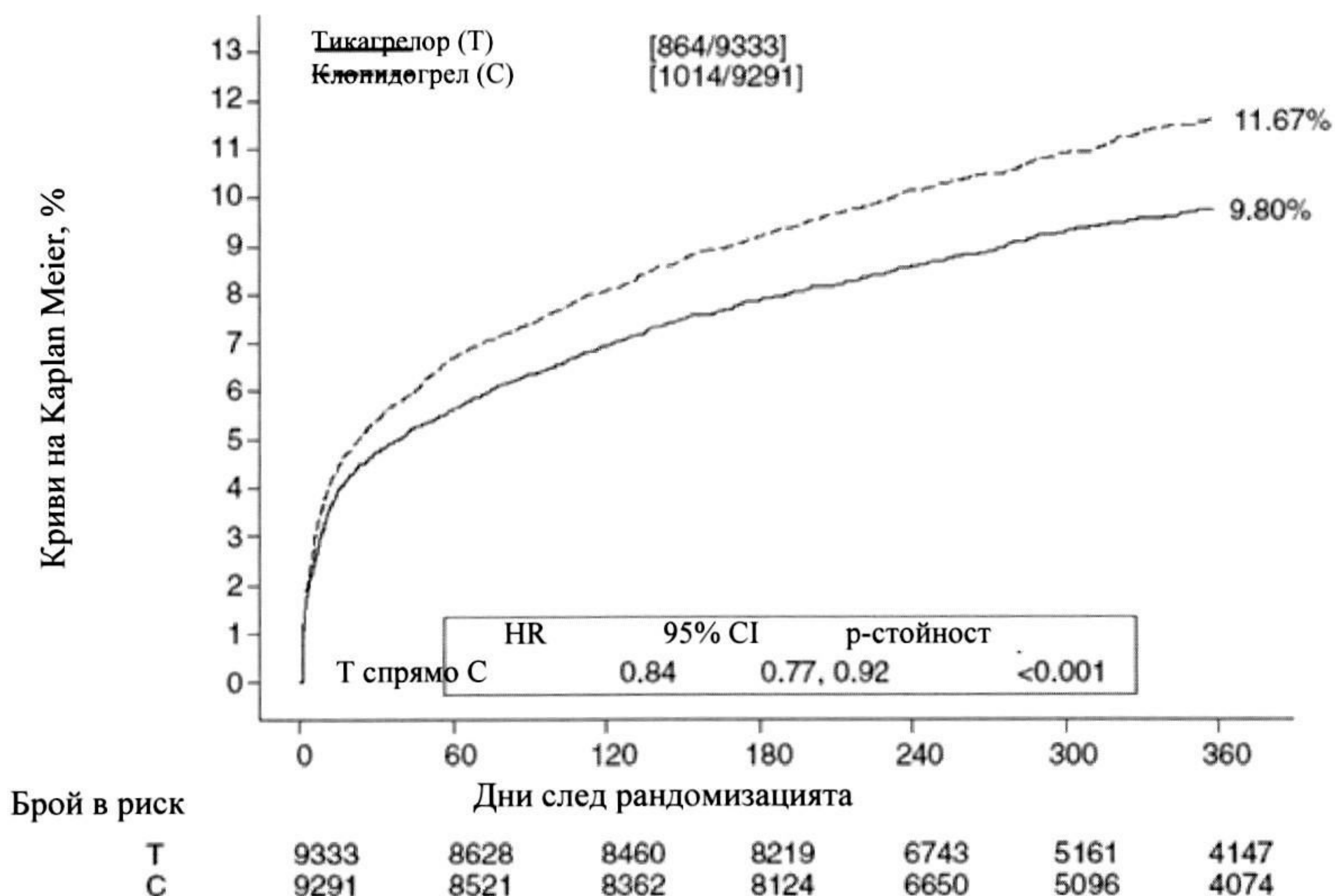
Терапевтичният ефект на тикагрелор, надхвърлящ този на клопидогрел, изглежда сходен в много подгрупи, включително тегло, пол, анамнеза за захарен диабет, транзиторна исхемична атака или не-хеморагичен инсулт, или реваскуларизация; при съпътстващо лечение включващо хепарин, GpIIb/IIIa инхибитори и инхибитори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

Установено е слабо сигнификантно терапевтично взаимодействие в зависимост от региона, съгласно което коефициентът на риска (Hazard ratio, HR) за първичната крайна точка е в полза на тикагрелор за останалата част на света, но е в полза на клопидогрел за Северна Америка, която съставлява приблизително 10 % от цялата проучвана популация (p-стойност на взаимодействие=0,045). Експлораторните анализи предполагат вероятна връзка с дозата на АСК, като с увеличаване на дозата на АСК се наблюдава намалена ефикасност на тикагрелор. Хроничната дневна доза АСК, която да съпътства тикагрелор, трябва да бъде 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 сравнение с клопидогрел, тикагрелор намалява честотата на настъпване на инцидентите, влизащи в състава на първичната съставна крайна точка– както в популацията с НС/МИБ ST-E, така и в популацията с МИС ST-E (Таблица 4). Следователно, Тилобрастил 90 mg два пъти дневно заедно с ниска доза АСК може да се използва при пациенти с ОКС (нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без ST-елевация [МИБ ST-E] или миокарден инфаркт със ST-елевация [МИС ST-E]); включително пациенти, лекувани медикаментозно, и пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) или байпас на коронарна артерия (КАБ).

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

	Тикагрелор 90 mg два пъти дневно (% пациенти със събитие) N=9333	Клопидогрел 75 mg веднъж дневно (% пациенти със събитие) N=9291	ARR ^a (%/г)	OPR ^a (%) (95% CI)	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 ^г
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, РИ, ПНМК, или други АТС ^a	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Смърт без значение от причината	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^г
Дефинитивна тромбоза на стента	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^г

^aAPP = абсолютна редукция на риска; ORP = относителна редукция на риска = (1-коэффициент на риска) x 100%. Отрицателна ORP означава повишаване на относителния риск.

^бс изключение на „тих“ МИ.

^вСРИ = сериозна рекурентна исхемия; РИ = рекурентна исхемия; ПНМК = преходно нарушение на мозъчното кръвообращение; АТС = артериално тромботично събитие. Общо МИ включва „тих“ МИ, дата на събитието е датата на неговото установяване.

^гноминална стойност на сигнификантност; всички останали са формално статистически сигнификантни по предефинирано йерархично тестване.

PLATO генетично подпроучване

Определянето на CYP2C19 и ABCB1 генотипа на 10 285 пациенти в PLATO дава възможност за асоциация 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 пациентите. 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 КАБ значително кървене в PLATO се повишава с тикагрелор в сравнение с клопидогрел при пациенти с един или повече CYP2C19 алели със загуба 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 %, ORP 8 %, KP 0,92; p=0,0257), 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 променлива 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). Увеличението на вентрикуларните паузи в острата фаза на ОКС е по-изразено при пациентите на тикагрелор с анамнеза за ХСН (9,2% с анамнеза за ХСН спрямо 5,4 % при пациенти без анамнеза за ХСН; за пациентите на 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.

Проучване PEGASUS (анамнеза за миокарден инфаркт)

PEGASUS TIMI-54 е проучване с 21 162 пациенти, с дизайн зависещ от настъпващото събитие.



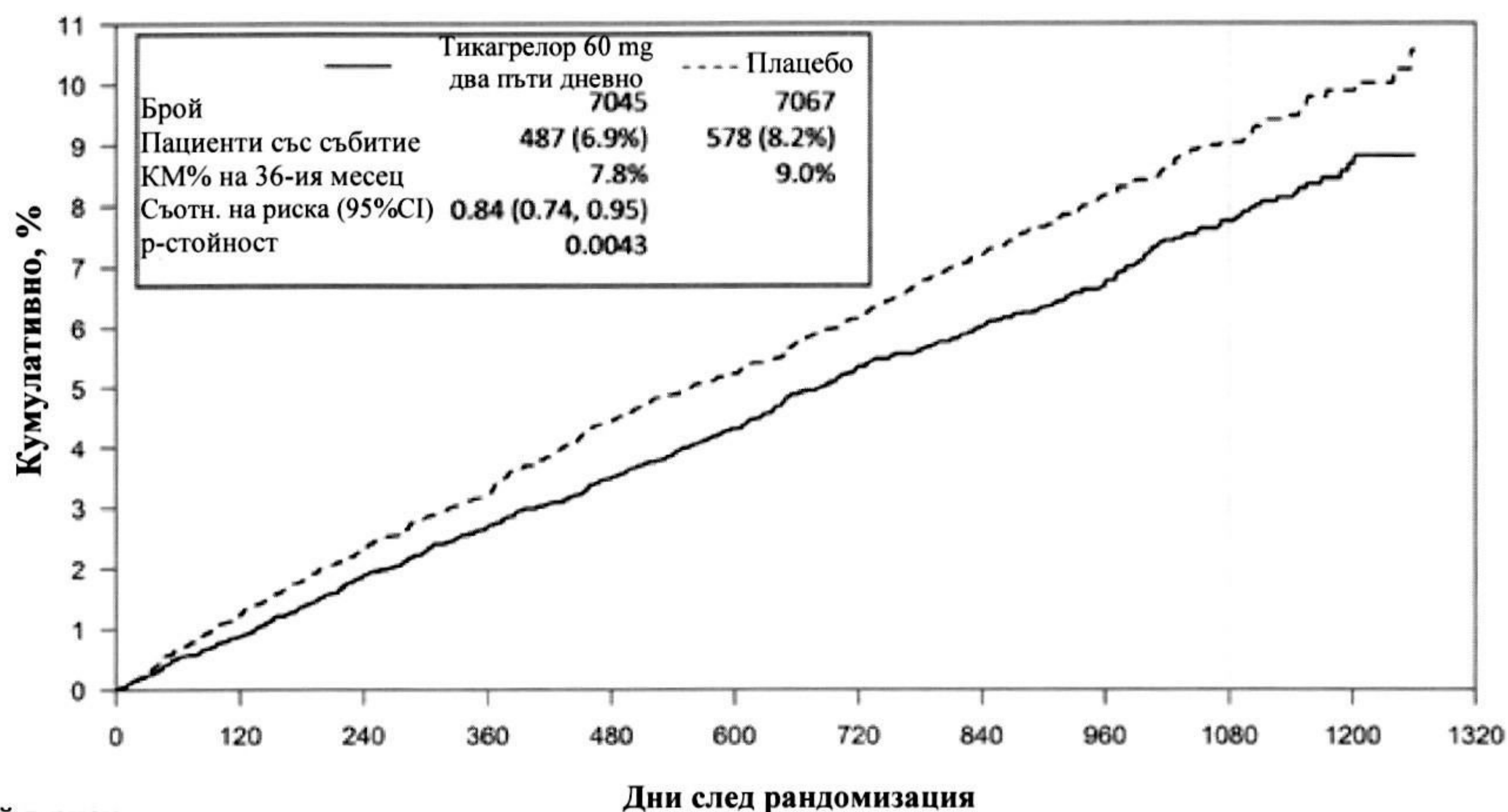
рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, международно многоцентрово проучване с паралелни групи за оценка на превенцията на атеротромботични събития с тикагрелор, прилаган в 2 дози (90 mg два пъти дневно или 60 mg два пъти дневно) в комбинация с ниска доза АСК (75-150 mg), в сравнение с терапия само с АСК при пациенти с анамнеза за МИ и допълнителни рискови фактори за атеротромбоза.

Пациенти, подходящи за включване в проучването са били такива на възраст 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 предшестваш МИ, данни за многосъдова ИБС или хронична бъбречна дисфункция извън крайния стадий.

Пациентите не са били подходящи за включване в проучването, ако са имали планирана употреба на P2Y12-рецепторен антагонист, дипиридабол, 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 първичната клинична съставна крайна точка от СС смърт, МИ и инсулт (PEGASUS)



Брой в риск		Дни след рандомизация										
Тик. 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710	
Плацебо	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714	

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

	Тикагрелор 60 mg два пъти дневно + АСК N = 7045	Само АСК N = 7067
--	--	----------------------



Характеристика	Пациенти със събития	КМ %	HR (95% CI)	Пациенти със събития	КМ %	
Първична крайна точка						
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 (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 р-стойностите са изчислени отделно за тикагрелор спрямо терапия само с АСК от модел на пропорционалните рискове на Сох, като групата на лечение е единствената експланаторна променлива.

КМ процент, изчислен на 36-ти месец.

Бележка: броят на първите събития за компонентите СС смърт, МИ и инсулт е действителният брой на първи събития за всеки компонент и не се добавя към броя на събитията в съставната крайна точка (s) показва статистическа значимост.

CI = доверителен интервал; СС = сърдечно-съдов; HR = коефициент на риска; КМ = Kaplan-Meier; 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 АСК превъзхождат самостоятелното лечение с АСК 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 % ОРР и 1,27 % АРР за тикагрелор 60 mg и 15 % ОРР и 1,19 % АРР 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 на поносимост и безопасност по отношение на риска от кървене и диспнея. Следователно, само Тилобрастил 60 mg два пъти дневно, приложен едновременно с АСК, се препоръчва 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 АСК, тикагрелор 60 mg два пъти дневно значимо понижава първичната съставна крайна точка от СС смърт, МИ и инсулт. Всеки от компонентите допринася за понижението на първичната съставна крайна точка (СС смърт 17 % ОРР, МИ 16 % ОРР и инсулт 25 % ОРР).

ОРР за съставната крайна точка от 1 до 360 дни (17 % ОРР) и от 361 дни нататък (16 % ОРР) е подобно. 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 съставна 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 края 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 разлика 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 вазооклузивните кризи.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тикагрелор 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 експозициите 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 лица, C_{max} е 529 ng/ml и AUC е 3451 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 3 801 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 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-gr.

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 целите 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 плазмени протеини във висока степен (91 и 99 %).



Биотрансформация

CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизирането 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 P2Y₁₂ АДФ рецептор. Системната експозиция на активния метаболит е приблизително 30-40 % от тази на тикагрелор.

Елиминиране

Основният път за 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 доза. 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 метаболит – 8,5 часа.

Специални популации

Старческа възраст

По-високи експозиции на тикагрелор (приблизително 25% и за C_{max} и 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 смятат 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 1095 ng*h/ml до 1458 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.

Бъбречно 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 метаболит е по-висока приблизително със 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 се наблюдава, когато тикагрелор се прилага непосредствено преди диализата (съответно 49 % и 61 %), което показва, че тикагрелор не се диализира. 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.



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 пациентите 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 европейската раса, пациентите от азиатски произход имат по-висока с 39 % средна бионаличност. В сравнение с пациентите от европейската раса, при самоопределящите се като чернокожи пациенти, бионаличността на тикагрелор е по-ниска с 18 %. В клинично-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 европейската раса. Експозицията при пациенти, които се самоопределят като испано или латино тип, е подобна на тази при пациентите от европейската 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 базата на конвенционалните фармакологични изпитвания 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 чернодробни аденоми вероятно е специфична 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 4.5).

Проучвания при плъхове и зайци показват репродуктивна токсичност с леко понижаване на наддаването на 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

Манитол (E421)

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Царевично нишесте

Нишесте, прежелатинизирано (царевично)

Талк (E553b)

Натриев стеарил фумарат



Филмово покритие

Поли (винилов алкохол) (E1203)

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Глицеролов монокаприлокапрат

Натриев лаурилсулфат

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Блистер от Алуминий-OPA/Alu/PVC или Алуминий-PVC/PE/PVDC (със или без символи слънце/луна), в картонени опаковки от 56, 60 и 168 таблетки
- Календарен блистер от Алуминий-OPA/Alu/PVC или Алуминий-PVC/PE/PVDC (със или без символи слънце/луна), в картонени опаковки от 14, 56 и 168 таблетки
- Групова опаковка, съдържаща 180 (3 опаковки по 60) таблетки в блистер от Алуминий-OPA/Alu/PVC или Алуминий-PVC/PE/PVDC (със или без символи слънце/луна)
- Групова опаковка, съдържаща 168 (3 опаковки по 56) таблетки в календарен блистер от Алуминий-OPA/Alu/PVC или Алуминий-PVC/PE/PVDC (със или без символи слънце/луна)
- Бутилки от полиетилен с висока плътност (High Density Polyethylene (HDPE)), затворени с полипропиленова капачка (PP), защитена срещу отваряне от деца, съдържащи 30, 60 или 250 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20240126



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

Дата на първо разрешаване за употреба: 21/05/2024

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2025

