

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ПРОДУКТ
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Код Род. № 20220088/89
86/МММР-61579-5
06-02-2023

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тигрелор 60 mg филмирани таблетки
Тигрелор 90 mg филмирани таблетки

Tigrelor 60 mg film-coated tablets
Tigrelor 90 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg тикагрелор (ticagrelor).
Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg тикагрелор (ticagrelor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Тигрелор 60 mg филмирани таблетки:
Розови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър приблизително 8,1 mm.

Тигрелор 90 mg филмирани таблетки:
Жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър приблизително 9,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тигрелор, 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 Тигрелор, трябва също така да приемат ниска поддържаща доза от 75-150 mg ASA дневно, освен ако това е изрично противопоказано.



Остри коронарни синдроми

Лечението с Тигрелор трябва да започва 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 Тигрелор 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).

Анамнеза за миокарден инфаркт

Тигрелор 60 mg два пъти дневно е препоръчителната доза, когато е необходимо удължено 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 продължаваща терапия след началното лечение от една година с Тигрелор 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 от МИ или до една година след спиране на предшествашото лечение с АДФ-рецепторен инхибитор. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на удължено лечение с Тигрелор над 3 години.

Ако е необходима смяна на терапията, първата доза Тигрелор трябва да бъде приложена 24 часа след последната доза на другото антитромботично лекарство.

Пропуснатата доза

Също така трябва да се избягва пропускането на таблетка. Пациент, който е пропуснал да приеме дозата си Тигрелор, 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

Тигрелор 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 Тигрелор 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 Тигрелор при деца на възраст под 18 години не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Тигрелор може да се приема с или без храна.



При пациентите, 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 (СН8 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 Тигрелор с мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир), тъй като може да доведе до значително повишение на експозицията на Тигрелор (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кървене

Приложението на Тигрелор 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, Тигрелор трябва да се прилага с повишено внимание при следните групи пациенти:

- Пациентите със склонност към кървене (напр. поради скорошна травма, операция, нарушения в кръвосъсирването, активен или скорошен стомашно-чревен кръвоизлив). Приложението на Тигрелор 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 Тигрелор.

Трансфузията на тромбоцитна маса не обръща антитромботичния ефект на Тигрелор при здрави доброволци и е малко вероятно да има клинична полза при пациенти с кървене. Понеже едновременното приложение на Тигрелор 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 Тигрелор 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 Тигрелор, 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 (САВГ), при Тигрелор се наблюдава по-продължително кървене отколкото при клопидогрел, когато е спрял 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, Тигрелор 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 Тигрелор в продължение най-много до 12 месеца (проучване PLATO).

В PEGASUS пациенти с анамнеза за МИ с предшестващ исхемичен инсулт не са включвани.

Поради това, при липса на данни, лечение повече от една година не се препоръчва при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Употребата на Тигрелор е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3). Има ограничен опит с Тигрелор 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 Тигрелор 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 Тигрелор.

Следователно, поради ограничения клиничен опит, Тигрелор трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Освен това, Тигрелор 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 Тигрелор, отколкото с клопидогрел, по време на острата фаза на техния ОКС.

Увеличението на установените с холтер вентрикуларни паузи с Тигрелор 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 Тигрелор или в сравнение с клопидогрел. В тази популация пациенти не е имало никакви странични клинични последиствия, 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 Тигрелор. 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 Тигрелор. Тигрелор 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 Тигрелор 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 Тигрелор. 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 Тигрелор, като се обръща особено внимание на пациенти ≥ 75 години, пациенти с умерена/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 Тигрелор (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 Тигрелор при пациенти с уремична 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, анти-тромбоцитен 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 съобщават при пациенти, приемащи тикагрелор. Това е свързано с инхибиране на P2Y₁₂-рецептора върху тромбоцитите на здравите донори от тикагрелор в серума/плазмата на пациента при теста. Информация за съпътстваща терапия с тикагрелор се изисква, когато се разчитат тестовете за тромбоцитната функция при диагностициране на ХИТ.

При пациенти, които са развили ХИТ, съотношението полза-риск от продължително лечение с тикагрелор трябва да се оцени, като се вземат предвид и протромботичния статус на ХИТ и повишения риск от кървене при съпътстваща терапия с антикоагулант и тикагрелор.



Други

На база на наблюдаваната в PLATO връзка между поддържащата доза ASA и относителната ефикасност на Тигрелор в сравнение с клопидогрел, не се препоръчва едновременното приложение на Тигрелор и висока поддържаща доза ASA ($> 300 \text{ mg}$) (вж. точка 5.1).

Ранно преустановяване

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тигрелор е преди всичко субстрат на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP3A4. Тигрелор е също субстрат на Р-гликопротеина (Р-рр) и слаб инхибитор на Р-рр и може да повиши експозицията на субстрати на Р-рр.

Ефекти на лекарствени и други продукти върху Тигрелор

Инхибитори на CYP3A4

- Мощни инхибитори на CYP3A4 – едновременното приложение на кетоконазол с Тигрелор води до повишаване на C_{max} и AUC на Тигрелор, съответно 2,4 пъти и 7,3 пъти. C_{max} и AUC на активния метаболит се 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 CYP3A4 инхибитори с Тигрелор е противопоказано (вж. точка 4.3).
- Умерени инхибитори на CYP3A4 – едновременното приложение на дилтиазем с Тигрелор повишава C_{max} на Тигрелор с 69 %, а AUC – до 2,7 пъти и понижава C_{max} на активния метаболит с 38 %, докато AUC остава непроменена. Тигрелор 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 Тигрелор.
- Наблюдавана е 2 пъти увеличена експозиция на Тигрелор след консумация на големи количества сок от грейпфрут дневно (3 x 200 ml). Тази степен на повишена експозиция не се очаква да бъде клинично значима за повечето пациенти.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на рифампицин и Тигрелор води до понижаване на C_{max} и AUC на Тигрелор 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 фенобарбитал) също да понижават експозицията на Тигрелор.

Едновременното приложение на Тигрелор с мощни индуктори на CYP3A може да понижи експозицията и ефикасността на Тигрелор, и поради тази причина не се насърчава тяхното съпътстващо приложение с Тигрелор.

Циклоспорин (инхибитор на Р-рр и CYP3A)



Едновременното приложение на циклоспорин (600 mg) с Тигрелор води до повишаване на C_{max} и AUC на Тигрелор 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 Тигрелор с други активни вещества, които също са мощни инхибитори на P-гр и умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. верапамил, хинидин), които също могат да повишат експозицията на Тигрелор. 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 Тигрелор с хепарин, еноксапарин и АСК или дезмопресин не оказват въздействие върху фармакокинетиката на Тигрелор или активния му метаболит, или върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, в сравнение с Тигрелор, приложен самостоятелно. Ако е клинично показано, лекарствени продукти, които изменят хемостазата, трябва да се използват с повишено внимание в комбинация с Тигрелор.

Наблюдавана е забавена и понижена експозиция на перорални инхибитори на P2Y₁₂, включително Тигрелор и неговия активен метаболит при пациенти с ОКС лекувани с морфин (35% понижаване на експозицията на Тигрелор). 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 Тигрелор при пациенти с едновременно приложение на Тигрелор и морфин. При пациенти с ОКС, при които морфинът не може да бъде спряен и бързото инхибиране на P2Y₁₂ е от съществено значение, може да се обмисли употреба на парентерален инхибитор на P2Y₁₂.

Ефекти на Тигрелор върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4

- Симвастатин – едновременното приложение на Тигрелор 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 съответно с 64 % и 52 %, като в отделни случаи се достига 2- до 3-кратно повишаване. Едновременното приложение на Тигрелор 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 Тигрелор. Тигрелор може да оказва сходен ефект върху ловастатин. Не се препоръчва едновременната употреба на Тигрелор със симвастатин или ловастатин в дози, надвишаващи 40 mg.
- Аторвастатин – едновременното приложение на аторвастатин и Тигрелор води до повишаване на C_{max} и AUC на аторвастатиновата 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, метаболизирани от CYP3A4. Пациентите в проучването PLATO, които са получавали Тигрелор, са приемали различни статини без съображение по отношение на безопасността на статина при 93 % от кохортата на PLATO, която е приемала тези лекарствени продукти. Тигрелор е слаб инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на Тигрелор със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. цизаприд или ергоалкалоиди) не се препоръчва. Тигрелор може да повиши експозицията на тези лекарствени продукти.



P-гр субстрати (включително дигоксин, циклоспорин)

Едновременното приложение с Тигрелор 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 Тигрелор, като в някои отделни случаи се отчитат максимум двукратни повишавания. В присъствието на дигоксин C_{max} и AUC на Тигрелор и активния му метаболит не се повлияват. Следователно, при едновременно приложение на Тигрелор с P-гр-зависими лекарствени продукти с малък терапевтичен индекс като дигоксин, се препоръчва подходящ клиничен и/или лабораторен контрол.

Тигрелор не оказва влияние върху концентрацията на циклоспорин в кръвта. Ефектът на Тигрелор върху други субстрати на P-гр не е проучван.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C9

Едновременното приложение на Тигрелор с толбутамид не води до промяна на плазмените концентрации на който и да е от двата продукта, което предполага, че Тигрелор 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 Тигрелор с левоноргестрел и етинилестрадиол води до повишаване на експозицията към етинилестрадиол с приблизително 20 %, но не повлиява фармакокинетиката на левоноргестрел. При едновременно приложение на левоноргестрел и етинилестрадиол с Тигрелор 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 Тигрелор 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 клиничните проучвания Тигрелор е прилаган едновременно с АСК, 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 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 Тигрелор 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 Тигрелор с лекарствени продукти, за които е известно, че променят хемостазата, трябва да се извършва с повишено внимание. Поради съобщения за абнормно кожно кървене с SSRI (напр. пароксетин, сертралин и циталопрам), препоръчва се внимание, когато SSRI се прилагат с Тигрелор, 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 Тигрелор.

Бременност

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

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на Тигрелор 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 Тигрелор, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Тигрелор 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

Тигрелор не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с Тигрелор се съобщава замайване 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 Тигрелор 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 пациентите на Тигрелор 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 Тигрелор, имат по-висока честота на преустановяване на терапията поради нежелани събития в сравнение с групата на терапия само с ASA (16,1 % за Тигрелор 60 mg с ASA спрямо 8,5 % за терапия само с ASA). Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, лекувани с Тигрелор, 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 Тигрелор (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
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*
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, включително ангиоедем ^c
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперурикемия ^d	Подагра/ Подагрозен артрит	
Психични нарушения			Объркване
Нарушения на нервната система		Замайване, Синкоп, Главоболие	Вътречерепен кръвоизлив
Нарушения на очите			Кръвоизлив в окото ^e
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Кръвоизлив в ухото
Сърдечни нарушения			Брадиаритмия, AV-блок ^c
Съдови нарушения		Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Кървене от респираторната система ^f	
Стомашно-чревни нарушения		Стомашно-чревен кръвоизлив ^g , Диария, Гадене, Диспепсия, Запек	Ретроперитонеален кръвоизлив
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Подкожно или дермално кървене ^h , Обрив, Сърбеж	
Нарушения на мускулно-скелетната			Мускулно кървене ⁱ



система и съединителната тъкан			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Кървене от пикочните пътища ^j	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Кървене от репродуктивната система ^k
Изследвания		Повишен креатинин в кръвта ^d	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Кръвоизлив след процедура, Травматично кървене ^l	

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

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

^c Идентифицирана в постмаркетингов опит

^d Честотите са получени от лабораторни наблюдения (пикочна киселина повишена > горната граница на нормата спрямо изходно ниво под или в референтните граници. Креатинин повишен > 50 % спрямо изходно ниво.), а не е приблизителна честота на съобщаване на нежелани събития. е напр. конюнктивално, ретинно, вътреочно кървене

^f напр. епистаксис, хемоптиза

^g напр. кървене от венците, кръвоизлив от ректума, кръвоизлив от стомашна язва

^h напр. екхимоза, кожен кръвоизлив, петехии

ⁱ напр. хемартроза, мускулен кръвоизлив

^j напр. хематурия, хеморагичен цистит

^k напр. вагинален кръвоизлив, хематоспермия, постменопаузален кръвоизлив

^l напр. контузия, травматичен хематом, травматичен кръвоизлив

* Идентифицирана в постмаркетингов опит

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)

	Тигрелор 90 mg два пъти дневно	Клопидогрел N=9 186	Р-стойност
--	--------------------------------------	------------------------	------------



	N=9 235		
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 CABG	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 $> 50 \text{ g/l}$ 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 $30\text{-}50 \text{ g/l}$ 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 $> 50 \text{ g/l}$ или с интракраниална хеморагия.

Незначително кървене по TIMI: Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с $30\text{-}50 \text{ g/l}$.

***p-стойност,** изчислена от модел на пропорционалните рискове на Cox, като групата на лечение е единствената експланаторна променлива

Тигрелор 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 или слабо кървене по TIMI (Таблица 2). Обаче, появата на комбинирано значително+незначително кървене в PLATO е повече с Тигрелор, в сравнение с клопидогрел. Малко пациенти в PLATO имат фатални кръвоизливи: 20 (0,2 %) за Тигрелор и 23 (0,3 %) за клопидогрел (вж. точка 4.4).

Възраст, пол, телесно тегло, раса, географски район, съпътстващи заболявания, съпътстваща терапия и анамнез, 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 1584-те пациенти (12 % от кохортата) с направен коронаро-артериален байпас (CABG) са получили PLATO значително фатално/животозастрашаващо кървене без разлика между терапевтичните групи. Фатално кървене, свързано с CABG, се появява при 6 пациенти във всяка от терапевтичните групи (вж. точка 4.4).

Несвързано с CABG кървене и несвързано с интервенции кървене:



Няма разлика между Тигрелор 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 Тигрелор. Също така, ако се изключат всички свързани с интервенции кръвоизливи, повече кръвоизливи се наблюдават при Тигрелор, отколкото при клопидогрел (Таблица 2). Прекратяване на лечението поради несвързани с интервенции кръвоизливи е по-често с Тигрелор (2,9 %), отколкото с клопидогрел (1,2 %; $p < 0,001$).

Интракраниална хеморагия:

Интракраниалните кръвоизливи, несвързани с интервенции, са повече при приложение на Тигрелор ($n=27$ кръвоизлива при 26 пациенти, 0,3 %), отколкото с клопидогрел ($n=14$ кръвоизлива, 0,2 %), от които 11 кръвоизлива с Тигрелор 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)

	Тигрелор 60 mg два пъти дневно + ASA N=6 958		Само ASA N=6 996	
Крайни точки за безопасност	KM %	Коефициент на риска (95 % CI)	KM %	p-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 преляти ≥ 4 единици червени кръвни клетки.

Значително друго (PLATO): Значимо инвалидизиращо ИЛИ клинично видимо с 30-50 g/l понижение на хемоглобина, ИЛИ преляти 2-3 единици червени кръвни клетки.

Незначително (PLATO): Изисква медицинска интервенция за спиране или лечение на кървенето.

В PEGASUS значителното кървене (TIMI) при Тигрелор 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 повишение на вътречерепните кръвоизливи в сравнение с терапията само с ASA. Има малко събития на фатално кървене в проучването, 11 (0,3 %) за Тигрелор 60 mg и 12 (0,3 %) за терапията само с ASA. Наблюдаваният повишен риск от значително кървене (TIMI) с Тигрелор 60 mg се дължи предимно на по-високата честота на друго значително кървене (TIMI), свързано със събития в стомашно-чревния системно-органен клас.

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 Тигрелор 60 mg в сравнение с групата на терапията 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 Тигрелор 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 Тигрелор 60 mg и терапия само с ASA (n=13, 0,2 % в двете групи на лечение). Наблюдава се незначително повишение на ВЧК свързано с травма и процедури при лечение с Тигрелор 60 mg, (n=15, 0,2 %) в сравнение с терапията само с ASA (n=10, 0,1 %). Съобщени са 6 фатални ВЧК с Тигрелор 60 mg и 5 фатални ВЧК с терапия само с ASA.



ASA. 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 Тигрелор. 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 Тигрелор, и за 7,8 % от пациентите, лекувани с клопидогрел. При 2,2 % от пациентите, приемащи Тигрелор, 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 % Тигрелор; 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 Тигрелор, може да имат повишен риск от получаване на несериозна диспнея (3,29 % Тигрелор спрямо 0,53 % клопидогрел) и сериозна диспнея (0,38 % Тигрелор спрямо 0,00 % клопидогрел). В абсолютни стойности този риск е по-висок отколкото в цялостната популация на PLATO. Тигрелор 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 Тигрелор, 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 Тигрелор не се асоциира с нова поява или влошаване на сърдечно или белодробно заболяване (вж. точка 4.4). Тигрелор не повлиява белодробните функционални тестове.

В PEGASUS диспнея се съобщава при 14,2% от пациентите, приемащи Тигрелор 60mg два пъти дневно, и при 5,5 % от пациентите, приемащи само ASA. 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 Тигрелор пациенти, спрямо 13 % от получаващите клопидогрел пациенти. Съответните стойности в PEGASUS са съответно 9,1 %, 8,8 % и 5,5 % за Тигрелор 90 mg, 60 mg и плацебо. Средната серумна пикочна киселина се повишава с близо 15 % при приложение на Тигрелор, в сравнение с приблизително 7,5 % при приложение на клопидогрел, а след спиране на лечението се понижава приблизително до 7 % при приложение на Тигрелор, 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 Тигрелор 90mg и 60 mg в сравнение с 1,5 % понижение в групата с плацебо. В PLATO честотата на подагрозен артрит е 0,2 % за Тигрелор спрямо 0,1 % за клопидогрел. Съответните стойности за подагра/подагрозен артрит в PEGASUS са 1,6 %, 1,5 % и 1,1 % съответно за Тигрелор 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

Тигрелор се понася добре при еднократни дози до 900 mg. Гастроинтестиналната токсичност е била дозополитирана 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 Тигрелор и Тигрелор 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 Тигрелор 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

Тигрелор съдържа Тигрелор, 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. Тигрелор не предотвратява свързването с АДФ, а когато се свързва с P2Y₁₂ рецептора, възпрепятства сигналната трансдукция, индуцирана от АДФ. Тъй като тромбоцитите участват в иницирането 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.

Тигрелор 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, Тигрелор 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 ASA, Тигрелор 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 Тигрелор, 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 CABG процедура, рискът от кървене свързан с Тигрелор 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 Тигрелор 90 mg два пъти дневно води до абсолютно повишаване на ИТА с 26,4 %, а преминаването от лечение с Тигрелор на лечение с клопидогрел води до абсолютно понижаване на ИТА с 24,5 %. Пациентите могат да преминават от клопидогрел на Тигрелор без прекъсване на антиагрегантното действие (вж. точка 4.2).

Клинична ефикасност и безопасност

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

- Проучването PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes (Тромботично инхибиране и клиничен изход на пациента)], сравнение на Тигрелор с клопидогрел, и двата прилагани в комбинация с ASA, и друга стандартна терапия.
- Проучването PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TigrElor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients (Превенция с Тигрелор на вторични тромботични събития при високорискови пациенти с остър коронарен синдром)], сравнение на Тигрелор, комбиниран 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, Тигрелор 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 Тигрелор.

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 Тигрелор 90 mg два пъти дневно за 12 месеца (вж. точка 4.2). Лечението на 54 пациенти с ОКС с Тигрелор вместо с клопидогрел предотвратява 1 атеротромботично събитие; лечението на 91 пациенти предотвратява 1 СС смърт (вж. Фигура 1 и Таблица 4).

Терапевтичният ефект на Тигрелор, надхвърлящ този на клопидогрел, изглежда сходен в много подгрупи, включително тегло, пол, анамнеза за захарен диабет, транзиторна искемична атака или не-хеморагичен инсулт, или реваскуларизация; при съпътстващо лечение включващо хепарин, GrIIb/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 рандомизацията лечебен подход (инвазивен или медикаментозен).

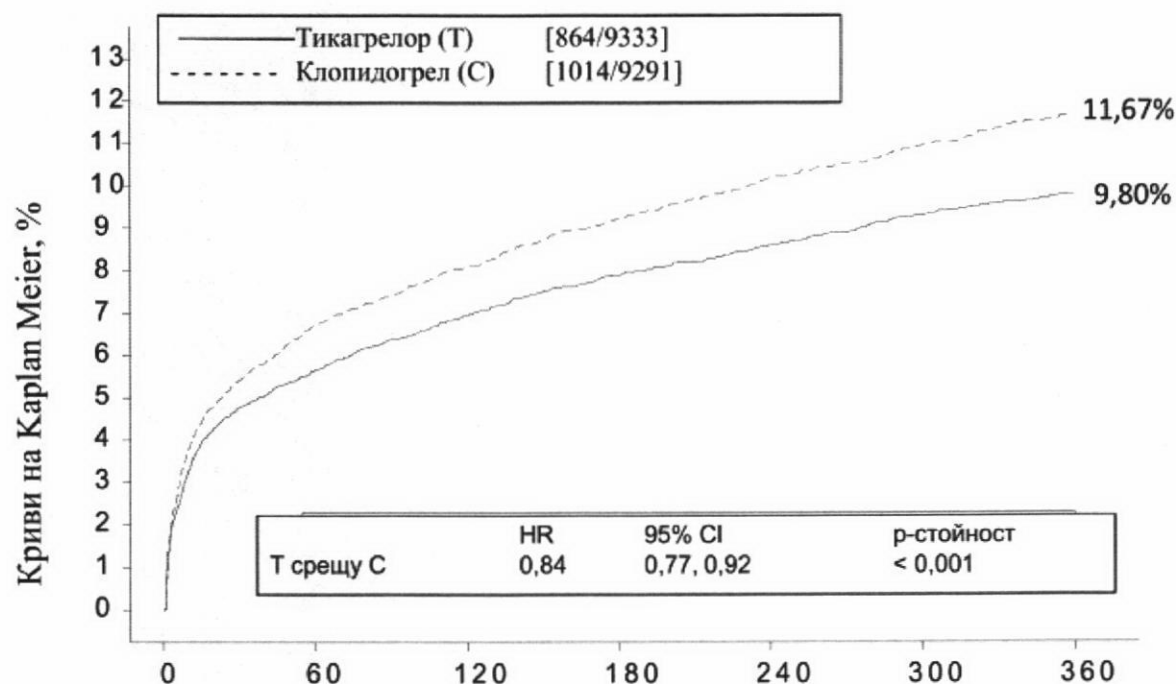
Установено е слабо сигнификантно терапевтично взаимодействие в зависимост от региона, съгласно което коефициентът на риска (HR) за първичната крайна точка е в полза на Тигрелор за останалата част на света, но е в полза на клопидогрел за Северна Америка, която съставлява приблизително 10 % от цялата проучвана популация (p-стойност на взаимодействие=0,045). Експлораторните анализи предполагат вероятна връзка с дозата на ASA, като с увеличаване на дозата на ASA се наблюдава намалена ефикасност на Тигрелор.

Хроничната дневна доза ASA, която да съпътства Тигрелор, 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)



Брой застрашени

T	9 333	8 628	8 460	8 219	6 743	5 161	4 147
C	9 291	8 521	8 362	8 124	6 650	5 096	4 047

В сравнение с клопидогрел, Тигрелор намалява честотата на настъпване на инцидентите, влизащи в състава на първичната съставна крайна точка – както в популацията с UA/NSTEMI, така и в популацията с STEMI (Таблица 4). Следователно, Тигрелор 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)

	Тигрелор 90 mg два пъти дневно (% пациенти със събитие) N=9 333	Клопидогрел 75 mg веднъж дневно (% пациенти със събитие) N=9 291	APP ^a (%/yr)	OPP ^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 ^d
СС смърт	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
МИ (с изкл. на „тих” МИ) ^b	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 ^c	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 ^d
Дефинитивна тромбоза на стента	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR=абсолютна редукция на риска; ORR=относителна редукция на риска=(1-Коефициент на риск) x 100 %.

Отрицателна ORR означава повишаване на относителния риск.

^b с изключение на „тих” МИ.

^c СРИ=сериозна рекурентна исхемия; RI=рекурентна исхемия; TIA=транзиторна исхемична атака; АТС=артериално тромботично събитие. Общо МИ включва „тих” МИ, дата на събитието е датата на неговото установяване.

^d номинална стойност на сигнификантност; всички останали са формално статистически сигнификантни по пре-дефинирано 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 Тигрелор 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 Тигрелор и клопидогрел при общо значителните хеморагични инциденти в PLATO, въпреки генотипа CYP2C19 или ABCB1. Несвързаното с CABG значително кървене в PLATO се повишава с Тигрелор 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 Тигрелор



по отношение на ефикасност в сравнение с клопидогрел не се компенсира от случаите на значително кървене (APP 1,4 %, OPP 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 Тигрелор (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 Тигрелор 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 Тигрелор, 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 настъпващите събития, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, международно многоцентрово проучване с паралелни групи за оценка на превенцията на атеротромботични събития с Тигрелор, прилаган в 2 дози (90 mg два пъти дневно или 60 mg два пъти дневно) в комбинация с ниска доза ASA (75-150 mg), в сравнение с терапия 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 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)

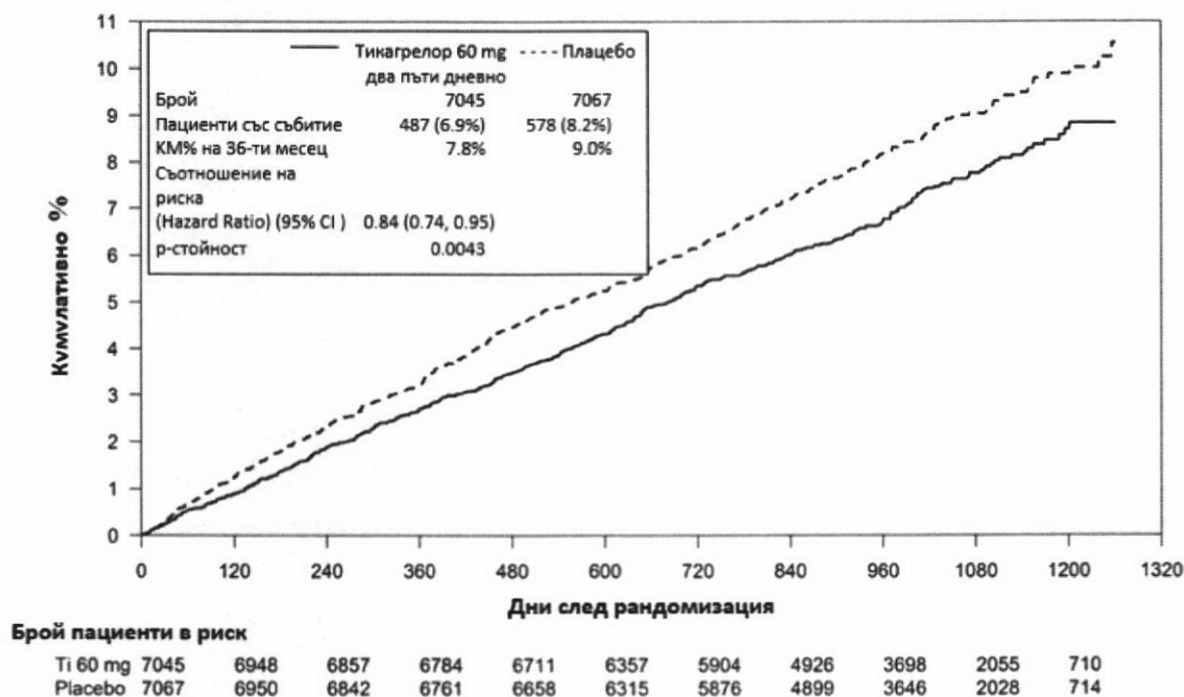


Таблица 5 – Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (PEGASUS)

	Тигрелор 60 mg два пъти дневно +ASA N=7 045я			Само ASA N=7 067		p-стойност
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 Тигрелор спр. терапия само с ASA от модел на пропорционалните рискове на Cox, 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 Тигрелор 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 Тигрелор 60 mg и 15 % RRR и 1,19 % ARR за Тигрелор 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 Тигрелор 60 mg два пъти дневно, приложен едновременно с ASA, 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.

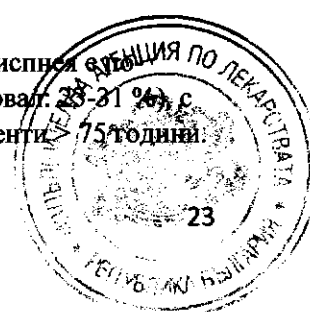
В сравнение със самостоятелното лечение с ASA, Тигрелор 60 mg два пъти дневно значимо понижава първичната съставна крайна точка от СС смърт, МИ и инсулт. Всеки от компонентите допринася за понижението на първичната съставна крайна точка (СС смърт 17 % RRR, МИ 16 % RRR и инсулт 25 % RRR).

RRR за съставната крайна точка от 1 до 360 дни (17 % RRR) и от 361 дни нататък (16 % RRR) е подобно. Има ограничени данни за ефикасността и безопасността на удължено лечение с Тигрелор 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 Тигрелор 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 Тигрелор 60 mg поради кървене и диспнея е 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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Тигрелор във всички подгрупи на педиатричната популация за остри коронарни синдроми (ОКС) и анамнеза за миокарден инфаркт (МИ) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

Абсорбцията на Тигрелор е бърза, с медиана на t_{max} приблизително 1,5 часа. Превръщането на Тигрелор 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 Тигрелор 90 mg на гладно при здрави лица, 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 Тигрелор 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 Тигрелор е 391 ng/ml и AUC е 3 801 ng*h/ml в стационарно състояние за Тигрелор 60 mg. За Тигрелор 90 mg C_{max} е 627 ng/ml и AUC е 6 255 ng*h/ml в стационарно състояние.

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

Тигрелор 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 Тигрелор и активния метаболит. Началната експозиция (0,5 и 1 час след приложение) от стритите таблетки Тигрелор, 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 Тигрелор е 87,5 l. Тигрелор и активният му метаболит се свързват с човешките плазмени протеини във висока степен (> 99,0 %).

Биотрансформация

CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизирането на Тигрелор и образуването на активния му метаболит, като техните взаимодействия с други субстрати на CYP3A4 варират от активизиране до инхибиране. Основният метаболит на Тигрелор 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 Тигрелор.

Елиминиране

Основният път за елиминиране на Тигрелор е чрез чернодробна трансформация. При прилагане на радиоактивно маркиран Тигрелор средното възстановяване на радиоактивността е приблизително 84 % (57,8 % във фецеса, 26,5 % в урината). Количеството на Тигрелор 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 Тигрелор е приблизително 7 часа, а на активния му метаболит – 8,5 часа.

Специални популации

Старческа възраст

По-високи експозиции на Тигрелор (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

Тигрелор не е оценяван в педиатричната популация (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пол

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

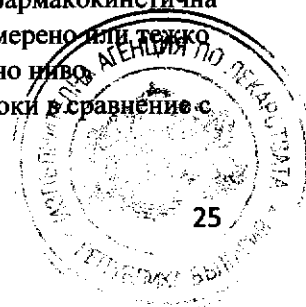
Бъбречно увреждане

В сравнение с хора с нормална бъбречна функция, при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) експозицията на Тигрелор 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 Тигрелор 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 Тигрелор се прилага непосредствено преди диализата (съответно 49% и 61%), което показва, че Тигрелор 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 Тигрелор са по-високи съответно с 12 % и 23 %, обаче ИТА ефектът на Тигрелор е подобен в двете групи. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Няма проучвания с Тигрелор 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 Тигрелор 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 Тигрелор е по-ниска с 18 %. В клинично-фармакологични проучвания експозицията (C_{max} и AUC) на Тигрелор 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 Тигрелор 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, Тигрелор 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. Тигрелор 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 Тигрелор 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

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Хидроксипропилцелулоза

Кармелоза калций

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие (за Тигрелор 60 mg)



Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Макрогол 6000 (E1521)

Филмово покритие (за Тигрелор 90 mg)
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)
Макрогол 8000 (E1521)

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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тигрелор се предлага в:

- Блистери от PVC-PVDC/Al фолио: x 14, 28, 30, 56, 60, 100, 168 таблетки
- Блистери от PVC-PVDC/Al фолио: x 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 168 x 1 таблетки
- Бутилки от HDPE с PP капачка с вграден сушител силикагел x 100.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.номер Тигрелор 60 mg филмирани таблетки: 20220088

Рег.номер Тигрелор 90 mg филмирани таблетки: 20220089



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

Дата на първо разрешаване: 15.03.2022

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
12/2022**

