ЛП-№(006672)-(РГ-RU) от 23.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рекловента, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг тикагрелора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого или почти белого до светло-розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рекловента, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан к применению у взрослых пациентов (от 18 лет):

– для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;
– для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом применения препарата Рекловента (в комбинации с АСК) пациенты должны прекратить текущую антиагрегантную терапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты, принимающие препарат Рекловента, должны также ежедневно принимать низкую поддерживающую дозу АСК (75-150 мг), если отсутствуют специфические противопоказания.

Инфаркт миокарда в анамнезе

Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется нагрузочная доза препарата Рекловента, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки.

Рекомендуется длительная терапия тикагрелором, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.). Опыт применения препарата Рекловента в дозе 60 мг свыше 3 лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует.

Пациенты могут начать терапию препаратом Рекловента по 60 мг 2 раза в сутки через один год после инфаркта миокарда независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии.

Пациенты, начавшие прием препарата Рекловента в дозе 90 мг 2 раза в сутки в период острого коронарного синдрома (ОКС), через один год могут продолжить терапию препаратом Рекловента в дозе 60 мг 2 раза в сутки без перерывов.

ИБС и СД2 у пациентов, перенесших ЧКВ

Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД2 без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесшим ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг 2 раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Рекловента, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.).

Пропуск приема дозы

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Рекловента, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующая обычная доза) в обычное время.

Преждевременная отмена терапии

Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Рекловента, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания (см. раздел 4.4.). Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Перевод на терапию

При переводе пациентов на препарат Рекловента первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому его применение у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.3., 5.1. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность тикагрелора у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Рекловента можно принимать независимо от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку (или две таблетки – в случае приема нагрузочной дозы) следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (размер CH8 или больше). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- активное патологическое кровотечение;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- одновременный прием тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром) (см. раздел 4.5);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- у пациентов с предрасположенностью к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушением функции печени средней степени тяжести, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенным риском травмы;
- у пациентов с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), пероральными антикоагулянтами и/или фибринолитиками), в течение 24 часов до приема препарата Рекловента;
- у пациентов с ранее перенесенным ишемическим инсультом при длительности терапии более одного года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе);
- у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести;
- у пациентов с риском развития брадикардии (например, пациентов без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени, обмороком, связанным с брадикардией) при совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию;
- у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе;
- у пациентов в возрасте 75 лет и старше;
- у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью;
- у пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II;
- у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом;
- при сопутствующей терапии дигоксином, мощными ингибиторами P-гликопротеина (P-gp) и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

хинидином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом), препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск кровотечений

При назначении тикагрелора пациентам с повышенным риском развития кровотечений следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических осложнений и риска развития кровотечений.

Если терапия тикагрелором показана, его надо назначать с осторожностью следующим группам пациентов:

– пациентам со склонностью к кровотечениям (например, вследствие недавно перенесенной травмы, недавно проведенной операции, нарушения свертываемости крови, нарушения функции печени средней степени тяжести, активного или недавнего желудочно-кишечного кровотечения) или пациентам с повышенным риском травмы. Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, при наличии в анамнезе внутричерепных кровоизлияний и у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3.);
– пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты, которые могут повышать риск кровотечения (например, НПВП, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема тикагрелора).

В исследовании с участием здоровых добровольцев трансфузия тромбоцитов не приводила к прекращению антитромбоцитарного эффекта тикагрелора и, вероятно, не окажет клинического эффекта у пациентов с кровотечением. Так как при совместном применении тикагрелора и десмопрессина не уменьшалось стандартизированное время кровотечения, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать кровотечение (см. раздел 4.5.).

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или рекомбинантный фактор VIIa могут усиливать гемостаз. После установления причины кровотечения и его купирования можно возобновить терапию тикагрелором.

Хирургические вмешательства

Перед запланированной операцией или началом приема новых препаратов пациенту следует проинформировать врача о том, что он принимает тикагрелор.

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ), при применении тикагрелора было больше кровотечений в сравнении с клопидогрелом при прекращении терапии за один день до хирургического вмешательства, но частота развития больших кровотечений в случае отмены терапии за 2 или более дней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

до хирургического вмешательства была сходной в группах тикагрелора и клопидогрела (см. раздел 4.8.). Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию тикагрелором следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1.).

Пациенты с перенесенным ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС с предшествующим ишемическим инсультом могут принимать тикагрелор до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе) и THEMIS (ИБС и СД2) не были включены пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому при отсутствии данных следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничен, поэтому таким пациентам препарат рекомендуется назначать с осторожностью. Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2., 4.3. и 5.2.).

Брадиаритмия

При суточном мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру отмечено повышение частоты в основном бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях фазы III по оценке безопасности и эффективности тикагрелора явления брадиаритмии регистрировали со схожей частотой для тикагрелора и препаратов сравнения (плацебо, клопидогрел и АСК). Пациентов с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада сердца 2-й или 3-й степени или обморок, связанный с брадикардией) исключали из исследований тикагрелора по изучению исходов. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих пациентов, рекомендуется с осторожностью назначать им тикагрелор (см. разделы 5.1. и 5.2.).

Дополнительную осторожность следует соблюдать при совместном применении тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако в исследовании PLATO не отмечалось клинически значимых побочных эффектов при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33 % – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4 % – дигоксин) (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В ходе исследования PLATO с применением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе ОКС имели желудочковые паузы ≥ 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторирования по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии и не по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (обмороки и установка электрокардиостимулятора).

При постмаркетинговом применении тикагрелора отмечены случаи брадиаритмии и атриовентрикулярной блокады (см. раздел 4.8), преимущественно у пациентов с ОКС, при котором ишемия миокарда и сопутствующий прием препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений или влияющих на проводимость, потенциально могли оказывать влияние. Клиническое состояние пациента и сопутствующие лекарственные препараты следует оценивать в качестве потенциальных причин до корректировки терапии.

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка при применении препарата обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки на приеме тикагрелора (см. раздел 4.8.). У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор должен использоваться с осторожностью. Механизм одышки при приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения тикагрелора, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости прием препарата следует прекратить.

Центральное апноэ сна

Сообщалось о случаях центрального апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса, при постмаркетинговом применении тикагрелора. При подозрении на центральное апноэ сна следует оценить необходимость дальнейшего клинического обследования.

Повышение концентрации креатинина

На фоне терапии тикагрелором концентрация креатинина может увеличиться (см. раздел 4.8.). Механизм этого эффекта неизвестен. У пациентов с ОКС оценку функции почек необходимо проводить через месяц от начала приема препарата, а в последующем в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

почечной недостаточностью и получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии тикагрелором концентрация мочевой кислоты может повышаться (см. раздел 4.8.). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

ТТП на фоне применения тикагрелора отмечалась очень редко. ТТП является серьезным состоянием и требует незамедлительного лечения.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Анализ тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

У пациентов, принимавших тикагрелор, были получены ложноотрицательные результаты анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики ГИТ. Это связано с ингибированием тикагрелором рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов здоровых доноров при проведении теста в сыворотке/плазме крови пациента. При интерпретации результатов анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики ГИТ следует учитывать информацию о сопутствующей терапии тикагрелором.

Перед рассмотрением важности отмены приема тикагрелора следует оценить пользу и риск продолжения терапии, принимая во внимание и протромботическое состояние вследствие ГИТ, и повышенный риск кровотечения на фоне совместного применения антикоагулянта и тикагрелора.

Другие

На основании наблюдаемой в исследовании PLATO связи между поддерживающей дозой АСК и эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом совместное применение высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) и тикагрелора не рекомендуется.

Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром) противопоказано (см. раздел 4.3.), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5.).

Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином и фенобарбиталом) не рекомендуется, так

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5.).

Совместное применение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприда и алкалоидов спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов.

Совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5).

При совместном применении дигоксина и тикагрелора рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).

Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.5.).

Досрочное прекращение терапии

Досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая терапию препаратом Рекловента, может привести к возрастанию риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта вследствие основного заболевания пациента. Поэтому преждевременного прекращения терапии следует избегать.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Рекловента содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует назначать (принимать) этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тикагрелор главным образом является субстратом изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором CYP3A4. Кроме того, тикагрелор является субстратом P-gp и его слабым ингибитором и может увеличивать экспозицию субстратов P-gp.

Влияние других лекарственных препаратов на тикагрелор

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ингибиторы CYP3A4

– Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита снижаются на 89 % и 56 % соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому совместное применение мощных ингибиторов CYP3A4 с тикагрелором противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.).
– Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69 %, а AUC в 2,7 раза и снижает C_{max} активного метаболита на 38 %, а AUC активного метаболита не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) будут оказывать схожие эффекты, и их также можно назначать одновременно с тикагрелором.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает C_{max} и AUC тикагрелора на 73 % и 86 % соответственно. C_{max} активного метаболита не меняется, а AUC понижается на 46 %. Другие индукторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию тикагрелора. Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A может уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому следует избегать их совместного применения с тикагрелором.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A4)

Совместное применение циклоспорина (600 мг) с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2,3 и 2,8 раза соответственно. При этом отмечается увеличение AUC активного метаболита на 32 % и снижение C_{max} на 15 %. Тикагрелор не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

Другие

По результатам исследований фармакологических взаимодействий совместное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны применяться с осторожностью в комбинации с тикагрелором (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нет данных о совместном применении тикагрелора с другими мощными ингибиторами P - gp и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Отмечено замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов $P2Y_{12}$, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов, получавших терапию морфином (снижение экспозиции тикагрелора приблизительно на 35 %). Данное взаимодействие может быть связано со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и поэтому применимо к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но имеющиеся данные указывают на возможность снижения эффективности тикагрелора у пациентов, одновременно получающих тикагрелор и морфин. У пациентов с ОКС, у которых применение морфина нельзя отсрочить и быстрое ингибирование $P2Y_{12}$ считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора $P2Y_{12}$.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные средства

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

– Симвастатин: совместное применение тикагрелора и симвастатина повышает C_{max} и AUC симвастатина на 81 % и 56 % соответственно и увеличивает C_{max} и AUC симвастатиновой кислоты на 64 % и 52 % соответственно, при этом в некоторых случаях эти показатели повышаются в 2-3 раза. Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг в сутки с тикагрелором может приводить к развитию побочных эффектов симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не влиял на плазменную концентрацию тикагрелора. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе свыше 40 мг.
– Аторвастатин: совместное применение аторвастатина и тикагрелора повышает C_{max} и AUC аторвастатиновой кислоты на 23 % и 36 % соответственно. Подобное увеличение значений C_{max} и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически не значимыми.
– Сходные эффекты на другие статины, метаболизируемые CYP3A4, не могут быть исключены. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93 % пациентов, принимавших эту группу препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тикагрелор – слабый ингибитор CYP3A4. Совместное применение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприда или алкалоидов спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Субстраты P-gp (включая дигоксин и циклоспорин)

Совместное применение тикагрелора с дигоксином повышало C_{max} и AUC дигоксина на 75 % и 28 % соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение минимальной концентрации дигоксина увеличивалось примерно на 30%, в некоторых индивидуальных случаях – в 2 раза. C_{max} и AUC тикагрелора и его активного метаболита при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг частоты сердечных сокращений, а также при наличии клинических показаний ЭКГ и концентрации дигоксина в крови при одновременном применении тикагрелора и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом наподобие дигоксина.

Не отмечено влияния тикагрелора на концентрацию циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-gp не изучалось.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

Совместное применение тикагрелора и толбутамида не меняло плазменные концентрации ни одного из этих препаратов, что говорит о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9, и маловероятно, что он влияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, подобных варфарину и толбутамиду.

Оральные контрацептивы

Совместное применение тикагрелора, левоноргестрела и этинилэстрадиола увеличивает экспозицию этинилэстрадиола примерно на 20 %, но не влияет на фармакокинетику левоноргестрела. Не ожидается клинически значимого воздействия на эффективность контрацепции при одновременном применении левоноргестрела, этинилэстрадиола и тикагрелора.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

В связи с выявлением в основном бессимптомных желудочковых пауз и брадикардии следует с осторожностью принимать тикагрелор одновременно с лекарственными средствами, которые способны вызвать брадикардию (см. раздел 4.4.). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

адреноблокаторы, 33 % – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, дилтиазем и верапамил, и 4 % – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор преимущественно назначался совместно с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II в рамках длительного приема для лечения сопутствующих заболеваний, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований не выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий. Совместное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияния на активированное частичное тромбопластиновое время, активированное время свертывания и значение фактора Xa, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетина, сертралина и циталопрама) рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с тикагрелором, поскольку возможно повышение риска развития кровотечения.

При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в день) было отмечено двукратное увеличение экспозиции тикагрелора. Ожидается, что такое увеличение экспозиции тикагрелора не имеет клинического значения для большинства пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение у женщин репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать соответствующие методы контрацепции, чтобы избежать беременности во время терапии тикагрелором.

Беременность

Данные о применении тикагрелора у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у самок, снижение жизнеспособности новорожденного животного и его массы тела, замедление роста. Тикагрелор противопоказан во время беременности.

Лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии тикагрелором необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тикагрелор не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортом и механизмами. Во время терапии препаратом сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных нежелательных реакций пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора изучался в масштабной программе клинических исследований, в которой более 58 000 пациентов и здоровых добровольцев получали тикагрелор. Ниже представлены данные о нежелательных реакциях, отмеченных в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, включая информацию из клинических исследований, относящихся к одобренным показаниям (PLATO, PEGASUS и THALES).

В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за развития нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4 % по сравнению с 5,4 %). В исследовании PEGASUS частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений была выше при приеме тикагрелора, чем при монотерапии АСК (16,1 % в группе тикагрелора 60 мг + АСК по сравнению с 8,5 % в группе монотерапии АСК). В исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений составила 21,3 % при приеме тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с 13,0 % при монотерапии АСК.

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечения и одышка (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, представлены согласно системно-органным классам и частоте развития и перечислены в порядке убывания серьезности (табл. 1). Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте развития и системно-органным классам

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Частота неизвестна**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечения из опухоли[1]	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечения, связанные с заболеваниями крови[2]			ТТП[3]
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек[3]	
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия[4]	Подагра/ подагрический артрит		
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние[5]	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса[3]
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз[6]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Кровотечение из уха	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[3], атриовентрику-лярная блокада[3]
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы[7]		
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечное кровотечение[8], диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожное или кожное кровотечение[9], кожный зуд, кожная сыпь		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцу[10]	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей[11]		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечение из половых путей[12]	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови[4]		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после манипуляций, травматическое кровотечение[13]		

[1.] Например, кровотечение из опухоли мочевого пузыря, опухоли желудка, опухоли толстой кишки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[2.] Например, повышенная склонность к образованию кровоподтеков, спонтанная гематома, геморрагический диатез.

[3.] Отмечено при постмаркетинговом применении.

[4.] Приведена частота отклонений лабораторных показателей (повышение концентрации мочевой кислоты выше верхней границы нормы от исходного значения, которое было в пределах нормы или менее нижней границы нормы. Повышение концентрации креатинина > 50 % от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.

[5.] Т.е. спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

[6.] Например, конъюнктивальное, ретинальное, интраокулярное кровоизлияние.

[7.] Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.

[8.] Например, гингивальное кровотечение, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка.

[9.] Например, экхимоз, кожная геморрагия, петехия.

[10.] Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

[11.] Например, гематурия, геморрагический цистит.

[12.] Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.

[13.] Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

В исследованиях PLATO, PEGASUS и THEMIS использовались следующие определения кровотечения:

– *Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO:* летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или с гиповолемическим шоком, или тяжелой артериальной гипотензией, требующее применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более, чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитов.

  Только для исследования THEMIS. В случае кровотечения, связанного с АКШ: летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровотечение, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0002)

кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 ч (трансфузия через систему Cell Saver не будет учитываться при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 ч.

- *Большое иное кровотечение по определению PLATO:* вызывающее существенную недееспособность пациента или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л или трансфузией 2-3 единиц эритроцитов.
- *Малое кровотечение по определению PLATO*: требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.
- *Большое кровотечение по определению TIMI:* летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние или клинически явные признаки кровотечения, связанного со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или если данные о гемоглобине отсутствуют, то снижение гематокрита на ≥ 15 %.

  Только для исследования THEMIS (в случае кровотечения, связанного с АКШ): летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровотечение, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 ч (трансфузия через систему Cell Saver не будет учитываться при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 ч.
- *Большое иное кровотечение по определению TIMI*: не летальное, не внутричерепное большое кровотечение по определению TIMI.
- *Малое кровотечение по определению TIMI:* клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л.

  Только для исследования THEMIS (*малое кровотечение по определению TIMI*): клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30-50 г/л или снижением гематокрита от ≥ 10 % до < 15 %, или при отсутствии наблюдаемой кровопотери, снижение концентрации гемоглобина на ≥ 40 г/л или снижение гематокрита на ≥ 12 %.
- *Кровотечение, требующее медицинского вмешательства, по определению TIMI:* требует медицинского вмешательства или приводит к госпитализации или неотложному обследованию.
- *Летальное кровотечение:* приводит к смерти пациента в течение 7 дней.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данные о случаях кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплану–Мейеру (КМ) (%) к 12-му месяцу)

Тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом по критериям PLATO (11,6 % и 11,2 % соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8 % в обеих группах) к 12 месяцу. Однако частота совокупности больших и малых кровотечений по критериям PLATO была выше в группе тикагрелора (16,1 %) по сравнению с клопидогрелом (14,6 %, p = 0,0084). Отмечено несколько случаев летального кровотечения: 20 (0,2 % пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3 % пациентов) в группе клопидогрела.

Возраст, пол, масса тела, этническая принадлежность, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и не связанных с процедурами по критериям PLATO. Не было выявлено групп с повышенным риском кровотечений.

Кровотечение, связанное с АКШ: в исследовании PLATO у 42 % пациентов из 1584 (12 % из когорты), подвергнутых АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни кровотечения без значимых различий в обеих группах лечения. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, отмечалось у 6 пациентов в каждой группе лечения (см. раздел 4.4.).

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами: тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте случаев большого летального/угрожающего жизни кровотечения, не связанного с АКШ, по критериям PLATO, но при применении тикагрелора чаще развивались большие кровотечения в целом по критериям PLATO (4,5 % по сравнению с 3,8 %; p = 0,0264). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1 %), чем в группе клопидогрела (2,3 %; p = 0,0058). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурой, было более частым на фоне тикагрелора (2,9 %) по сравнению с клопидогрелом (1,2 %, p < 0,001).

Внутричерепное кровоизлияние: в группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (n = 27 кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела (n = 14 кровоизлияний, 0,2%), из которых 11 кровоизлияний на тикагрелоре и 1 на клопидогреле были летальными. Однако не было значимых различий по общему числу летальных кровотечений. Процент внутричерепных кровоизлияний был низким в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по КМ (%) на 36-й месяц)

В исследовании PEGASUS большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора по 60 мг 2 раза в сутки возникали чаще (2,3 %), чем при монотерапии АСК (1,1 %). Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений, а только незначительное увеличение частоты внутричерепного кровоизлияния (0,6 %) по сравнению с монотерапией АСК (0,5 %). Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3 %) в группе тикагрелора 60 мг и 12 (0,3 %) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск развития больших кровотечений по определению TIMI при применении тикагрелора в дозе 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой других больших кровотечений по определению TIMI за счет явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения тикагрелора в дозе 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI (3,4 % при применении тикагрелора в дозе 60 мг по сравнению с 1,4 % при монотерапии АСК), больших кровотечений по определению PLATO (3,5 % по сравнению с 1,4 %) и больших или малых кровотечений по определению PLATO (15,2 % по сравнению с 6,2 %). Прекращение лечения вследствие кровотечений было более частым при приеме тикагрелора в дозе 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2 и 1,5 % соответственно). Большинство этих кровотечений были менее тяжелыми (классифицированы как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы.

Профиль большого кровотечения по определению TIMI, большого или малого кровотечения по определению TIMI и большого кровотечения по определению PLATO у тикагрелора 60 мг был сопоставим в нескольких заранее определенных подгруппах (например, в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы, географического региона, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и истории болезни).

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанное внутричерепное кровоизлияние отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора в дозе 60 мг и монотерапии АСК (n = 13 кровоизлияний, 0,2 % в обеих группах лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы и процедуры была немного выше при применении тикагрелора в дозе 60 мг (n = 15 кровоизлияний, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (n = 10 кровоизлияний, 0,1 %). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора в дозе 60 мг и 5 – при монотерапии АСК. Частота внутричерепного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кровоизлияния была низкой в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Данные о случаях кровотечений в исследованиях THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ

Данные по кровотечениям в исследованиях THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ случаев кровотечений: частота кровотечений в группах терапии через 36 месяцев, оценка по КМ (пациенты с ЧКВ, исследование THEMIS)

	Тикагрелор 2 раза в сутки + АСК N = 5536		**Монотерапия АСК N = 5564**	
Конечные точки безопасности	**КМ %**	**Отношение рисков (95 % ДИ)**	**КМ %**	**p-значение**
Категории кровотечений по TIMI				
Большое кровотечение по определению TIMI	2,4 %	2,03 (1,48, 2,76)	1,3 %	< 0,0001
Большое или малое кровотечение по определению TIMI	3,4 %	2,23 (1,70, 2,92)	1,7 %	< 0,0001
Большое или малое кровотечение или требующее вмешательства по определению TIMI	13,1 %	2,28 (1,99, 2,62)	6,3 %	< 0,0001
Категории кровотечений по PLATO				
Большое кровотечение по определению PLATO	3,8 %	2,22 (1,72, 2,86)	1,9 %	< 0,0001
Летальное/угрожающее жизни кровотечение	2,5 %	2,10 (1,54, 2,86)	1,3 %	< 0,0001
Большое иное кровотечение по определению PLATO	1,5 %	2,53 (1,64, 3,93)	0,6 %	< 0,0001

Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 6 в группе тикагрелора в комбинации с АСК и 6 в группе монотерапии АСК. Количество пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в группе тикагрелора в комбинации с АСК составило 33, а в группе монотерапии АСК – 31.

Прекращение лечения вследствие кровотечений у пациентов, перенесших ЧКВ, было более частым при терапии тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7 % и 1,3 % соответственно). Наиболее частыми типами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кровотечений, приводившими к прекращению применения тикагрелора, были носовое кровотечение и склонность к образованию кровоподтеков.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки развились у 13,8 % пациентов, получавших тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8 % пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг один раз в сутки. Большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87 % пациентов представляла собой однократный эпизод. Одышка в виде серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,7 % пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4 % пациентов, принимавших клопидогрел. Пациенты, у которых отмечали развитие одышки, были более пожилыми и зачастую исходно с одышкой, застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота развития одышки на фоне терапии тикагрелором связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких. Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания (см. раздел 4.4.).

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2 % пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки, и у 5,5 % пациентов на монотерапии АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности (см. раздел 4.4.).

В исследовании THEMIS среди перенесших ЧКВ пациентов одышка отмечалась у 22,0 % пациентов, принимавших тикагрелор 2 раза в сутки в комбинации с АСК, и у 7,5 % пациентов, получавших монотерапию АСК. Большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности (см. раздел 4.4).

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты: в исследовании PLATO концентрации мочевой кислоты в сыворотке повышались выше верхней границы нормы у 22 % пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13 % пациентов, получавших клопидогрел.

Соответствующее количество в исследовании PEGASUS составило 9,1 %, 8,8 % и 5,5 % в группах тикагрелора в дозировках 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно. Средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась примерно на 15 % при применении тикагрелора по сравнению с примерно 7,5 % при применении клопидогрела и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

после прекращения терапии снизилась примерно до 7 % в группе тикагрелора без снижения в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS было отмечено обратимое повышение средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке на 6,3 % и 5,6 % при применении тикагрелора в дозировках 90 мг и 60 мг соответственно по сравнению со снижением на 1,5 % в группе плацебо.

В исследовании PLATO частота развития подагрического артрита составила 0,2 % при применении тикагрелора против 0,1 % при применении клопидогрела.

Частота развития подагры/подагрического артрита в исследовании PEGASUS составила 1,6 %, 1,5 % и 1,1 % в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт было дозолимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могут наблюдаться при передозировке, являются одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8.). В случае передозировки следует осуществлять наблюдение на предмет этих потенциальных нежелательных реакций с возможным мониторированием ЭКГ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является ожидаемым фармакологическим действием передозировки тикагрелором.

Лечение

В настоящее время антидот для устранения эффектов тикагрелора неизвестен, тикагрелор не выводится при гемодиализе (см. раздел 5.2.). При передозировке следует проводить симптоматическую терапию в соответствии с локальными стандартами. При развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24

Механизм действия

Препарат содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов прямого действия и предотвращает АДФ-опосредованную $P2Y_{12}$-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание АДФ, но его взаимодействие с $P2Y_{12}$ рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в инициировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, было показано, что ингибирование функции тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как летальный исход, инфаркт миокарда или инсульт.

Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера (ENT-1).

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Тикагрелор ингибирует ENT-1 и продлевает период полувыведения аденозина, тем самым увеличивая его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает следующими эффектами, которые включают в себя: вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тромбоцитов, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора.

Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной человеческой крови) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения АСК тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 часа после приема нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора среднее значение ИАТ составляет примерно 41 %, максимальное значение ИАТ 89 % достигается через 2-4 часа после приема препарата и поддерживается в течение 2-8 часов. У 90 % пациентов окончательное значение ИАТ более 70 % достигается через 2 часа после приема препарата.

Окончание действия

При планировании АКШ риск кровотечений возрастает, если прием тикагрелора прекращают менее, чем за 96 часов до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела в дозе 75 мг на тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4 %, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5 %. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел 4.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется с медианой времени достижения C_{max} (t_{max}) приблизительно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро с медианой t_{max} приблизительно 2,5 часа. После приема внутрь натощак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл, AUC – 3451 нг×ч/мл.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36 %. Прием жирной пищи приводит к повышению на 21 % AUC тикагрелора и снижению на 22 % C_{max} активного метаболита, но не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость, поэтому тикагрелор можно назначать независимо от приема пищи.

Тикагрелор в виде суспензии из измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток (AUC и C_{max} тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80-125 %). В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым.

Распределение

Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (> 99,0 %).

Биотрансформация

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и образование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами P-gp.

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с $P2Y_{12}$-рецептором АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30-40 % от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем примерно 57,8 % радиоактивности выделяется с фекалиями, 26,5 % - с мочой. Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1 % дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средние периоды полувыведения тикагрелора и активного метаболита составляли 7 и 8,5 часов соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

Экспозиция тикагрелора примерно на 20 % ниже, а его активного метаболита примерно на 17 % выше у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и C_{max} тикагрелора в дозировке 90 мг, полученного в день без диализа, были соответственно на 38 % и 51 % выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Схожее увеличение экспозиции отмечено при применении тикагрелора непосредственно перед диализом, показывая, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

C_{max} и AUC тикагрелора были соответственно на 12 % и 23 % выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, однако влияние тикагрелора на ИАТ было сопоставимым в обеих группах. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести не требуется. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени исследований тикагрелора не проводилось, информация о параметрах фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести отсутствует (см. разделы 4.2., 4.3. и 4.4.).

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) с ОКС отмечена более высокая экспозиция тикагрелора (C_{max} и AUC примерно на 25 % выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел 4.2.).

Пол

У женщин отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39 % выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора на 18 % ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. В исследованиях клинической фармакологии экспозиция (C_{max} и AUC) тикагрелора у японцев была

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

примерно на 40 % (20 % после коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов-испанцев или латиноамериканцев была схожей с таковой у европеоидов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кальция стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Готовое пленочное покрытие (сухая смесь), содержащее гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), краситель железа оксид желтый.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14, 15, 20 или 21 таблетке в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

4 или 12 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, 4 или 12 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 3 или 9 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток, 8 контурных ячейковых упаковок по 21 таблетке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.08.2024 № 17703
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ЭЛИУС»

Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24 линия, д. 27, лит. А, часть комнаты 66

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рекловента доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет https://eec.eaeunion.org/.