ЛП-№(006924)-(РГ-RU) от 18.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тикагрелор ПСК, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 90 мг тикагрелора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, от светло-желтого до жёлтого цвета.

На изломе цвет таблетки от белого до желтого, допускается мраморность.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Тикагрелор ПСК, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан:

- для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ);
- для профилактики инсульта у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор ПСК, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Пациентам с ОКС, острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой рекомендуется прием стартовой нагрузочной дозы АСК.

*ОКС*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Терапию препаратом Тикагрелор ПСК следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки.

Рекомендуется проводить терапию препаратом Тикагрелор ПСК в течение 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.).

После 12 месяцев терапии пациенты, принимавшие препарат Тикагрелор ПСК 90 мг два раза в сутки, могут быть переведены на прием препарата Тикагрелор ПСК 60 мг два раза в сутки без перерыва в терапии.

*Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака*

Терапию препаратом Тикагрелор ПСК следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки в течение 30 дней (см. раздел 5.1.).

*Пропуск приема дозы*

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Тикагрелор ПСК, должен принять только одну таблетку 90 мг (следующая доза) в намеченное время.

*Преждевременная отмена терапии*

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

*Перевод на терапию*

Пациентам с ОКС нагрузочную дозу препарата Тикагрелор ПСК 180 мг следует назначить как можно скорее независимо от любой предшествовавшей антиагрегантной терапии.

При переводе пациентов, перенесших ОКС, на препарат Тикагрелор ПСК первую дозу следует назначить в течение 24 часов 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 коррекции дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (см. разделы 4.4. и 5.2.). Не проводились исследования препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тикагрелор ПСК у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, применение препарата у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.3, 5.1. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тикагрелор ПСК у детей младше 18 лет не установлены (см. раздел 4.3. и 5.1.).

Способ применения

Для приёма внутрь.

Препарат Тикагрелор ПСК можно принимать вне зависимости от приёма пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Тикагрелор ПСК (или 2 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 (CH8 или большего размера). 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;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе (см. раздел 4.8.);
- печеночная недостаточность тяжелой степени (см. разделы 4.2., 4.4. и 5.2.);
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции препарата Тикагрелор ПСК (см. раздел 4.5);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

- предрасположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведённой операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т. е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Тикагрелор ПСК;
- пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести;
- пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокады 2-й или 3-й степени, обмороком, связанным с брадикардией) совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию (см. раздел 4.4.);
- пациенты с бронхиальной астмой и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе;
- пациенты в возрасте 75 лет и старше;
- пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью;
- пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II;
- пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом;
- сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил и хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск развития кровотечения

При назначении препарата Тикагрелор ПСК следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических событий и риска у пациентов с повышенным риском развития кровотечений (см. разделы 4.8 и 5.1).

При наличии клинических показаний препарат Тикагрелор ПСК должен применяться с осторожностью в следующих ситуациях:

- предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведённой операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы. Прием препарата Тикагрелор ПСК противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3.);
- сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приёма препарата Тикагрелор ПСК).

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 сопутствующем применении тикагрелора и десмопрессина не уменьшалось стандартизированное время кровотечения, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать клинически значимо кровотечение (см. раздел 4.5.).

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или терапия рекомбинантным фактором VIIa могут усиливать гемостаз. После установления причины кровотечения и его купирования можно возобновить терапию препаратом Тикагрелор ПСК.

Хирургические операции

Перед запланированной операцией или началом приёма новых препаратов пациенту следует проинформировать врача о том, что он принимает препарат Тикагрелор ПСК.

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся 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 два или более дней 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 препаратом Тикагрелор ПСК следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1. и 5.2.).

Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом

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

В исследования PEGASUS не были включены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе с перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому в отсутствии данных следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Применение препарата Тикагрелор ПСК противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.3. и 4.2.). Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, учитывая ограниченный опыт применения препарата у пациентов этой группы (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Брадиаритмия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях фазы 3 по оценке безопасности и эффективности тикагрелора явления брадиаритмии регистрировали со схожей частотой для тикагрелора и препаратов сравнения (плацебо, клопидогрел и АСК). Пациенты 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) были исключены 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.).

Также следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Тикагрелор ПСК 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, дилтиазем и верапамил, и 4 % – дигоксин) (см. раздел 4.5.). В ходе под-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 приёма тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии или по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (включая обмороки и необходимость установки электрокардиостимулятора) (см. раздел 5.1.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

применении тикагрелора обычно слабой или умеренной интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. У пациентов с бронхиальной астмой/хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) может быть повышен абсолютный риск одышки на приеме препарата Тикагрелор ПСК (см. раздел 4.8.). У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор должен использоваться с осторожностью. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Тикагрелор ПСК, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости, прием препарата следует прекратить. Подробная информация представлена в разделе 4.8.

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 препаратом Тикагрелор ПСК концентрация креатинина может увеличиться (см. раздел 4.8.). Механизм этого эффекта неизвестен. Оценку функции почек необходимо проводить в соответствии с рутинной клинической практикой. У пациентов с ОКС оценку функции почек рекомендуется также проводить через месяц от начала приема препарата, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью и получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии препаратом Тикагрелор ПСК 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 анализа 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 $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов здоровых доноров при проведении теста в сыворотке/плазме крови пациента. При интерпретации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

результатов анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики ГИТ следует учитывать информацию о сопутствующей терапии тикагрелором.

Перед рассмотрением возможности 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 тикагрелора и высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) не рекомендуется (см. раздел 5.1.).

Досрочное прекращение терапии

Досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Тикагрелор ПСК, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания. Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

## 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Перед началом приема новых препаратов пациенту следует проинформировать врача о том, что он принимает препарат Тикагрелор ПСК.

Тикагрелор является в основном субстратом CYP3A4, субстратом гликопротеина Р *(P-gp)* и слабым ингибитором гликопротеина Р и может увеличивать экспозицию препаратов-субстратов гликопротеина Р.

Воздействие других лекарственных препаратов на препарат Тикагрелор ПСК

*Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4*

*Ингибиторы CYP3A4*

- Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает $C_{max}$ и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. $C_{max}$ и AUC активного метаболита понижается на 89 % и 56 % соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с препаратом Тикагрелор ПСК 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

метаболита на 38 %, а AUC 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 препаратом Тикагрелор ПСК.

- При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в день) было отмечено 2-кратное увеличение экспозиции тикагрелора. Ожидается, что такое увеличение экспозиции тикагрелора не имеет клинического значения для большинства пациентов.

*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 препарата Тикагрелор ПСК. Совместное применение мощных индукторов CYP3A4 и препарата Тикагрелор ПСК может уменьшать экспозицию и эффективность препарата Тикагрелор ПСК и не рекомендуется.

*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 раз, соответственно. При этом отмечается увеличение AUC активного метаболита на 32 % и снижение $C_{max}$ на 15 %. Тикагрелор не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

Нет данных о совместном применении тикагрелора с другими мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью.

*Другие*

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

применимо к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но 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 препарата Тикагрелор ПСК на другие лекарственные препараты

*Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4*

- Симвастатин: сопутствующее 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/сут 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: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает $C_{max}$ и AUC аторвастатиновой кислоты на 23 % и 36 %, соответственно. Подобное увеличение значений AUC и $C_{max}$ наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически не значимыми.
- Сходные эффекты на другие статины, метаболизируемые изоферментом 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.

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

*Субстраты P-gp (включая дигоксин и циклоспорин)*

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышало $C_{max}$ и AUC дигоксина на 75 % и 28 % соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение самой низкой концентрации дигоксина увеличивалось на 30 %, в некоторых индивидуальных случаях в два раза. $C_{max}$ и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении препарата Тикагрелор ПСК и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

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

*Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9*

Сопутствующее применение тикагрелора и толбутамида не меняло плазменные концентрации ни одного из этих препаратов, что свидетельствует 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 препарата Тикагрелор ПСК.

*Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию*

При совместном приёме тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию, должна соблюдаться осторожность. Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении тикагрелора с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-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 приёма, 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 влияние на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) и исследование фактора Xa, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия, требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приёме с тикагрелором.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать соответствующие методы контрацепции, чтобы избежать беременности во время терапии препаратом Тикагрелор ПСК (см. раздел 4.5.).

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.

Препарат Тикагрелор ПСК противопоказан во время беременности.

Лактация

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного (младенца). Препарат Тикагрелор ПСК противопоказан в период кормления ребенка грудью.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

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

Тикагрелор ПСК не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время терапии препаратом сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем 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 лекарственных реакциях, отмеченных в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

тикагрелора, включая информацию из клинических исследований, относящихся к одобренным показаниям (PLATO, PEGASUS и THALES). Информация об этих исследованиях приведена в разделе 5.1.

В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за развития нежелательных реакций, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4 % по сравнению с 5,4 %). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших тикагрелор, частота отмены терапии из-за нежелательных реакций была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (16,1 % в группе тикагрелора 60 мг в комбинации с АСК и 8,5 % в группе монотерапии АСК). В исследовании THALES у пациентов, получавших тикагрелор в комбинации с АСК, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (9,7 % в группе тикагрелора 90 мг в комбинации с АСК и 7,6 % в группе монотерапии АСК).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, распределены в соответствии с системно-органной классификацией и частоте развития. Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 1. Нежелательные реакции.**

| **Системно-органный класс** | **Очень часто** | **Часто** | **Нечасто** | **Частота неизвестна** |
|---|---|---|---|---|
| *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования* | | | Кровотечения из опухоли[2] | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

| Системно-органный класс | Очень часто | Часто | Нечасто | Частота неизвестна |
|---|---|---|---|---|
| *(включая кисты и полипы)* | | | | |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | Кровотечения, связанные с заболеваниями крови[3] | | | Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[13] |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | | | Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отёк[13] | |
| *Нарушения метаболизма и питания* | Гиперурикемия[1] | Подагра, подагрический артрит | | |
| *Психические нарушения* | | | Спутанность сознания | |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | Головокружение, обморок, головная боль | Внутричерепное кровоизлияние[12] | Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейн-Стокса[13] |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | | | Кровоизлияние в глаз[4] | |
| *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта* | | Вертиго | Кровоизлияние в ухо | |
| *Нарушения со стороны сердца* | | | | Брадиаритмия[13], атриовентрикулярная блокада[13] |
| *Нарушения со стороны сосудов* | | Артериальная гипотензия | | |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов* | Одышка | Кровотечения из органов дыхательной системы[5] | | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

| Системно-органный класс | Очень часто | Часто | Нечасто | Частота неизвестна |
|---|---|---|---|---|
| *грудной клетки и средостения* | | | | |
| *Желудочно-кишечные нарушения* | | Желудочно-кишечное кровотечение[6], диарея, тошнота, диспепсия, запор | Ретроперитонеальное кровотечение | |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | Подкожная или кожное кровотечение[7], кожный зуд, кожная сыпь[13] | | |
| *Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани* | | | Кровоизлияние в мышцы[8] | |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | Кровотечение из мочевыводящих путей[9] | | |
| *Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез* | | | Кровотечение в органах репродуктивной системы[10] | |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | | Повышение концентрации креатинина в крови[1] | | |
| *Травмы, интоксикации и* | | Кровотечение после проведения | | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

| Системно-органный класс | Очень часто | Часто | Нечасто | Частота неизвестна |
|---|---|---|---|---|
| *осложнения процедур* | | манипуляций, травматические кровотечения[1] [1] | | |

[1]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 более 50% от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.

[2]Например, кровотечение их опухоли (рак) мочевого пузыря, из опухоли (рак) желудка, из опухоли (рак) толстой кишки.

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

[4]Например, конъюнктивальное, ретинальное, внутриглазное кровоизлияние.

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

[6]Например, кровотечение из дёсен, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка.

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

[8]Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

[9]Например, гематурия, геморрагический цистит.

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

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

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

[13] Отмечено при постмаркетинговом применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

*Реакции кровотечения*

В исследованиях PLATO, PEGASUS и THALES 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 гиповолемический шок или тяжелая гипотония, вызванные кровотечением и требующие 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- *Большое иное кровотечение по определению PLATO:* вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л, или требующее трансфузии 2–3 единиц цельной крови или 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 %.
- *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 концентрации гемоглобина на 30–50 г/л.
- *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.
- *Тяжелое кровотечение по определению GUSTO: любое из перечисленных:* летальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (исключая бессимптомные геморрагические трансформации ишемических инфарктов головного мозга и исключая микрокровоизлияния < 10 мм, наблюдаемые только на магнитно-резонансной томографии с градиентным эхо), кровотечение, которое вызвало нарушение гемодинамики, требующее вмешательства (например, систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., что потребовало восполнения кровопотери или восстановления объема жидкости, или вазопрессорной/инотропной поддержки, или хирургического вмешательства).
- *Умеренное кровотечение по определению GUSTO:* кровотечение, требующее трансфузии цельной крови или эритроцитарной массы, без нарушения гемодинамики (согласно определению выше).

*Данные о случаях кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплан-Мейер (%) к 12 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). Однако частота совокупности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 несвязанных 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 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 отличались 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 определению исследования 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 процедурами, 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 фатальными. Однако не было значимых различий по общему числу фатальных кровотечений.

*Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по Каплан-Мейер (%) к 36 месяц)*

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг два 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 больших кровотечений по определению TIMI при применении тикагрелора 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 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI (3,4 % при применении тикагрелора 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 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2 % и 1,5 %, соответственно). Большинство этих кровотечений были менее тяжелыми (классифицировали как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI, например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы.

Профиль большого кровотечения по определению TIMI, больших или малых кровотечений 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 60 мг и монотерапии АСК (n=13 кровоизлияний, 0,2 % в каждой группе лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы и процедуры была немного выше при применении тикагрелора 60 мг (n=15 случаев, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (n=10 случаев, 0,1%). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приёме тикагрелора 60 мг и 5 – при монотерапии АСК.

Частота внутричерепного 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 исследовании THALES*

Данные по кровотечениям в исследовании THALES представлены в таблице 2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

**Таблица 2. Анализ геморрагических событий: частота кровотечений в группах терапии через 30 дней, оценка по Каплан-Мейер (THALES)[a]**

| | **Тикагрелор 90 мг два раза в сутки + АСК N=5523** | | | **Монотерапия АСК N=5493** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Конечные точки безопасности** | **Пациенты с событиями** | **КМ%** | **Отношение рисков (95 % ДИ)** | **Пациенты с событиями** | **КМ%** | **p-значение** |
| **Категории кровотечений по определению GUSTO** | | | | | | |
| Тяжелое кровотечение по определению GUSTO | 28 (0,5 %) | 0,5 % | 3,99 (1,74; 9,14) | 7 (0,1%) | 0,1 % | 0,001 |
| Тяжелое или умеренное кровотечение по определению GUSTO | 36 (0,7 %) | 0,6 % | 3,27 (1,67; 6,43) | 11 (0,2 %) | 0,2 % | < 0,001 |

[a]Популяция для полного анализа — анализ согласно назначенному лечению: включал всех рандомизированных пациентов независимо от соблюдения ими протокола и продолжения участия в исследовании.

В исследовании THALES частота тяжелых кровотечений по определению GUSTO в группе тикагрелора 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК была выше, чем в группе монотерапии АСК. Схожая картина наблюдалась для: категории тяжелых или умеренных кровотечений по определению GUSTO (см. таблицу 2). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотечений по определению GUSTO нельзя сделать каких-либо выводов относительно риска кровотечения в различных подгруппах. Прекращение терапии вследствие кровотечения было более частым при применении тикагрелора 90 мг с АСК, чем при монотерапии АСК (2,9 % и 0,6 % соответственно).

*Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотечение*

Всего произошло 21 внутричерепное кровоизлияние (19 спонтанных, 1 травматическое, 1 связанное с процедурами) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и 6 внутричерепных кровоизлияний (3 спонтанных, 2 травматических, 1 связанное с процедурами) в группе монотерапии АСК. Летальные кровотечения произошли у 11 пациентов (10 летальных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

внутричерепных кровоизлияний, 1 летальное желудочно-кишечное кровотечение) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и у 2 пациентов (2 летальных внутричерепных кровоизлияния) в группе монотерапии АСК.

*Одышка*

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8 % пациентов, получавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8 % пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2 % пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми и умеренными по своей интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87 % пациентов возникала в виде однократного эпизода. Одышка в виде серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,7 % пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4 % пациентов, принимавших клопидогрел.

Пациенты, у которых отмечалось развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором была отмечена одышка, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота развития одышки на фоне тикагрелора связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или лёгких. Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания (см. раздел 4.4.).

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2 % пациентов, принимавших тикагрелор 60 мг два 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 THALES развитие одышки привело к отмене исследуемого препарата у 1,0 % и 0,2 % пациентов, получавших тикагрелор 90 мг в комбинации с АСК, и монотерапию АСК соответственно.

*Лабораторные и инструментальные данные*

*Повышение концентрации мочевой кислоты:* в исследовании PLATO концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась 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 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 после прекращения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 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.

Также при применении тикагрелора были отмечены:

- нежелательные реакции, связь которых с приёмом препарата не может быть исключена с учётом механизма действия тикагрелора: тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитоз, коагулопатия, тромбоэмболия лёгочной артерии;
- нежелательные реакции, вероятно, представляющие собой проявления гиперчувствительности к препарату: крапивница, дерматит;
- нежелательные реакции, связь которых с приёмом препарата не установлена: гемоконцентрация, повышение гематокрита, снижение гемоглобина, тревожность, беспокойство, бессонница, ишемический инсульт, тремор, афония, дисфония, тахикардия, артериальная гипертензия, боль в груди, нарушения ритма сердца (в том числе, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия), нарушение проводимости сердца, периферические отёки, кашель, астма, бронхоспазм, гастрит (в том числе, эрозивный), язва желудка, боль в эпигастрии, панкреатит, острая почечная недостаточность, артралгия, миалгия, астения, недомогание, увеличение концентрации билирубина в крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

*Республика Беларусь*

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: http://www.rceth.by

*Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконыр, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: http://www.ndda.kz

*Кыргызская Республика*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: http://www.pharm.kg

*Республика Армения*

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: http://pharm.am

**4.9. Передозировка**

Симптомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 явлениями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы. В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет этих нежелательных явлений и проводить мониторирование ЭКГ.

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. В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является ожидаемым фармакологическим действием передозировки препаратом Тикагрелор ПСК. 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 Тикагрелор ПСК содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-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 смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Поскольку расщепление аденозина, в сущности, ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полувыведения аденозина и, тем самым увеличивается 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 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 ишемической болезни сердца (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.

*Конец действия*

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

*Данные о переходе с одного препарата на другой*

Переход с клопидогрела на тикагрелор 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.

Клиническая эффективность и безопасность

*Исследование PLATO (острый коронарный синдром)*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В исследовании PLATO участвовало 18 624 пациента, у которых за последние 24 часа, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно, или посредством ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг дважды в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркта миокарда или инсульта, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30 день снижение абсолютного риска (САР) на 0,6 % и снижение относительного риска (СОР) на 12 %), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1,9 % и СОР на 16 % в течение года.

Тикагрелор снижает относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16 % (отношение рисков (ОР) 0,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,77−0,92; p=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21 % (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,69-0,91; p=0,0013), инфаркта миокарда на 16% (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,75−0,95; p=0,0045).

Эффективность тикагрелора показана у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, наличия в анамнезе сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки или негеморрагического инсульта, реваскуляризации, сопутствующей терапии (включая гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5.)), окончательного диагноза (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия) и лечения, запланированного при рандомизации (инвазивное или консервативное).

Тикагрелор продемонстрировал статистически значимое СОР по совокупному критерию: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт – у пациентов с ОКС, которым запланировано инвазивное вмешательство (СОР 16 %, САР 1,7 %, p=0,0025). В поисковом анализе тикагрелор также продемонстрировал СОР по первичной конечной точке у пациентов с ОКС, которым назначалась консервативная терапия (СОР 15 %, САР 2,3 %, номинальное p=0,0444). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечалось снижение частоты подтвержденного тромбоза стентов (СОР 32 %, САР 0,6 %, номинальное p=0,0123).

Тикагрелор вызывал статистически значимое СОР на 16 % (САР 2,1%) по совокупному критерию смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

СОР смерти от всех причин на фоне приёма тикагрелора составило 22 % при номинальном уровне значимости p=0,0003 и САР – 1,4 %.

*Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности*

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или большое кровотечение по определению исследования PLATO) подтверждает, что в течение 12 месяцев после ОКС положительный эффект тикагрелора не нейтрализуется случаями больших кровотечений (СОР 8%, САР 1,4%, ОР 0,92; p=0,0257).

*Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)*

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21 162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1–3 лет до рандомизации), и с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии.

Тикагрелор 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к СОР на 16 % и САР на 1,27 % при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15 % и САР на 1,19 % при применении тикагрелора 90 мг.

*Исследование THALES (острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака)*

Исследование THALES – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах международное многоцентровое управляемое событиями исследование 3 фазы с участием 11 016 пациентов — проводилось для проверки гипотезы, что тикагрелор 90 мг в комбинации с АСК превосходит монотерапию АСК в предотвращении инсульта и смерти у пациентов с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА).

В исследование включали пациентов в возрасте 40 лет и старше с некардиоэмболическим острым ишемическим инсультом (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) или ТИА высокого риска

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

(оценка по шкале $ABCD^2 \geq 6$ или ипсилатеральный атеросклеротический стеноз ≥ 50 % внутренней сонной артерии или интракраниальной артерии). Пациентов, которым был выполнен тромболизис или тромбэктомия в течение 24 часов до рандомизации, не включали в исследование.

В исследовании участвовали пациенты, рандомизированные в течение 24 часов после начала острого ишемического инсульта или ТИА. Пациенты получали тикагрелор (90 мг два раза в сутки, со стартовой нагрузочной дозой 180 мг) и АСК или только АСК в течение 30 дней. Рекомендуемая доза АСК составляла 75–100 мг один раз в сутки, а стартовая нагрузочная доза – 300–325 мг. Медиана продолжительности лечения составила 31 день.

Тикагрелор 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК превосходил монотерапию АСК в предотвращении событий комбинированной конечной точки, включающей инсульт и смерть (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,96; p=0,015), что соответствовало СОР на 17 % и САР на 1,1 %. Эффект был обусловлен снижением частоты развития инсульта, компонента первичной конечной точки (СОР 19 %, САР 1,1 %).

Отмечено статистически значимое снижение частоты развития ишемического инсульта при применении тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК (СОР 21 %, САР 1,2 %).

В запланированном поисковом анализе у пациентов, получавших тикагрелор 90 мг с АСК, по сравнению с монотерапией АСК отмечено меньше случаев повторного инсульта, приводящего к инвалидизации (оценка по шкале mRS > 2) (150 (2,7 %) против 188 (3,5 %) соответственно).

Запланированный поисковый анализ был проведен у пациентов с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом > 30 %, у которых было отмечено меньшее число событий первичной конечной точки (комбинированной конечной точки, включающей инсульт и смерть) при терапии тикагрелором 90 мг с АСК по сравнению с монотерапией АСК (92 (8,1 %) против 132 (10,9 %) соответственно).

Эффект лечения тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК был сопоставим в заранее определенных подгруппах пациентов.

Дети

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы основная цель в снижении частоты вазоокклюзионных кризов у детей в возрасте от 2 до 18 лет с серповидно-клеточной анемией не была достигнута.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

**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 со среднем достижением максимальной концентрации вещества в плазме крови ($t_{max}$) примерно за 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней $t_{max}$ примерно 2,5 часа. После приема натощак тикагрелора в дозе 90 мг $C_{max}$ составляет 529 нг/мл и AUC - 3451 нг*ч/мл.

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

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток препарата Тикагрелор ПСК (AUC и $C_{max}$ тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80–125 %).

В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 ч и 1 ч после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток препарата Тикагрелор ПСК, 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 %).

Биотрансформация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

*Лица пожилого возраста*

У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) 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 азиатского происхождения на 39 % выше, чем у пациентов европейского происхождения. 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 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.

*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, $C_{max}$ и AUC препарата Тикагрелор ПСК 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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

$C_{max}$ и AUC тикагрелора были на 12 % и 23 % выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и его использование у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.2. и 4.3.). Фармакокинетические параметры препарата Тикагрелор ПСК у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не изучены (см. разделы 4.2. и 4.3.).

Дети

Не проводилась оценка тикагрелора у детей (см. раздел 4.3.).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коповидон

Целлюлоза микрокристаллическая (тип PH-102)

Натрия кроскармеллоза

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

*Пленочная оболочка:*

Гипромеллоза

ГПМЦ 2910/Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол

Краситель железа оксид желтый (E172)

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

2,5 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 14 таблеток в блистере из Ал/ПВХ/ПВДХ. По 4 или 12 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

*Республика Беларусь*

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, д. 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

*Республика Казахстан*

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, д. 70

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Электронная почта: primeasiallckz@gmail.com

*Кыргызская Республика*

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19711
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

*Республика Армения*

ООО «Рудиум Трединг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Тикагрелор ПСК доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/