ЛП-№(006495)-(РГ-RU) от 20.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тикагрелор – ВЕРТЕКС, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90 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 Тикагрелор – ВЕРТЕКС, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан к применению у взрослых пациентов (от 18 лет):

- для профилактики атеротромботических событий у пациентов 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 или аортокоронарному шунтированию (АКШ);
- для профилактики инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор – ВЕРТЕКС, должны ежедневно принимать АСК (от 75 до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

противопоказания. Пациентам с ОКС, острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой рекомендуется прием стартовой нагрузочной дозы АСК.

ОКС

Применение препарата Тикагрелор – ВЕРТЕКС следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуется проводить терапию препаратом Тикагрелор – ВЕРТЕКС в течение 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. разделы 5.1 и 5.2).

После 12 месяцев терапии пациенты, принимавшие препарат Тикагрелор – ВЕРТЕКС в дозе 90 мг 2 раза в сутки, могут быть переведены на прием препарата Тикагрелор – ВЕРТЕКС в дозе 60 мг 2 раза в сутки без перерыва в терапии.

Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака

Терапию препаратом Тикагрелор – ВЕРТЕКС следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Тикагрелор – ВЕРТЕКС, 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 – ВЕРТЕКС 180 мг следует назначить как можно скорее независимо от любой предшествовавшей антиагрегантной терапии. При переводе пациентов, перенесших ОКС, на препарат Тикагрелор – ВЕРТЕКС

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 5.1 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.1 и 5.2).

Пациенты с нарушение 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 Тикагрелор – ВЕРТЕКС 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;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– 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 Тикагрелор – ВЕРТЕКС;
– у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести;
– у пациентов с повышенным 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);
– 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 хинидином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом), препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или введение рекомбинантного фактора VIIa могут усиливать гемостаз. После того как причина кровотечения установлена и кровотечение остановлено, терапию тикагрелором можно возобновить.

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, которым выполнялось АКШ, тикагрелор чаще клопидогрела вызывал кровотечения, когда его отменяли за один день до операции, но частота больших кровотечений была сходной с частотой для клопидогрела, если препарат отменяли за 2 и более дня до операции (см. раздел 4.8). Если пациенту предстоит плановая операция и наличие антитромботического эффекта нежелательно, прием тикагрелора следует прекратить за 5 дней до хирургического вмешательства (см. разделы 5.1 и 5.2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пациенты с перенесенным ишемическим инсультом

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

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

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 III фазы 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, пациентов без установленного электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени или с вызванными брадикардией обмороками) исключали из исследований 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).

В ходе исследования PLATO с использованием 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 (включая обмороки и установку 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 коррекции терапии.

Одышка

Сообщалось о случаях одышки у пациентов, получающих терапию тикагрелором. Одышка обычно слабой или умеренной интенсивности, часто проходит без прекращения терапии. У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ может быть повышен абсолютный риск одышки при 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Тикагрелор – ВЕРТЕКС, 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 Тикагрелор – ВЕРТЕКС 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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0803)

оказывать такие же эффекты, поэтому совместное применение мощных ингибиторов CYP3A4 с тикагрелором противопоказано (см. раздел 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. Cmax активного метаболита не меняется, а AUC снижается на 46 %. Другие индукторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, также будут снижать экспозицию тикагрелора. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора.

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, сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и аденозиндифосфат (АДФ)-зависимую 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).

Нет данных о совместном применении тикагрелора с 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 данные указывают

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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: 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 в сутки с тикагрелором может приводить к развитию побочных эффектов симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. 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 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.

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)

Сопутствующее 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 при одновременном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

применении тикагрелора и 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 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

При совместном применении тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию, должна соблюдаться осторожность. 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-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 (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) и значение фактора Ха, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Тикагрелор 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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, 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]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечения, связанные с заболеваниями крови[2]			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[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	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[3], атриовентрикулярная 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		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

[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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

[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, 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.
- *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 %.
- *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.
- *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 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- *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 Каплану–Мейеру (%) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 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 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 (классифицировали 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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

Общие данные по кровотечениям в исследовании THALES представлены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ геморрагических событий: частота кровотечений в группах терапии через 30 дней, оценка по Каплану–Мейеру (THALES)[a]

	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки + АСК N=5523			**Монотерапия АСК N=5493**		
конечные точки безопасности	**пациенты с событиями**	**КМ %**	**отношение рисков (95% доверительный интервал)**	**пациенты с событиями**	**КМ %**	**p-значение**
Категории кровотечений по определению GUSTO						
Тяжелое кровотечение	28 (0,5 %)	0,5 %	3,99 (1,74, 9,14)	7 (0,1 %)	0,1 %	0,001
Тяжелое или умеренное кровотечение	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, где пациенты получали тикагрелор в дозе 90 мг 2 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. табл. 2). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотечений по определению GUSTO нельзя сделать какие-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

либо выводы 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 произошел 21 случай внутричерепного кровоизлияния (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 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) 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. По оценке исследователей, у 2,2 % пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. 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, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследовании THALES развитие одышки привело к отмене исследуемого препарата у 1,0 % пациентов, получавших тикагрелор в дозе 90 мг в комбинации с АСК, и 0,2 % пациентов, получавших монотерапию АСК.

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 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 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.

Также при применении тикагрелора были отмечены:

- нежелательные реакции, связь которых с приемом препарата не может быть исключена с учетом механизма действия тикагрелора: тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитоз, коагулопатия, тромбоэмболия легочной артерии;
- нежелательные реакции, вероятно, представляющие собой проявления гиперчувствительности к препарату: крапивница, дерматит;
- нежелательные реакции, связь которых с приемом 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 отеки, кашель, астма, бронхоспазм, гастрит (в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

том числе эрозивный), язва желудка, боль в эпигастрии, панкреатит, острая почечная недостаточность, артралгия, миалгия, астения, недомогание, увеличение концентрации билирубина в крови.

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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 (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 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$^{\times}$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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 приблизительно 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. Средний период полувыведения тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 часов соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

Экспозиция тикагрелора приблизительно на 20 % ниже, а его активного метаболита приблизительно 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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 тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не изучены (см. разделы 4.2 и 4.4).

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-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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пленочная оболочка

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид Е171, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), краситель железа оксид желтый Е172

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.

По 56 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

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 или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

АО «ВЕРТЕКС»

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

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.08.2024 № 16134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Тикагрелор – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет https://eec.eaeunion.org/.