ЛП-№(008209)-(РГ-RU) от 20.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тикагрелор, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка содержит 60 мг тикагрелора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (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 розового цвета; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тикагрелор, назначаемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен 1 год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;
- для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2), без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

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

Инфаркт миокарда в анамнезе

Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен 1 год и более назад) не требуется нагрузочная доза препарата Тикагрелор, рекомендуемая доза — 60 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

2 раза в сутки.

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

Пациенты могут начать терапию препаратом Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки, через 1 год после инфаркта миокарда, независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии.

Пациенты, начавшие прием препарата Тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки, в период острого коронарного синдрома (ОКС), через 1 год могут продолжить терапию препаратом Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки без перерывов.

ИБС и СД2 у пациентов, перенесших ЧКВ

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

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

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

Перевод на терапию

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Не проводились исследования препарата Тикагрелор у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, применение препарата у этих пациентов противопоказано (см. раздел 4.3.). Информация о терапии пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Не требуется коррекции дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность Тикагрелора у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Тикагрелор 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;
- нарушение функции печени тяжелой степени;
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Предрасположенность к развитию кровотечения.

Повышенный риск травмы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений в течение 24 ч до приема препарата Тикагрелор.

Ранее перенесенный ишемический инсульт при длительности терапии более 1 года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Пациенты с риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию.

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 (P-gp) и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил и хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск развития кровотечения

При назначении препарата Тикагрелор пациентам с повышенным риском развития кровотечений следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических событий и риска развития кровотечений.

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

Предрасположенность пациентов 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 пациенты с повышенным риском травмы. Применение препарата Тикагрелор противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (см. раздел 4.3.).

Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечений (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 ч до приема препарата Тикагрелор).

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 значимое 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 тикагрелором.

Хирургические вмешательства

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

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ), при применении тикагрелора было больше кровотечений в сравнении с клопидогрелом при прекращении терапии за 1 день до хирургического вмешательства, но частота развития больших кровотечений после отмены терапии за 2 или более дней до хирургического вмешательства была схожей в сравнении с клопидогрелом (см. раздел 4.8.). Если пациент подвергается плановой операции и нежелателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Тикагрелор следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1.).

Пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом

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

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

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести

Опыт применения тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность. Применение препарата Тикагрелор противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (см. разделы 4.2., 4.3., 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Брадиаритмия

При суточном мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях фазы 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 2-ой или 3-ей степени, обморок, связанным 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. также раздел 5.1.).

Дополнительная предосторожность должна соблюдаться при совместном применении тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако 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 подисследования PLATO с применением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе ОКС имели желудочковые паузы ≥ 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторирования по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии или 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 корректировки терапии.

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка обычно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

слабой или умеренной интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. У пациентов с бронхиальной астмой и/или ХОБЛ может быть повышен абсолютный риск одышки на приеме препарата Тикагрелор (см раздел 4.8.). Тикагрелор следует принимать с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и/или ХОБЛ в анамнезе. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Тикагрелор, 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 препаратом Тикагрелор концентрация креатинина может увеличиться. Механизм этого эффекта не изучен. Оценку функции почек необходимо проводить в соответствии с рутинной клинической практикой. У пациентов с ОКС оценку функции почек рекомендуется также проводить через месяц после начала терапии тикагрелором, 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 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 лабораторного анализа

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 возможности отмены приема Тикагрелора следует оценить пользу и риск продолжения терапии, принимая во внимание 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 относительной эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) не рекомендуется.

Совместное применение препарата Тикагрелор 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 препарата Тикагрелор (см. раздел 4.5.).

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

Совместное применение препарата Тикагрелор с симвастатином и ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

При совместном применении дигоксина и препарата Тикагрелор рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг частоты сердечных сокращений и при наличии клинических показаний, ЭКГ и концентрации дигоксина в крови.

Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), 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 препарат Тикагрелор, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

результате основного заболевания. Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тикагрелор, главным образом, является субстратом изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Тикагрелор также является субстратом P-gp и слабым ингибитором P-gp и может увеличивать экспозицию субстратов P-gp.

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Тикагрелор

Ингибиторы CYP3A4

Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} (максимальную концентрацию в плазме крови) и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита снижаются на 89 и 56 % соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с препаратом Тикагрелор 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, снижает C_{max} активного метаболита на 38 %, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Ожидается, что другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) оказывают аналогичный эффект, и их также можно назначать одновременно с препаратом Тикагрелор.

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 CYP3A

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 CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию препарата Тикагрелор. Мощные индукторы CYP3A могут уменьшать экспозицию и эффективность препарата Тикагрелор, поэтому

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

одновременное применение мощных индукторов CYP3A с тикагрелором не рекомендуется.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A)

Совместное применение циклоспорина (600 мг) с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2,3 и 2,8 раз соответственно. При этом отмечаются 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 P-gp и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Другие препараты

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияет на параметры фармакокинетики тикагрелора, его активного метаболита и аденозиндифосфат-зависимую (АДФ-зависимую) агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны использоваться с осторожностью в комбинации с препаратом Тикагрелор (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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

40 мг/сут. с тикагрелором может приводить к развитию нежелательных реакций на симвастатин, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не оказывал влияния на концентрацию тикагрелора в плазме. Тикагрелор может оказывать аналогичное влияние на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор 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.

Схожее влияние на другие статины, метаболизируемые CYP3A4, не может быть исключено. 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 препарата Тикагрелор и субстратов 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 минимальной концентрации дигоксина увеличивалось на 30 %, в отдельных случаях в 2 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 и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, такими как дигоксин и циклоспорин.

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, таких как варфарин и толбутамид.

Розувастатин

Тикагрелор может влиять на выведение розувастатина почками, увеличивая риск кумуляции розувастатина. Хотя точный механизм не известен, в некоторых случаях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению активности креатинфосфокиназы и рабдомиолизу.

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.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

При совместном применении препарата Тикагрелор с препаратами, способными вызвать брадикардию, следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4.). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении 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 приема, 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, активированное время свертывания и исследование фактора Xa, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне применения СИОЗС (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном применении с препаратом Тикагрелор.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 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. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом Тикагрелор необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

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

Не проводилось исследований влияния тикагрелора на способность к вождению транспортными средствами и работу с механизмами. Предполагается, что препарат Тикагрелор не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время терапии тикагрелором сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных нежелательных реакций пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора изучался в масштабной программе клинических исследований, в которой более 58000 пациентов и здоровых добровольцев получали тикагрелор. Ниже представлены данные о нежелательных лекарственных реакциях, отмеченных в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении 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 нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4 % по сравнению с 5,4 %). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших тикагрелор, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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).

Самыми частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечение и одышка (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, перечислены по системно-органным классам и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Частота возникновения	**Нежелательные реакции**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Нечасто:	кровотечение из опухоли[2].
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто:	кровотечение, связанное с заболеваниями крови[3].
Частота неизвестна:	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[13].
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто:	гиперчувствительность, включая ангионевротический отек[13].
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто:	гиперурикемия[1].
Часто:	подагра/подагрический артрит.
Психические нарушения	
Нечасто:	спутанность сознания.
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	головокружение, обморок, головная боль.
Нечасто:	внутричерепное кровоизлияние[12].
Частота неизвестна:	центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса[13].
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто:	кровоизлияние в глаз[4].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто:	вертиго.
Нечасто:	кровоизлияние в ухо.
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна:	брадиаритмия[13], атриовентрикулярная блокада[13].
Нарушения со стороны сосудов	
Часто:	артериальная гипотензия.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	одышка.
Часто:	кровотечение из органов дыхательной системы[5].
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто:	желудочно-кишечное кровотечение[6], диарея, тошнота, диспепсия, запор.
Нечасто:	ретроперитонеальное кровотечение.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто:	подкожная или кожная геморрагия[7], кожный зуд, кожная сыпь.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Нечасто:	кровоизлияние в мышцы[8].
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто:	кровотечение из мочевыводящих путей[9].
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто:	кровотечение из половых органов[10].
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто:	повышение концентрации креатинина в крови[1].
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Часто:	кровотечение после проведения манипуляций, травматическое кровотечения[11].

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 > 50 % от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.
2. Например, кровотечение из опухоли (рак) мочевого пузыря, из опухоли (рак) желудка, из опухоли (рак) толстой кишки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 десен, 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

Кровотечение

Случаи кровотечений в исследовании PLATO

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании PLATO представлены в таблице 2.

Таблица 2. Частота кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплану-Мейеру к 12 месяцу)

	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки N=9235	**Клопидогрел N=9186**	**Значение *p****
Общая частота больших кровотечений по определению PLATO	11,6	11,2	0,4336
Частота больших летальных/угрожающих жизни кровотечений по определению PLATO	5,8	5,8	0,6988
Частота больших кровотечений по определению PLATO, не связанных с АКШ	4,5	3,8	0,0264

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки N=9235	**Клопидогрел N=9186**	**Значение *p****
Частота больших кровотечений по определению PLATO, не связанных с процедурами	3,1	2,3	0,0058
Общая частота больших и малых кровотечений по определению PLATO	16,1	14,6	0,0084
Частота больших и малых кровотечений по определению PLATO, не связанных с процедурами	5,9	4,3	<0,0001
Частота больших кровотечений по определению TIMI	7,9	7,7	0,5669
Частота больших и малых кровотечений по определению TIMI	11,4	10,9	0,3272

Определения категорий кровотечений:

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более чем на 50 г/л или трансфузией 4 или более единиц эритроцитной массы; или летальное кровотечение; или внутричерепное кровоизлияние; или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л или требующее трансфузии 2–3 единиц эритроцитной массы; или вызывающее существенную недееспособность пациента.

Малое кровотечение по определению PLATO: кровотечение, требующее медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Большое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение со снижением концентрации гемоглобина более чем на 50 г/л; или внутричерепное кровоизлияние.

Малое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение со снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л.

* Значение *p*, рассчитанное по модели пропорциональных рисков Кокса, с группой лечения в качестве единственной независимой переменной.

В группах тикагрелора и клопидогрела не было выявлено различий по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений по определению PLATO, общей частоте больших кровотечений по определению PLATO, частоте больших кровотечений по определению TIMI или частоте малых кровотечений по определению TIMI (см. таблицу 2). Однако общая частота больших и малых кровотечений по определению PLATO была выше в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела. Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 20 (0,2 % пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3 % пациентов) в группе клопидогрела.

Возраст, пол, масса тела, раса, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и ТИА, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и не связанных с процедурами по определению PLATO. Таким образом, не были выявлены группы повышенного риска кровотечений.

Кровотечение, связанное с АКШ: в исследовании PLATO у 42 % пациентов из 1584 (12 % из когорты), перенесших АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни кровотечения по определению PLATO 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: группы тикагрелора и клопидогрела не отличались по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений, не связанных с АКШ по определению PLATO, но в группе тикагрелора отмечалась более высокая общая частота больших кровотечений по определению PLATO, больших кровотечений по определению TIMI, больших и малых кровотечений по определению TIMI. Аналогично, если удалить все случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечена более высокая частота кровотечений, чем в группе клопидогрела (см. таблицу 2). Прекращение лечения вследствие кровотечения, не связанного с процедурами, было более частым в группе тикагрелора (2,9 %) по сравнению с группой клопидогрела (1,2 %, $p < 0,001$).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Внутричерепное кровоизлияние: в группе тикагрелора была отмечена более высокая частота внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (n=27 кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3 %), чем в группе клопидогрела (n=14 кровотечений, 0,2 %), из которых 11 кровоизлияний на фоне тикагрелора и 1 на фоне клопидогрела были летальными. Однако не было значимых различий по общему числу летальных кровотечений.

Случаи кровотечений в исследовании PEGASUS

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании PEGASUS представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по Каплану-Мейеру к 36 месяцу)

	Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки + АСК N=6958		**Монотерапия АСК N=6996**	
Конечные точки оценки безопасности	**КМ %**	**Отношение рисков (95 % ДИ)**	**КМ %**	**Значение *p***
Категории кровотечений по определению TIMI				
Частота больших кровотечений по определению TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Летальные кровотечения	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Внутричерепные кровоизлияния	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Другие большие кровотечения по определению TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Частота больших или малых кровотечений по определению TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Частота больших, или малых кровотечений, или требующих медицинского вмешательства по определению TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Категории кровотечений по определению PLATO				
Частота больших кровотечений по определению PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Летальные/угрожающие жизни	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки + АСК N=6958		**Монотерапия АСК N=6996**	
Конечные точки оценки безопасности	**КМ %**	**Отношение рисков (95 % ДИ)**	**КМ %**	**Значение *p***
Большие иные кровотечения по определению PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Частота больших или малых кровотечений по определению PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КМ — оценка по Каплану-Мейеру.

Определения категорий кровотечений:

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 концентрации гемоглобина отсутствуют, то снижение гематокрита на ≥ 15%.

Летальное кровотечение по определению TIMI: кровотечение, приводящее к смерти пациента в течение 7 суток.

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: кровотечение, требующее медицинского вмешательства; или требующее госпитализации; или требующее неотложного обследования.

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: летальное кровотечение; или внутричерепное кровоизлияние; или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, 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 эритроцитной массы.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: кровотечение, вызывающее существенную недееспособность пациента; или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л; или требующее трансфузии 2–3 единиц эритроцитной массы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Малое кровотечение по определению PLATO: кровотечение, требующее медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки возникали чаще, чем при монотерапии АСК. Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений; отмечено лишь незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний по сравнению с монотерапией АСК. 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 желудочно-кишечных кровотечений.

Аналогично большим кровотечениям по определению TIMI, на фоне применения тикагрелора 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI, больших кровотечений по определению PLATO и больших или малых кровотечений по определению PLATO (см. таблицу 3). Прекращение терапии 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 (определялись как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтеки, гематомы.

Профиль больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений по определению TIMI и больших кровотечений по определению PLATO для 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 анамнеза).

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанные внутричерепные кровоизлияния отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора 60 мг и монотерапии АСК (по 13 случаев, 0,2 % в каждой группе лечения). Частота внутричерепных кровоизлияний вследствие травмы или процедуры была немного выше при терапии тикагрелором 60 мг (15 случаев, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1 %). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний — при монотерапии АСК. Частота внутричерепных кровоизлияний была низкой в обеих группах лечения, учитывая значимые сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Случаи кровотечений в исследовании THALES

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании THALES представлены в таблице 4.

Таблица 4. Частота кровотечений в исследовании THALES (оценка по Каплану-Мейеру к 30 дню)[1]

	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки + АСК N=5523			**Монотерапия АСК N=5493**		
Конечные точки безопасности	**Пациенты с событиями**	**КМ %[2]**	**Отношение рисков (95 % ДИ)**	**Пациенты с событиями**	**КМ %[2]**	**Значение *p***
Категории кровотечений по определению GUSTO						
Частота тяжелых кровотечений по определению GUSTO	28 (0,5 %)	0,5 %	3,99 (1,74, 9,14)	7 (0,1 %)	0,1 %	0,001
Частота тяжелых или умеренных кровотечений по определению GUSTO	36 (0,7 %)	0,6 %	3,27 (1,67, 6,43)	11 (0,2 %)	0,2 %	<0,001

1. Популяция для полного анализа (анализ согласно назначенному лечению) включала всех рандомизированных пациентов независимо от соблюдения ими протокола и продолжения участия в исследовании.
2. Оценка по Каплану-Мейеру.

Определения категорий кровотечений:

Тяжелое кровотечение по определению GUSTO: любое из перечисленных состояний: летальное кровотечение; внутричерепное кровоизлияние (исключая бессимптомные геморрагические трансформации ишемических инфарктов головного мозга и микрокровоизлияния < 10 мм, выявляемые только при магнитно-резонансной томографии с градиентным эхо); кровотечение, которое вызвало нарушение гемодинамики, требующее медицинского вмешательства (например, систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., что потребовало восполнения кровопотери или коррекции гиповолемии, или вазопрессорной/инотропной поддержки, или хирургического вмешательства).

Умеренное кровотечение по определению GUSTO: кровотечение, требующее трансфузии цельной крови или эритроцитной массы, без нарушения гемодинамики (согласно определению выше).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

В исследовании THALES частота тяжелых кровотечений по определению GUSTO в группе тикагрелор 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. таблицу 4). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотечений по определению GUSTO не представляется возможным сделать вывод в отношении 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: в группе тикагрелора 90 мг с АСК было отмечено 21 внутричерепное кровоизлияние (19 спонтанных, 1 травматическое, 1 связанное с процедурами) 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) развивались у 13,8 % пациентов, получавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8 % пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2 % пациентов из группы тикагрелора и у 0,6 % пациентов из группы клопидогрела в исследовании PLATO одышка была связана с терапией; несколько случаев были серьезными (0,14 % в группе тикагрелора и 0,02 % в группе клопидогрела) (см. раздел 4.4.). В большинстве случаев одышка были слабой или умеренной выраженности и часто разрешалась без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у большинства пациентов возникала в виде однократного эпизода. По сравнению с терапией клопидогрелом, у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ на фоне терапии тикагрелором может быть более высокий риск возникновения одышки как несерьезной нежелательной реакции (3,29 % в группе тикагрелора и 0,53 % в группе клопидогрела) и как серьезной нежелательной реакции (0,38 % в группе тикагрелора и 0,00 % в группе клопидогрела). В абсолютном выражении этот риск был выше, чем в общей популяции исследования PLATO. Тикагрелор следует с осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ в анамнезе (см. раздел 4.4.).

Около 30 % эпизодов одышки разрешились в течение 7 дней. В исследование PLATO были включены пациенты с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

бронхиальной астмой. Эти пациенты, а также пациенты более пожилого возраста, чаще сообщали об одышке. В группе тикагрелора 0,9 % пациентов и 0,1 % пациентов в группе клопидогрела прекратили применение исследуемого препарата из-за развития одышки. Более высокая частота возникновения одышки на фоне применения тикагрелора не связана с появлением новых или ухудшением имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы или легких (см. раздел 4.4.). Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания. В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2 % пациентов, получавших тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки, и у 5,5 % пациентов, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, в большинстве случаев одышка была слабой или умеренной степени выраженности (см. раздел 4.4.). Пациенты, у которых отмечалось развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором наблюдалась одышка, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма.

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 терапии это превышение уменьшилось 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 приемом препарата не может быть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых 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 могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8). В случае передозировки рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

осуществлять наблюдение для выявления этих нежелательных реакций 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 эффектом передозировки препарата Тикагрелор. 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 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 аденозиндифосфата (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 сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

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

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, тем самым увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими 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 и у пациентов с ОКС), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (например, 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 ч 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 ч. У 90 % пациентов окончательное значение ИАТ более 70 % достигается через 2 ч после приема препарата.

Конец действия

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

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела в дозе 75 мг 1 раз в сутки на тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4 %, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5 %. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см раздел 4.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (ОКС)

В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых за последние 24 ч 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 в дозе 90 мг 2 раза в сутки сравнивался с клопидогрелом в дозе 75 мг в сутки в отношении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда.

Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки или 60 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК в низкой дозе 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 в дозе 60 мг 2 раза в сутки и 90 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромбитических осложнений (комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска (СОР) на 16 % и снижению абсолютного риска (САР) на 1,27 % при применении тикагрелора в дозе 60 мг и снижению СОР на 15 % и САР на 1,19 % при применении тикагрелора в дозе 90 мг.

При сопоставимой эффективности тикагрелора в дозе 90 и 60 мг лучшие переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки показал тикагрелор в дозе 60 мг.

Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, со снижением каждого ее компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти на 17 %, СОР инфаркта миокарда на 16 % и СОР инсульта на 25 %.

Тикагрелор в дозе 60 мг в комбинации с АСК снижал число случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, хотя статистическая значимость не была достигнута.

Эффективность тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, и не зависит от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

блокаторы «медленных» кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5.)

Исследование THEMIS (ИБС и СД2)

Исследование THEMIS с участием 19220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении тикагрелора в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и СД2.

В исследовании включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, определяемой как ЧКВ в анамнезе (58 % популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29 %), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с ангиографически подтвержденным стенозом просвета ≥ 50 % не менее 1 коронарной артерии (20 %), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе инее включали в исследование.

В общей популяции исследования THEMIS тикагрелор 2 раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с АСК: отношение рисков (ОР) 0,90 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,81, 0,99, p = 0,0378). Что соответствует СОР на 10 % и САР на 0,73 %. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, инфаркта миокарда и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти.

У пациентов исследования THEMIS перенесших ЧКВ (n = 11154), терапия тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт): ОР 0,85 (95 % ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение p = 0,0133), что соответствует СОР на 15 %, САР на 1,19 % с более благоприятным соотношением польза-риск, чем в общей популяции исследования THEMIS. При терапии тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было зарегистрировано меньше событий для каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно сосудистая смерть: 174 (3,1 %) против 183 (3,3 %), ОР 0,96 (95 % ДИ 0,78, 1,18); инфаркт миокарда: 171 (3,1 %) против 216 (3,9 %), ОР 0,80 (95 % ДИ 0,65, 0,97); инсульт: 96 (1,7 %) против 131 (2,3 %), ОР 0,74 (95 % ДИ 0,57, 0,96)).

Эффект терапии тикагрелором был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол, медицинский анамнез и географический регион.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

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 t_{max} (время достижения максимальной концентрации) примерно 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. Соотношения значений C_{max} и AUC метаболита к аналогичным параметрам тикагрелора составляют 0,28 и 0,42 соответственно. Фармакокинетические параметры тикагрелора и AR-C124910XX у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе были в целом сходны с таковыми в популяции пациентов с ОКС. По результатам популяционного фармакокинетического анализа исследования PEGASUS, медиана C_{max} тикагрелора составляла 391 нг/мл, а AUC — 3801 нг*ч/мл в равновесном состоянии при применении в дозе 60 мг. Для тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляла 627 нг/мл, а AUC — 6255 нг*ч/мл в равновесном состоянии.

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 и его активный метаболит являются субстратами P-gp.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

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

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора — через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора обнаруживалось порядка 84 % радиоактивности (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.

Особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов с ОКС (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, относивших себя к представителям негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. В исследованиях клинической фармакологии экспозиция (C_{max} и AUC) тикагрелора у японцев была примерно на 40 % (на 20 % после коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов, относивших себя к испанцам или латиноамериканцам, была схожей с таковой у европеоидов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Почечная недостаточность

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

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и C_{max} тикагрелора 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 (на 49 и 61 % соответственно), что свидетельствует, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени (AUC на 13–14 % и C_{max} на 17–36 %). 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 на 12 и 23 % выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом значение ИАТ тикагрелора было аналогичным в обеих группах. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и его применение 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.). У пациентов с умеренным или выраженным повышением одного или нескольких лабораторных показателей функции печени концентрации тикагрелора в плазме в среднем были такими же или несколько выше по сравнению с пациентами без повышения лабораторных показателей. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Дети

Доступны ограниченные данные у детей с серповидноклеточной анемией (см. разделы 4.2. и 5.1.).

В исследовании HESTIA 3 пациенты в возрасте от 2 до < 18 лет с массой тела ≥ 12 до ≤ 24 кг, > 24 до ≤ 48 кг и > 48 кг получали тикагрелор в виде диспергируемых таблеток для детей дозировкой 15 мг в дозе 15, 30 и 45 мг, соответственно 2 раза в сутки. На основании популяционного фармакокинетического анализа средняя AUC варьировала от 1095 нг*ч/мл до 1458 нг*ч/мл, а средняя C_{max} составляла от 143 нг/мл до 206 нг/мл в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

равновесном состоянии. Тикагрелор не показан детям (см. разделы 4.2. и 5.1.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Маннитол;

Кальция гидрофосфат;

Карбоксиметилкрахмал натрия;

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза);

Магния стеарат.

Состав пленочной оболочки:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза);

Титана диоксид [Е 171];

Макрогол 400 (полиэтиленгликоль 400);

Краситель железа оксид красный [Е 172];

Краситель железа оксид черный [Е 172].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или по 14, 42, 56 или 168 таблеток во флаконе полимерном из ПЭНД с натяжной крышкой с уплотняющим элементом и контролем первого вскрытия из ПЭВД. На флакон наклеена этикетка из бумаги этикеточной, или писчей, или этикетка самоклеящаяся.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок или по 1 флакону полимерному вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.12.2024 № 27898
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармпроект»

192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А.

Телефон: +7 (812) 331 93 10

Электронная почта: info@pharmproject.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармпроект»

192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А

Телефон: +7 (812) 331 93 10

Электронная почта: info@pharmproject.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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