

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Грелорта, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка содержит 90,00 мг тикагрелора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) (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 светло-желтого цвета.

На изломе таблетки цвет ядра белый или почти белый.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Грелорта, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан к применению у взрослых:

- для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (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;
- для профилактики инсульта у пациентов с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Пациенты, принимающие препарат Грелорта, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания.

Пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой рекомендуется прием стартовой нагрузочной дозы

АСК.

ОКС

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

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

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

Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака

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

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

Досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Грелорта, 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 Грелорта 180 мг следует назначить как можно скорее независимо от любой предшествовавшей антиагрегантной терапии.

При переводе пациентов, перенесших ОКС, на препарат Грелорта первую дозу следует назначить в течение 24 часов после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность тикагрелора у детей младше 18 лет не установлена (см. раздел 5.1.).

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Грелорта можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку (или 2 таблетки – в случае приема нагрузочной дозы) следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (СН8 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
- Печеночная недостаточность тяжелой степени
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром)
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата у данной группы пациентов не установлены)
- Беременность и период грудного вскармливания

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Предрасположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной

травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы (см. раздел 4.4.).

Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т. е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Грелорта.

Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.

Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени; обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию (см. раздел 4.4.).

Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом.

Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск кровотечений

Назначать тикагрелор пациентам с повышенным риском кровотечений следует только после тщательной оценки соотношения польза-риск, связанной с профилактикой атеротромботических осложнений (см. разделы 4.8. и 5.1.). Если терапия тикагрелором показана, его надо назначать с осторожностью следующим группам пациентов:

- Пациенты со склонностью к кровотечениям (например, вследствие недавно перенесенной травмы, недавно перенесенного хирургического вмешательства, нарушений свертывания, активного или недавнего желудочно-кишечного кровотечения). 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.).
- У пациентов, одновременно принимающих лекарственные препараты, которые могут повышать риск кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пероральные антикоагулянты и/или фибринолитические

препараты) в течение 24 часов после приема тикагрелора.

Трансфузия тромбоцитов не устраняла антиагрегантное действие тикагрелора в исследовании у здоровых добровольцев и вряд ли принесет клиническую пользу пациентам с кровотечением. Поскольку одновременное назначение тикагрелора и десмопрессина не снижало стандартизированное время кровотечения, десмопрессин вряд ли будет эффективен при клинически выраженных кровотечениях (см. раздел 4.5.).

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

Хирургическое вмешательство

Следует предупредить пациентов о том, чтобы они сообщали врачам и стоматологам о приеме тикагрелора перед тем, как планировать хирургическое вмешательство и перед тем, как начинать терапию любым новым лекарственным препаратом.

В исследовании PLATO у пациентов, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование (АКШ), тикагрелор чаще клопидогрела вызывал кровотечения, когда его отменяли за 1 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 антиагрегантного эффекта нежелательно, прием тикагрелора следует прекратить за 5 дней до хирургического вмешательства (см. раздел 5.1.).

Пациенты с перенесенным ишемическим инсультом

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

В исследование PEGASUS не включали пациентов с ИМ в анамнезе, которые перенесли ишемический инсульт.

Поэтому, в отсутствие данных, лечение дольше года у таких пациентов не рекомендуется.

Нарушение функции печени

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

Пациенты с риском брадикардии

При холтеровском мониторировании ЭКГ было показано возрастание частоты (большой частью бессимптомных) эпизодов желудочковой асистолии при терапии тикагрелором по

сравнению с терапией клопидогрелом. Пациентов с повышенным риском брадикардии (например, пациентов без установленного электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, АВ-блокадой второй или третьей степени или с вызванными брадикардией обмороками) исключали из основных исследований по оценке безопасности и эффективности тикагрелора. Таким образом, вследствие ограниченного клинического опыта применять тикагрелор у таких пациентов следует с осторожностью (см. раздел 5.1.). Кроме того, необходимо проявлять осторожность, назначая тикагрелор одновременно с препаратами, которые вызывают брадикардию. Однако клинически значимых нежелательных реакций в исследовании PLATO после совместного приема тикагрелора с одним или более лекарственным препаратом, вызывающим брадикардию (например, 96% – бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы «медленных» кальциевых каналов дилтиазем и верапамил, 4% – дигоксин), не наблюдалось (см. раздел 4.5.).

В ходе подисследования с холтеровским мониторингом в исследовании PLATO в группе тикагрелора было больше пациентов с эпизодами асистолии желудочков ≥ 3 секунд, чем в группе клопидогрела в острой фазе ОКС. Возрастание частоты эпизодов асистолии желудочков при холтеровском мониторинге в группе тикагрелора было в острой фазе ОКС сильнее выражено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), чем в популяции участников исследования в целом; однако месяц спустя в случае тикагрелора или по сравнению с клопидогрелом таких различий не было. Неблагоприятных клинических последствий, связанных с этим различием (включая обмороки или установку электрокардиостимулятора), в данной популяции пациентов не было (см. раздел 5.1.).

При постмаркетинговом применении препарата 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 случаях одышки у пациентов, получающих терапию тикагрелором. Обычно одышка легкая или умеренная по интенсивности и часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. У пациентов с бронхиальной астмой/хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) возможно возрастание абсолютного риска развития одышки при терапии тикагрелором. У пациентов с наличием в анамнезе бронхиальной астмы и/или ХОБЛ тикагрелор следует применять с осторожностью.

Механизм этого взаимодействия не изучен. Если пациент сообщает о вновь появившейся, длительной или усилившейся одышке, необходимо провести полное обследование и, если пациент не переносит одышку, терапию тикагрелором следует прекратить. Подробнее см. раздел 4.8.

Центральное апноэ сна

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

Повышение концентрации креатинина

Концентрации креатинина при терапии тикагрелором могут повышаться. Механизм этого взаимодействия не изучен. Необходимо следить за функцией почек в соответствии со стандартной медицинской практикой. У пациентов с ОКС рекомендуется также исследовать функцию почек через месяц после начала терапии тикагрелором, уделяя особое внимание пациентам в возрасте ≥ 75 лет, пациентам с умеренно тяжелым или тяжелым нарушением функции почек и пациентам, одновременно получающим антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Повышение концентрации мочевой кислоты

При терапии тикагрелором возможна гиперурикемия (см. раздел 4.8.). Пациентам с гиперурикемией или подагрическим артритом следует назначать препарат с осторожностью. В качестве меры предосторожности применение тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией не рекомендуется.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

В очень редких случаях при терапии тикагрелором сообщалось о развитии тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающейся неврологическими проявлениями, нарушением функции почек или лихорадкой. ТТП представляет собой смертельно опасное состояние, требующее срочного лечения, включая плазмаферез.

Влияние на результаты исследований функции тромбоцитов, использующихся для диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ИГТ)

В тесте на гепарин-индуцированную активацию тромбоцитов (ИГАТ), который используется для диагностики ИГТ, антитела к тромбоцитарному фактору 4/гепарину в сыворотке крови пациента активируют тромбоциты здоровых доноров в присутствии гепарина.

Сообщалось о ложноотрицательных результатах в тесте на функцию тромбоцитов (в том

числе в тесте ИГАТ, но, возможно, не только) для диагностики ИГТ у пациентов, принимающих тикагрелор. Это связано с ингибированием тикагрелором в сыворотке/плазме пациентов рецептора P2Y₁₂ на тромбоцитах здоровых доноров при проведении теста. При интерпретации результатов тестов на функцию тромбоцитов при исследованиях ИГТ требуется информация по сопутствующей терапии тикагрелором. У пациентов с развившейся ГИТ следует оценить соотношение польза-риск продолжения терапии тикагрелором, учитывая как протромботические свойства ИГТ, так и повышенный риск кровотечений при одновременной антикоагулянтной терапии и приеме тикагрелора.

Прочее

На основании связи, наблюдавшейся в исследовании PLATO между поддерживающей дозой АСК и относительной эффективностью тикагрелора в сравнении с клопидогрелом, одновременный прием тикагрелора с высокими поддерживающими дозами АСК (> 300 мг) не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Преждевременное прекращение терапии

Преждевременное прекращение любой антиагрегантной терапии, включая терапию препаратом Грелорта, может привести к возрастанию риска сердечно-сосудистой (СС) смерти, ИМ или инсульта вследствие основного заболевания пациента.

Поэтому преждевременного прекращения терапии следует избегать.

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 иные формы взаимодействия

Тикагрелор является в первую очередь субстратом изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и слабым ингибитором CYP3A4. Кроме того, тикагрелор является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр) и его слабым ингибитором, и может увеличивать экспозицию субстратов Р-рр.

Влияние других лекарственных препаратов и других продуктов на тикагрелор

Ингибиторы CYP3A4

- Мощные ингибиторы CYP3A4 – одновременное назначение кетоконазола и тикагрелора увеличивало $C_{\max}$ и AUC тикагрелора в 2,4 раза и в 7,3 раза, соответственно. $C_{\max}$ и AUC активного метаболита снижались на 89% и 56%, соответственно. Ожидается, что другие мощные ингибиторы CYP3A4

(кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут обладать сходным действием, поэтому одновременное назначение мощных ингибиторов CYP3A4 и тикагрелора противопоказано (см. раздел 4.3.).

- Умеренные ингибиторы CYP3A4 – одновременное назначение дилтиазема и тикагрелора увеличивало $C_{\max}$ тикагрелора на 69%, а AUC в 2,7 раза и снижала $C_{\max}$ активного метаболита на 38%, а AUC активного метаболита не изменялась. Тикагрелор не влиял на концентрацию дилтиазема в плазме. Ожидается, что другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин и флуконазол) будут обладать сходным действием и могут назначаться одновременно с тикагрелором.

Отмечалось увеличение экспозиции тикагрелора в 2 раза после ежедневного потребления грейпфрутового сока в больших количествах (3×200 мл). Такое увеличение экспозиции не должно быть клинически значимым для большинства пациентов.

Индукторы CYP3A

Одновременный прием рифампицина и тикагрелора снижал $C_{\max}$ и AUC тикагрелора на 73% и 86%, соответственно. $C_{\max}$ активного метаболита не менялась, а AUC снижалась на 46%. Другие индукторы CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), как ожидается, также будут снижать экспозицию тикагрелора. Одновременное назначение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A может снизить экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому их одновременного назначения с тикагрелором следует избегать.

Циклоспорин (ингибитор P-gr и CYP3A)

Одновременное назначение циклоспорина (в дозе 600 мг) с тикагрелором увеличивало $C_{\max}$ и AUC тикагрелора в 2,3 раза и в 2,8 раз, соответственно. AUC активного метаболита возрастала на 32%, а $C_{\max}$ снижалась на 15% в присутствии циклоспорина.

Нет данных по одновременному назначению тикагрелора и других действующих веществ, которые также являются мощными ингибиторами P-gr и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил, хинидин), которые также могут увеличивать экспозицию тикагрелора. Если одновременного назначения препаратов избежать нельзя, необходимо проявлять осторожность.

Прочее

Фармакологические исследования межлекарственных взаимодействий показали, что одновременное назначение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессинном не влияло на фармакокинетику тикагрелора или его активного метаболита,

и на индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов, по сравнению с терапией только тикагрелором. При наличии клинических показаний лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в комбинации с тикагрелором необходимо назначать с осторожностью.

Отмечалась замедленная и сниженная экспозиция ингибиторов P2Y₁₂ для приема внутрь, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов с ОКС, получавших морфин (снижение экспозиции тикагрелора на 35%). Это взаимодействие может быть обусловлено сниженной перистальтикой ЖКТ и наблюдаться и в случае назначения других опиоидов. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна, но имеющиеся данные говорят о возможном снижении эффективности тикагрелора у пациентов, одновременно получающих тикагрелор и морфин. У пациентов с ОКС, у которых нельзя обойтись без морфина и важно быстро ингибировать активность P2Y₁₂, может быть показано применение парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, которые метаболизируются CYP3A4

- Симвастатин – одновременный прием тикагрелора и симвастатина увеличивал C_{max} симвастатина на 81%, а AUC на 56% и увеличивал C_{max} симвастатина в виде свободной кислоты на 64%, а AUC на 52%, при этом у отдельных лиц наблюдалось возрастание в 2–3 раза. Одновременный прием тикагрелора с симвастатином в дозах более 40 мг/сут мог вызывать свойственные симвастатину нежелательные реакции, и это необходимо соотносить с потенциальной пользой от лечения. Симвастатин не влиял на концентрации тикагрелора в плазме крови. Тикагрелор может оказывать сходное влияние на ловастатин. Назначать тикагрелор одновременно с симвастатином или ловастатином в дозах выше 40 мг не рекомендуется.
- Аторвастатин – одновременный прием аторвастатина и тикагрелора увеличивал C_{max} аторвастатина в виде свободной кислоты на 23%, а AUC на 36%. Сходное возрастание AUC и C_{max} отмечалось для всех метаболитов аторвастатина в виде свободной кислоты. Это возрастание не рассматривается как клинически значимое. Нельзя исключать сходного влияния на другие статины, метаболизируемые CYP3A4. Пациенты в исследовании PLATO, получавшие тикагрелор, принимали различные статины без каких-либо опасений относительно безопасности статинов у 93% участников исследования, принимавших эти препараты.

Тикагрелор является слабым ингибитором CYP3A4. Одновременное назначение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, цизаприда или алкалоидов спорыньи) не рекомендуется, поскольку тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Субстраты гликопротеина Р (включая дигоксин, циклоспорин)

Одновременный прием тикагрелора увеличивал $C_{\max}$ дигоксина на 75%, а AUC на 28%. Средние минимальные концентрации дигоксина возрастали примерно на 30% при одновременном приеме тикагрелора, а у некоторых лиц наблюдалось возрастание в 2 раза. В присутствии дигоксина $C_{\max}$ и AUC тикагрелора и его активного метаболита не менялись. Поэтому рекомендуется соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при назначении метаболизирующихся Р-gr препаратов с узким терапевтическим диапазоном, таких как дигоксин, одновременно с тикагрелором. Тикагрелор не влиял на концентрации циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты Р-gr не изучалось.

Лекарственные препараты, которые метаболизируются CYP2C9

Одновременное назначение тикагрелора и толбутамида не меняло концентрации обоих препаратов в плазме, что говорит о том, что тикагрелор не является ингибитором CYP2C9 и вряд ли меняет опосредуемый CYP2C9 метаболизм таких лекарственных препаратов, как варфарин и толбутамид.

Пероральные контрацептивы

Одновременное назначение тикагрелора и левоноргестрела и этинилэстрадиола приводило к увеличению экспозиции этинилэстрадиола примерно на 20%, но не влияло на фармакокинетику левоноргестрела. Не ожидается клинически значимого влияния на эффективность пероральных контрацептивов при одновременном приеме левоноргестрела и этинилэстрадиола с тикагрелором.

Лекарственные препараты, вызывающие брадикардию

Из-за наличия данных об (в основном бессимптомных) эпизодах асистолии желудочков и брадикардии следует проявлять осторожность, назначая тикагрелор одновременно с препаратами, которые вызывают брадикардию (см. раздел 4.4.). Однако клинически значимых нежелательных реакций в исследовании PLATO после совместного приема тикагрелора с одним или более лекарственным препаратом, вызывающим брадикардию (например, 96% – бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы «медленных» кальциевых каналов дилтиазем и верапамил, 4% – дигоксин), не наблюдалось.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор обычно назначали с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), в зависимости от сопутствующих заболеваний, в качестве длительной терапии, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами и ингибиторами

гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в качестве краткосрочной терапии (см. раздел 5.1.). Клинически значимых нежелательных взаимодействий с указанными лекарственными препаратами не наблюдалось.

Одновременное назначение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессинном не влияло на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) или активность фактора Ха. Однако вследствие потенциальных фармакодинамических взаимодействий следует проявлять осторожность при одновременном назначении тикагрелора с лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз.

Из-за сообщений о кровоизлияниях в кожу при терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом), рекомендуется проявлять осторожность при совместном назначении СИОЗС с тикагрелором, поскольку это может повысить риск кровотечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины 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 матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. Препарат Грелорта противопоказан во время беременности.

Лактация

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Препарат Грелорта 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 влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о случаях

головокружения и спутанности сознания при терапии тикагрелором. Поэтому пациенты, испытывающие подобные симптомы, должны проявлять осторожность, управляя транспортными средствами или работая с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата 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 препарат тикагрелора, чаще прекращали терапию из-за нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4% по сравнению с 5,4%). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших препарат тикагрелора, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (16,1% в группе тикагрелора 60 мг в комбинации с АСК и 8,5% в группе монотерапии АСК). В исследовании THALES у пациентов, получавших препарат тикагрелора 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 реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечения и одышка (см. также раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата тикагрелора, распределены по классу систем органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (не возможно оценить по полученным данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте развития и классу систем органов

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Неизвестно
-----	-------------	-------	---------	------------

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечение из опухоли ²	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови ³			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ¹³
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, включая ангионевротический отёк ¹³	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперурикемия ¹⁴	Подагра/подагрический артрит		
Нарушения психики			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние ¹²	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса ¹³
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз ⁴	

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	Кровоизлияние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия ¹³ , атрио- вентрикулярная блокада ¹³
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы ⁵		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Желудочно-кишечное кровотечение ⁶ , диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожная или кожная геморрагия ⁷ , кожный зуд, кожная сыпь ¹³		

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцы ⁸	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечения из мочевыводящих путей ⁹		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			Кровотечение из половых путей ¹⁰	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови ¹⁴		
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Кровотечение после проведения манипуляций, травматические кровотечения ¹¹		

¹Приведена 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.

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

⁴ Например, конъюнктивальное, ретинальное, внутриглазное кровоизлияние.

⁵ Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.

⁶Например, 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, постменапаузальное кровотечение.

¹¹ Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.

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

¹³ Отмечено при постмаркетинговом применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

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

- Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотония, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более, чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитов.
- Большое иное кровотечение по определению PLATO: вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30-50 г/л, или требующее трансфузии 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 концентрации гемоглобина отсутствуют, то снижение гематокрита на $\geq 15\%$.
- Большое иное кровотечение по определению TIMI: не летальное, не внутричерепное большое кровотечение по определению TIMI.
- Малое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л.

- Кровотечение, требующее медицинского вмешательства по определению TIMI: требует медицинского вмешательства или приводит к госпитализации, или неотложному обследованию.
- Летальное кровотечение: приводит к смерти пациента в течение 7 суток.
- Тяжелое кровотечение по определению GUSTO: любое из перечисленных: летальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (исключая бессимптомные геморрагические трансформации ишемических инфарктов головного мозга и исключая микрокровоизлияния < 10 мм, наблюдаемые только на магнитно-резонансной томографии с градиентным эхо), кровотечение, которое вызвало нарушение гемодинамики, требующее вмешательства (например, систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., что потребовало восполнения кровопотери или восстановления объема жидкости, или вазопрессорной/инотропной поддержки, или хирургического вмешательства).
- Умеренное кровотечение по определению GUSTO: кровотечение, требующее трансфузии цельной крови или эритроцитарной массы, без нарушения гемодинамики (согласно определению выше).

Данные о случаях кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплан-Мейер (%) к 12 месяцу)

Препарат тикагрелора и клопидогрел не различались по общей частоте больших кровотечений по критериям PLATO (11,6% и 11,2%, соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8% в обеих группах). Однако совокупная частота 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 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 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: препарат

тикагрелора и клопидогрел не отличались по частоте случаев больших летальных/угрожающих жизни кровотечений, не связанных с АКШ по критериям PLATO, но при применении препарата тикагрелора чаще развивались большие кровотечения по критериям PLATO (4,5% по сравнению с 3,8%; $p=0,0264$). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1%), чем в группе клопидогрела (2,3%; $p=0,0058$). Прекращение лечения вследствие кровотечений; не связанных с процедурами, было более частым в группе тикагрелора (2,9%) по сравнению с группой клопидогрела (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 Каплан-Мейер (%) к 36 месяцу)

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения по определению TIMI при применении препарата тикагрелора 60 мг два раза в сутки возникали чаще (2,3%), чем при монотерапии АСК (1,1%). Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений; отмечено лишь незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний (0,6%) по сравнению с монотерапией АСК (0,5%). Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3%) в группе препарата тикагрелора 60 мг и 12 (0,3%) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск больших кровотечений по определению TIMI при применении препарата тикагрелора 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 препарата тикагрелора 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI (3,4% при применении препарата тикагрелора 60 мг по сравнению с 1,4% при монотерапии АСК), больших кровотечений по определению PLATO (3,5% по сравнению с 1,4%) и больших или малых кровотечений по определению PLATO (15,2% по сравнению с 6,2%). Прекращение терапии вследствие кровотечений было более частым при приеме препарата тикагрелора 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2% и 1,5%, соответственно). Большинство этих кровотечений были менее тяжелыми (классифицировали как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы.

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

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанное внутричерепное кровоизлияние отмечали со схожей частотой при применении препарата 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 препаратом тикагрелора 60 мг (15 случаев, 0,2%) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1%). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме препарата тикагрелора 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний – при монотерапии АСК. Частота внутричерепных кровоизлияний была низкой в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Данные о случаях кровоточений в исследовании THALES

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

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

	Препарат тикагрелора 90 мг два раза в сутки +АСК N=5523			Монотерапия АСК N=5493		
Конеч- ные точки безопасности	Пациенты с событиями	КМ %	Отноше- ние рисков (95% ДИ)	Пациенты с событиями	КМ%	p- значи- е
Категории кровоточений по определению GUSTO						
Тяжелое кровоточение по GUSTO	28 (0,5%)	0,5%	3,99 (1,74, 9,14)	7 (0,1%)	0,1%	0,001
Тяжелое или умеренное						

кровотечение по определению GUSTO	36 (0,7%)	0,6%	3,27 (1,67, 6,43)	11 (0,2%)	0,2%	<0,001
---	-----------	------	----------------------	-----------	------	--------

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

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

Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотечение: всего произошло 21 внутричерепное кровоизлияние (19 спонтанных, 1 травматическое, 1 связанное с процедурами) в группе препарата 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 препарата 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 препарат тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2% пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми или умеренными по своей интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87% пациентов возникала в виде однократного эпизода. Одышка в виде серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,7% пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4% пациентов, принимавших клопидогрел.

Пациенты, у которых отмечалось развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором была отмечена одышка, хроническая

сердечная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота одышки на фоне препарата тикагрелора связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких. Препарат тикагрелора не влияет на показатели функции внешнего дыхания (см. раздел 4.4.).

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2% пациентов, получавших препарат тикагрелора 60 мг два 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.).

В исследовании THALES развитие одышки привело к отмене исследуемого препарата у 1,0% и 0,2% пациентов, получавших препарат тикагрелора 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 снизилась примерно до 7% в группе тикагрелора, без снижения в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS было отмечено обратимое повышение средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке на 6,3% и 5,6% при применении тикагрелора 90 мг и 60 мг соответственно, по сравнению со снижением на 1,5% в группе плацебо. В исследовании PLATO частота развития подагрического артрита составила 0,2% при применении тикагрелора против 0,1 % при применении клопидогрела. Частота развития подагры/подагрического артрита в исследовании PEGASUS составила 1,6%, 1,5% и 1,1 % в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно.

Также при применении препарата 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, фибрилляций 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. 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь»

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер. 2а

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

Адрес электронной почты: rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Тикагрелор хорошо переносится в однократных дозах до 900 мг. Токсичность для желудочно-кишечного тракта в единственном исследовании нарастающих доз была дозолимитирующей. Другие клинические значимые нежелательные реакции, возможные при передозировке, включают одышку и эпизоды асистолии желудочков (см. раздел 4.8.).

В случае передозировки возможны упомянутые выше нежелательные реакции; показан мониторинг ЭКГ.

В настоящее время антидота, устраняющего эффекты тикагрелора, нет; тикагрелор не выводится посредством диализа (см. раздел 5.2.). При передозировке необходимо следовать местным стандартам медицинской практики. Ожидаемое действие избыточной дозы тикагрелора – риск удлинения времени кровотечения, связанный с ингибированием тромбоцитов. Переливание тромбоцитов вряд ли принесет клиническую пользу пациентам с кровотечением (см. раздел 4.4.). В случае кровотечения следует принимать другие соответствующие поддерживающие меры.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24

Механизм действия

Препарат Грелорта содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным селективным и обратимым антагонистом рецептора $P2Y_{12}$ 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 иницировании 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 острым коронарным синдромом (ОКС) тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной человеческой крови) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

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

Конец действия

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

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела на тикагрелор приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследование PLATO участвовало 18 624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, и которые лечились консервативно, либо посредством чрескожного

коронарного вмешательства (ЧКВ), или АКШ.

На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении 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.

Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30 день снижение абсолютного риска (САР) на 0,6% и снижение относительного риска (СОР) на 12%), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1,9% и СОР на 16% в течение года.

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

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

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

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

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

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности

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

Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)

Исследование PEGASUS-TIMI 54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с 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 ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарного русла или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии.

Препарат тикагрелора 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению COP на 16% и снижению CAP на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению COP на 15% и CAP на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

Исследование THALES (острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака)

Исследование THALES – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах международное многоцентровое управляемое событиями исследование 3 фазы с участием 11016 пациентов – проводилось для проверки гипотезы, что препарат тикагрелора 90 мг в комбинации с АСК превосходит монотерапию АСК в предотвращении инсульта и смерти у пациентов с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА).

В исследование включали пациентов в возрасте 40 лет и старше с некардиоэмболическим острым ишемическим инсультом (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD² ≥ 6 или ипсилатеральный атеросклеротический стеноз $\geq 50\%$

внутренней сонной артерии или интракраниальной артерии). Пациентов, которым был выполнен тромболизис или тромбэктомия в течение 24 часов до рандомизации, не включали в исследование.

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

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

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

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

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

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

Дети

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) приблизительно пропорциональна дозе вплоть до

1260 мг.

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется со средней $t_{\max}$ 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 натошак тикагрелора в дозе 90 мг $C_{\max}$ составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг*ч/мл.

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

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток препарата 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 таблеток препарата тикагрелора, 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 формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами гликопротеина P (P-gp).

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с P2Y₁₂ рецептором АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет приблизительно 30–40% от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – черезпеченочный 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 для обоих 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 группы пациентов

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.).

Дети

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

Пол

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

Пациенты с нарушением функции почек

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 $C_{\max}$ препарата 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 препарата тикагрелора непосредственно перед диализом, показывая, что препарат тикагрелора не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние препарата тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

$C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и его использование у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.2. и 4.3.). Фармакокинетические параметры препарата тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не изучены (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Этническая принадлежность

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 приблизительно 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

Маннитол (E421)

Кальция гидрофосфат дигидрат

Гипромеллоза 2910

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид

Тальк

Макрогол 8000

Краситель железа оксид желтый (E172)

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 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 20 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 4 или 12 блистеров по 14 таблеток или по 2 блистера по 20 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения

лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Любое количество неиспользованного лекарственного препарата или отходы после его использования следует утилизировать в соответствии с местными нормативными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19,

83–200 Старогард Гданьски

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ООО «Акрихин БиУай»

7-409, ул. Бехтерева, 220026 Минск

Телефон/факс: +375 17 368 59 98

Адрес электронной почты: sergei.levyj@akrikhin.by

Россия

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна,

ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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