ЛП-№(010706)-(РГ-RU) от 27.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тикагрелор-АМЕДАРТ, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90 мг тикагрелора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор-АМЕДАРТ, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Пациентам с ОКС, острым ишемическим инсультом или ТИА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

рекомендуется прием стартовой нагрузочной дозы АСК.

Профилактика атеротромботических событий у пациентов в возрасте 18 лет и старше с ОКС

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

Рекомендуется проводить терапию препаратом Тикагрелор-АМЕДАРТ 90 мг в течение 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1).

Через 3 месяца после начала терапии можно рассмотреть возможность отмены АСК пациентам с ОКС, перенесшим ЧКВ, и повышенным риском кровотечений. В случае отмены АСК таким пациентам следует продолжить прием тикагрелора в качестве антитромбоцитарной монотерапии в течение 9 месяцев (см. раздел 4.4.).

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

Профилактика инсульта у пациентов в возрасте 18 лет и старше с острым ишемическим инсультом или ТИА

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

Пропуск приема дозы

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ, должен принять только одну таблетку 90 мг (следующую дозу) в намеченное время.

Преждевременная отмена терапии

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

Перевод на терапию

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (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 (см. разделы 4.4 и 5.2).

Не проводились исследования препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому применение у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.3 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ у детей младше 18 лет не установлены (см. разделы 4.3 и 5.1).

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Тикагрелор-АМЕДАРТ 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 (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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).
- Беременность и период лактации.

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.
- Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ.
- 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 и 3-й степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применений с препаратами, вызывающими брадикардию.
- Пациенты с бронхиальной астмой (БА) и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).
- 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 или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск развития кровотечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

При наличии клинических показаний препарат Тикагрелор-АМЕДАРТ должен применяться с осторожностью в следующих группах пациентов:

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы. Применение препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).
- Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, НПВП, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ).

В двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (TICO и TWILIGHT) при отмене АСК пациентам с ОКС, перенесшим ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием, через 3 месяца двойной антитромбоцитарной терапии АСК и тикагрелором и продолжении приема тикагрелора в качестве антитромбоцитарной монотерапии в течение 9 и 12 месяцев соответственно, было продемонстрировано снижение риска кровотечений при отсутствии увеличения риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений (MACE) по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией. Решение об отмене АСК через 3 месяца терапии и продолжении приема тикагрелора в качестве антитромбоцитарной монотерапии в течение 9 месяцев следует принимать на основании клинической оценки с учетом риска кровотечений и риска тромботических осложнений (см. раздел 4.2.).

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тикагрелор-АМЕДАРТ.

Хирургические операции

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

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

Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2). Следует соблюдать осторожность у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, учитывая ограниченный опыт применения тикагрелора у пациентов этой группы (см. разделы 4.2 и 5.2).

Брадиаритмия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентов рекомендуется с осторожностью назначать им препарат Тикагрелор-АМЕДАРТ (см. раздел 5.1).

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

В ходе субанализа в исследовании 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 ЭКГ по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии и не по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались нежелательными клиническими последствиями (обмороки и установка электрокардиостимулятора).

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

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка при применении тикагрелора обычно слабая или умеренная по своей интенсивности часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с БА/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки при приеме тикагрелора (см. раздел 4.8). У пациентов с БА и/или ХОБЛ в анамнезе тикагрелор должен использоваться с осторожностью. Механизм одышки при приеме тикагрелора не выяснен. Если во время применения препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ у пациента возникла одышка, или эпизоды ранее существовавшей одышки становятся более продолжительными или выраженными, необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости прием препарата следует прекратить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Центральное апноэ сна

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

Повышение концентрации креатинина

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

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии тикагрелором концентрация мочевой кислоты может повышаться (см. раздел 4.8). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или 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 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 и протромботическое состояние вследствие ГИТ, и повышенный риск кровотечения на фоне совместного применения антикоагулянта и тикагрелора.

Прочая информация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Совместное применение препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано (см. раздел 4.3), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5).

Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, так как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5).

Совместное применение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприда и алкалоидов спорыньи) не рекомендовано, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов. Совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5).

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

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

Прекращение терапии

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 тикагрелор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Брилинта 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 раз, и 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 тикагрелором.
- 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 тикагрелора. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому 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 отмечаеюся 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 тикагрелором (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 (ЖКТ) 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 тикагрелора на другие лекарственные средства

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

- *Симвастатин.* Сопутствующее применение тикагрелора и симвастатина повышает C_{max} и AUC симвастатина на 81 % и 56 % соответственно, и увеличивает C_{max} и AUC симвастатиновой кислоты на 64 % и 52 % соответственно, при этом в некоторых случаях эти показатели повышаются в 2–3 раза. Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг/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 тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе свыше 40 мг.
- *Аторвастатин*. Сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает C_{max} и AUC аторвастатиновой кислоты на 23 % и 36 % соответственно. Подобное увеличение значений C_{max} и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически незначимыми.
- Схожее влияние на другие статины, метаболизируемые CYP3A4, не могут 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тикагрелор – слабый ингибитор CYP3A4. Совместное применение тикагрелора 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 два раза. C_{max} и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении тикагрелора 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 (субстрат белка резистентности рака молочной железы (BCRP))

При совместном приеме тикагрелора и розувастатина было отмечено повышение концентрации розувастатина за счет снижения его выведения почками, при котором возможно увеличение риска миопатии. В некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению активности креатинфосфокиназы и рабдомиолизу.

Следует оценить соотношение пользы профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений при приеме розувастатина и рисков, связанных с повышенной концентрацией розувастатина в плазме крови.

Оральные контрацептивы

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

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При совместном применении тикагрелора 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 (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) и исследование фактора Ха, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Данные о применении тикагрелора у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у самок, снижение жизнеспособности, массы тела, замедление роста новорожденного потомства (см. раздел 5.3). Препарат Тикагрелор-АМЕДАРТ противопоказан во время беременности.

Лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком (см. раздел 5.3). Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Препарат Тикагрелор-АМЕДАРТ 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

Не проводилось исследований влияния препарата Тикагрелор-АМЕДАРТ на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Препарат Тикагрелор-АМЕДАРТ не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортом и механизмами. Во время терапии сообщалось о головокружении и спутанности сознания.

В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности 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 тикагрелор, 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 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Наиболее 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

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Частота неизвестна**
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 метаболизма и питания	Гиперурикемия[1]	Подагра/ подагрический артрит		
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние[12]	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса[13]
Нарушения со			Кровоизлияние в	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

стороны органа зрения			глаз[4]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Кровоизлияние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[13], атриовентрикулярная блокада[13]
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы[5]		
Желудочно-кишечные нарушения		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 мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцы[8]	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей[9]		
Нарушения со			Кровотечение	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

стороны репродуктивной системы и молочных желез			из половых органов[10]	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови[1]		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после проведения манипуляций, травматическое кровотечение[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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

[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
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

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 тикагрелор 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 без значимых различий в обеих группах лечения. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, отмечалось у 6 пациентов в каждой группе лечения (см. раздел 4.4).

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами: тикагрелор и клопидогрел не отличались по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений, не связанных с АКШ по определению PLATO, но в группе тикагрелора

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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).

Внутричерепное кровоизлияние: в группе тикагрелора была отмечена более высокая частота внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (27 кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела (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				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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
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 кровотечение; или любое внутричерепное кровоизлияние; или клинически явные признаки кровотечения со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или, если данные о концентрации гемоглобина отсутствуют, со снижением 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 большое кровотечение по определению TIMI, не внутричерепное кровоизлияние.

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг два 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 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 значимые сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Случаи кровотечений в исследовании THALES

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании THALES представлены в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

таблице 4.

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

	Тикагрелор 90 мг два 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 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследовании THALES частота тяжелых кровотечений по определению GUSTO в группе препарата тикагрелор 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 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 препарата тикагрелор 90 мг с АСК, чем при монотерапии АСК (2,9% и 0,6% соответственно).

Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотечение: в группе препарата тикагрелор 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 препарата тикагрелор 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 тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2% пациентов из группы тикагрелора 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Около 30% эпизодов одышки разрешились в течение 7 дней. В исследование PLATO были включены пациенты с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или 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 течения имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы или легких (см. раздел 4.4.). Препарат тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания.

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2% пациентов, получавших препарат тикагрелор 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.). 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 препарат 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, 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
Адрес: 109012, г. 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»: http://www.roszdravnadzor.gov.ru/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.9 Передозировка

Симптомы

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе 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 5.2). В случае передозировки рекомендуется 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 препаратом Тикагрелор-АМЕДАРТ. 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-АМЕДАРТ 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 летальный исход, инфаркт миокарда или инсульт.

Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

транспортера (ENT-1).

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Тикагрелор ингибирует ENT-1 и продлевает период полувыведения аденозина, тем самым увеличивая его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает следующими эффектами, которые включают в себя: вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора. Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов *(in vitro* в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

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

Окончание действия

Риск кровотечений возрастает, если терапию тикагрелором прекращают менее, чем за 96 часов до запланированной процедуры АКШ.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Исследование PLATO (пациенты с острым коронарным синдромом)

В исследовании PLATO участвовали 18624 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 ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивали 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.

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

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

Тикагрелор продемонстрировал статистически значимое СОР в отношении комбинированной конечной точки (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 тикагрелор также продемонстрировал СОР по первичной конечной точке у пациентов с ОКС, которым назначалась консервативная терапия (СОР 15%, САР 2,3%, номинальное значение p=0,0444). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечалось

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

снижение частоты подтвержденного тромбоза стентов (СОР 32%, САР 0,6%, номинальное значение p=0,0123).

Тикагрелор 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 эффективности и безопасности

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

Исследование PEGASUS (пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе)

Исследование PEGASUS-TIMI 54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при 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 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.

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

Исследование THALES (пациенты с острым ишемическим инсультом или ТИА)

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

что тикагрелор 90 мг в комбинации с АСК превосходит монотерапию АСК в предотвращении инсульта и смерти у пациентов с острым ишемическим инсультом или ТИА.

В исследование включали пациентов в возрасте 40 лет и старше с некардиоэмболическим острым ишемическим инсультом (оценка по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) ≤ 5) или ТИА высокого риска (оценка по шкале $ABCD^2$ ≥ 6 или ипсилатеральный атеросклеротический стеноз ≥ 50% внутренней сонной артерии или интракраниальной артерии). Пациентов, которым был выполнен тромболизис или тромбэктомия в течение 24 часов до рандомизации, не включали в исследование.

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

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

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

В запланированном поисковом анализе у пациентов, получавших тикагрелор в дозе 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

основная цель в снижении частоты вазоокклюзионных кризов у детей в возрасте от 2 до 18 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 таблеток тикагрелора (AUC и C_{max} тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80-125 %).

В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 CYP3A4 варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор является ингибитором BCRP.

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

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем выделяется примерно 84 % радиоактивности (57,8 % 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.

Почечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и C_{max} тикагрелора в дозе 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 препарата тикагрелор 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 препарата тикагрелор 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 два 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 равновесном состоянии. Тикагрелор не показан детям (см. разделы 4.2. и 5.1.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные в отношении тикагрелора и его основного метаболита, полученные в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при однократном и многократном введении, а также генотоксического потенциала, не свидетельствуют о неприемлемом риске развития нежелательных эффектов у человека.

При соответствующих клинически значимых уровнях воздействия у нескольких видов животных наблюдалось раздражение желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8.).

При использовании тикагрелора в высоких дозах у самок крыс была отмечена повышенная частота развития опухолей матки (аденокарциномы) и аденом печени. Механизмом развития опухолей матки, вероятно, является гормональный дисбаланс, который может приводить к развитию опухолей у крыс. Механизм развития аденом печени, вероятно, связан с индукцией специфических ферментов печени грызунов. Поэтому считается маловероятным, что результаты этих исследований канцерогенности значимы для человека.

У крыс незначительные аномалии развития наблюдались при дозе, токсичной для материнского организма (резерв безопасности 5,1). У кроликов наблюдалась небольшая задержка зрелости печени и развития скелета у плода при использовании препарата в высокой дозе без проявления токсичности для материнского организма (резерв безопасности 4,5).

В исследованиях на крысах и кроликах было показано токсическое действие на репродуктивную систему с незначительным снижением прироста массы тела беременной самки, снижением неонатальной жизнеспособности и массы тела при рождении, задержкой роста. Тикагрелор вызывал нерегулярные циклы (в основном длительные циклы) у самок крыс, но не влиял на общую фертильность у самцов и самок крыс. Фармакокинетические исследования, проведенные с тикагрелором, меченным радиоактивным изотопом, показали, что препарат и его метаболиты выделяются с молоком крыс (см. раздел 4.6.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Маннитол, кальция гидрофосфат, карбоксиметилкрахмал натрия, гипролоза, магния стеарат.

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт (E1203), тальк (E553b), титана диоксид (E171), глицерина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

монокаприлокапрат (тип 1), натрия лаурилсульфат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в блистер из поливинилхлорида (ПВХ) или поливинилиденхлорида (ПВДХ) пленки и алюминиевой фольги.

По 14 или 56 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полиэтилена высокой плотности или полипропилена, с осушителем или без него, с прокладкой-вкладышем или без нее, с защитой от детей или без нее, с контролем первого вскрытия или без него.

По 1 банке или по 1, 2, 3, 4 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495) 741-46-65

Факс: +7(495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.06.2025 № 15453
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495) 741-46-65

Факс: +7(495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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