

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Брилинта, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг тикагрелора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой  на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 18 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;
- для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Пациенты, принимающие препарат Брилинта, должны ежедневно принимать АСК в низкой поддерживающей дозе (75–150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические

противопоказания.

Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 18 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений

Прием нагрузочной дозы препарата Брилинта не требуется, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки.

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

Пациенты могут начать терапию препаратом Брилинта 60 мг два раза в сутки через один год после инфаркта миокарда, независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии.

Пациенты, начавшие прием препарата Брилинта 90 мг два раза в сутки в период острого коронарного синдрома (ОКС), через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта 60 мг два раза в сутки без перерывов.

Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ

Прием нагрузочной дозы препарата Брилинта не требуется, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта 60 мг, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.).

Пропуск приема дозы

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Брилинта, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующую дозу) в намеченное время.

Преждевременная отмена терапии

Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Брилинта, 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

При переводе пациентов на препарат Брилинта первую дозу следует назначить через 24 часа 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 нарушением функции почек (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования препарата Брилинта у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводились, применение препарата у таких пациентов противопоказано (см. разделы 4.3. и 5.2.). Информация о применении у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Не требуется коррекция дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Брилинта у детей младше 18 лет не установлены (см. разделы 5.1. и 5.2.).

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Брилинта можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Брилинта 60 мг 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 с мощными ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир).
- 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, нарушением функции печени средней степени тяжести, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы.

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

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

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести.

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

Пациенты с бронхиальной астмой и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе.

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

Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом.

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

Риск развития кровотечения

При назначении тикагрелора пациентам с повышенным риском развития кровотечений следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических осложнений и риска развития кровотечений.

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

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушением функции печени средней степени тяжести, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы.

Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3.).

- Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до или после приема тикагрелора).

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

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

Хирургические вмешательства

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

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся аортокоронарному шунтированию (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 после отмены терапии за 2 или более дней до хирургического вмешательства была сходной в сравнении с клопидогрелом (см. раздел 4.8.). Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию тикагрелором следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1.).

Пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом

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

В исследования PEGASUS (пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе) и THEMIS (пациенты с ИБС и СД 2 типа) не были включены пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому, при отсутствии данных, следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести

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

тяжелой степени (см. разделы 4.2., 4.3. и 5.2.).

Брадиаритмия

При суточном мониторингировании электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях 3 фазы по оценке безопасности и эффективности тикагрелора явления брадиаритмии регистрировали со схожей частотой для тикагрелора и препаратов сравнения (плацебо, клопидогрел и АСК). Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2 или 3 степени или обморок, связанный с брадикардией) были исключены из исследований тикагрелора по изучению исходов. Поэтому в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих пациентов рекомендуется с осторожностью назначать им тикагрелор (см. также раздел 5.1.).

Также следует соблюдать осторожность при совместном применении тикагрелора 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, дилтиазем и верапамил, и 4 % – дигоксин) (см. раздел 4.5.).

В ходе субанализа в исследовании PLATO с использованием суточного мониторингирования 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 мониторингирования 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 или по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались нежелательными клиническими последствиями (включая обмороки и установку электрокардиостимулятора).

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

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка обычно слабой или умеренной выраженности, часто проходит без прекращения терапии. У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ может быть повышен абсолютный риск одышки при приеме тикагрелора (см. раздел 4.8.). Тикагрелор следует применять с осторожностью у пациентов с

бронхиальной астмой и/или ХОБЛ в анамнезе. Механизм одышки при приеме тикагрелора не выяснен. Если во время применения тикагрелора 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.

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. Оценка функции почек необходимо проводить в соответствии с рутинной клинической практикой. У пациентов с ОКС оценку функции почек рекомендуется также проводить через месяц после начала терапии тикагрелором, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью и получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии тикагрелором концентрация мочевой кислоты в крови 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.

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 P2Y₁₂ 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

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

Совместное применение тикагрелора 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, цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, 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 (частоты сердечных сокращений и, при наличии клинических показаний, также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).

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

Досрочное прекращение терапии

Досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая 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-гр и слабым ингибитором P-гр и может увеличивать экспозицию субстратов P-гр. Тикагрелор является ингибитором белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Влияние других лекарственных препаратов на тикагрелор

Ингибиторы CYP3A4

- Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором

увеличивает $C_{\max}$ (максимальную концентрацию в плазме крови) и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. $C_{\max}$ и AUC активного метаболита снижаются на 89 % и 56 % соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому совместное применение мощных ингибиторов CYP3A4 с тикагрелором противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.).

- Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает $C_{\max}$ тикагрелора на 69 %, а AUC в 2,7 раза, снижает $C_{\max}$ активного метаболита на 38 %, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) будут оказывать схожие эффекты, и их также можно назначать одновременно с тикагрелором.
- При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в сутки) 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 снижается на 46%. Другие индукторы CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал), по-видимому, также будут снижать экспозицию тикагрелора. Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A может уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому следует избегать их совместного применения с тикагрелором.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A)

Совместное применение циклоспорина (600 мг) с тикагрелором увеличивает $C_{\max}$ и AUC тикагрелора в 2,3 и 2,8 раз соответственно. При этом отмечаются увеличение AUC активного метаболита на 32 % и снижение $C_{\max}$ на 15 % в присутствии циклоспорина.

Нет данных о совместном применении тикагрелора с другими мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Другие препараты

По результатам клинических фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессинном не влияет на параметры фармакокинетики тикагрелора, его активного метаболита и аденозиндифосфат-индуцированную (АДФ-индуцированную) агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих

на гемостаз, они должны применяться с осторожностью в комбинации с тикагрелором (см. раздел 4.4.).

Отмечено замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов P2Y₁₂, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов, получавших терапию морфином (снижение экспозиции тикагрелора приблизительно на 35 %). Данное взаимодействие может быть связано со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и поэтому применимо к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но данные указывают на возможность снижения эффективности тикагрелора у пациентов, одновременно получающих тикагрелор и морфин. У пациентов с ОКС, у которых применение морфина нельзя отсрочить, и быстрое ингибирование P2Y₁₂ считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

- Симвастатин: сопутствующее применение тикагрелора и симвастатина повышает $C_{\max}$ и AUC симвастатина на 81 % и 56 % соответственно и увеличивает $C_{\max}$ и AUC симвастатиновой кислоты на 64 % и 52 % соответственно, при этом в некоторых случаях эти показатели повышаются в 2–3 раза. Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг в сутки с тикагрелором может приводить к развитию нежелательных реакций на симвастатин, поэтому необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не влиял на плазменную концентрацию тикагрелора. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе свыше 40 мг.
- Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает $C_{\max}$ и AUC аторвастатиновой кислоты на 23 % и 36 % соответственно. Подобное увеличение значений AUC и $C_{\max}$ наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Это повышение признано клинически не значимым.
- Схожее влияние на другие статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4, не может быть исключено. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93 % пациентов, принимавших препараты этой группы.

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

Субстраты P-gp (включая дигоксин и циклоспорин)

Сопутствующее применение тикагрелора с дигоксином повышало $C_{\max}$ и AUC дигоксина на 75 % и 28 % соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение минимальной концентрации дигоксина увеличивалось примерно на 30 %, в отдельных случаях

в два раза. $C_{\max}$ и AUC тикагрелора и его активного метаболита при совместном применении с дигоксином не изменялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении тикагрелора и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, таких 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 свидетельствует 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 BCRP)

Было показано, что тикагрелор повышает $C_{\max}$ розувастатина в 2,4–2,6 раза и AUC в 2,3 раза. Это может приводить к увеличению риска миопатии, включая рабдомиолиз. Следует учитывать соотношение пользы профилактики серьезных 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 влияния на эффективность контрацепции при одновременном применении левоноргестрела, этинилэстрадиола и тикагрелора.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

В связи с выявлением, в основном, бессимптомных желудочковых пауз и брадикардии, следует с осторожностью принимать тикагрелор одновременно с лекарственными средствами, которые способны вызвать брадикардию (см. раздел 4.4.). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось 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, дилтиазем и верапамил, и 4 % – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор преимущественно назначался совместно с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II в рамках длительного приема для лечения сопутствующих заболеваний, а также с гепарином,

низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований не выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Совместное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессинном не оказывало влияние на активированное частичное тромбопластиновое время, активированное время свертывания 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 приеме с тикагрелором, поскольку возможно повышение риска развития кровотечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать надежные 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 и замедление роста новорожденного потомства (см. раздел 5.3.). Тикагрелор противопоказан во время беременности.

Лактация

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

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных (см. раздел 5.3.).

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

Не проводилось исследований влияния тикагрелора на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Тикагрелор не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время терапии тикагрелором сообщалось о головокружении и спутанности

сознания. В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора изучался в масштабной программе клинических исследований, в которой более 58000 пациентов и здоровых добровольцев получали тикагрелор. Ниже представлены данные о нежелательных лекарственных реакциях, отмеченных в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, включая информацию из клинических исследований, относящихся к одобренным показаниям (PLATO, PEGASUS, THEMIS и THALES). Информация об этих исследованиях приведена в разделе 5.1.

В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за развития нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4 % по сравнению с 5,4 %). В исследовании PEGASUS частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений была выше при приеме тикагрелора, чем при монотерапии АСК (16,1 % в группе тикагрелора 60 мг и АСК по сравнению с 8,5 % в группе монотерапии АСК). В исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений составила 21,3 % при приеме тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с 13,0 % при монотерапии АСК. В исследовании THALES у пациентов, получавших тикагрелор в комбинации с АСК, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (9,7 % в группе тикагрелора 90 мг в комбинации с АСК и 7,6 % в группе монотерапии АСК). Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечения и одышка (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, перечислены по системно-органным классам и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, 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			Кровотечение из опухолей ¹	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
(включая кисты и полипы)				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови ²			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ³
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отек ³	
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия ⁴	Подагра/подагрический артрит		
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние ¹³	
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз ⁵	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Кровоизлияние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия, атриовентрикулярная блокада ³
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы ⁶		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Желудочно-кишечное кровотечение ⁷ , диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных		Подкожная или кожная геморрагия ⁸ ,		

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
тканей		кожная сыпь, кожный зуд		
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцы ⁹	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей ¹⁰		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечение из половых органов ¹¹	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови ⁴		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после манипуляций, травматическое кровотечение ¹²		

- ¹ Например, кровотечение из опухоли (рак) мочевого пузыря, из опухоли (рак) желудка, из опухоли (рак) толстой кишки.
- ² Например, повышенная склонность к образованию кровоподтеков, спонтанная гематома, геморрагический диатез.
- ³ Отмечено при постмаркетинговом применении.
- ⁴ Приведена частота отклонений лабораторных показателей (повышение концентрации мочевой кислоты выше верхней границы нормы от исходного значения, которое было в пределах нормы или менее нижней границы нормы; повышение концентрации креатинина > 50 % от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.
- ⁵ Например, конъюнктивальное, ретинальное, интраокулярное кровоизлияние.
- ⁶ Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.
- ⁷ Например, гингивальное кровотечение, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка.
- ⁸ Например, экхимоз, кожная геморрагия, петехия.
- ⁹ Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.
- ¹⁰ Например, гематурия, геморрагический цистит.
- ¹¹ Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.
- ¹² Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.
- ¹³ Т. е. спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

Описание некоторых нежелательных реакций

Кровотечения

Случаи кровотечений в исследовании PLATO

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

Таблица 2. Анализ случаев кровотечений в исследовании PLATO по методу Каплана-Мейера (случаи кровотечений 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 полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства.

Другое большое 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 тикагрелора и клопидогрела не было выявлено различий по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений по определению PLATO, общей частоте больших кровотечений по определению PLATO, частоте больших кровотечений по определению TIMI или частоте малых кровотечений по определению TIMI (см. таблицу 2). Однако общая частота больших и малых кровотечений по определению PLATO была выше в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела. Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 20 (0,2 % пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3 % пациентов) в группе клопидогрела (см. раздел 4.4.).

Возраст, пол, масса тела, раса, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), не влияли как на общую частоту больших кровотечений по определению PLATO, так и на частоту больших кровотечений, не связанных с процедурами, по определению PLATO. Таким образом, не были выявлены группы повышенного риска какой-либо категории кровотечений.

Кровотечение, связанное с АКШ: в исследовании PLATO у 42 % из 1584 пациентов (12 % из когорты), перенесших АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни кровотечения по определению PLATO без значимых различий в обеих группах лечения. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, было отмечено у 6 пациентов в каждой группе лечения (см. раздел 4.4.).

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

Внутричерепное кровоизлияние: в группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (27 кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3 %), чем в группе клопидогрела (14 кровоизлияний, 0,2 %), из которых 11 случаев 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. Анализ случаев кровотечений в исследовании PEGASUS по методу Каплана-Мейера (случаи кровотечений 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 <i>p</i>
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 и малых кровотечений по определению TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Частота больших или малых кровотечений, или требующих медицинского вмешательства по определению TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Категории кровотечений по определению PLATO				
Частота больших кровотечений по определению PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Летальные/угрожающие жизни	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Другие большие 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 $\geq 15\%$.

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

Другое большое 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.

Другое большое 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.

В исследовании PEGASUS 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 медицинского анамнеза).

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанные внутричерепные кровоизлияния отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора 60 мг и монотерапии АСК (по 13 случаев, 0,2 % в каждой группе лечения). Частота внутричерепных кровоизлияний вследствие травмы или процедуры была немного выше при терапии тикагрелором 60 мг (15 случаев, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1 %). Отмечено 6 летальных внутричерепных

кровоизлияний при приеме тикагрелора 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний – при монотерапии АСК. Частота внутричерепных кровоизлияний была низкой в обеих группах лечения, учитывая значимые сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Случаи кровотечений в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Анализ случаев кровотечений у пациентов у пациентов, перенесших ЧКВ, в исследовании THEMIS по методу Каплана-Мейера (случаи кровотечений к 36 месяцу)

	Тикагрелор 2 раза в сутки + АСК N=5536		Монотерапия АСК N=5564	
Конечные точки безопасности	КМ, %	Отношение рисков (95 % ДИ)	КМ, %	Значение <i>p</i>
Категории кровотечений по определению TIMI				
Частота больших кровотечений по определению TIMI	2,4 %	2,03 (1,48, 2,76)	1,3 %	< 0,0001
Частота больших или малых кровотечений по определению TIMI	3,4 %	2,23 (1,70, 2,92)	1,7 %	< 0,0001
Частота больших или малых кровотечений, или кровотечений, требующих медицинского вмешательства по определению TIMI	13,1 %	2,28 (1,99, 2,62)	6,3 %	< 0,0001
Категории кровотечений по определению PLATO				
Частота больших кровотечений по определению PLATO	3,8 %	2,22 (1,72, 2,86)	1,9 %	< 0,0001
Частота летальных/угрожающих жизни кровотечений	2,5 %	2,10 (1,54, 2,86)	1,3 %	< 0,0001
Частота других больших кровотечений по определению PLATO	1,5 %	2,53 (1,64, 3,93)	0,6 %	< 0,0001

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 %.

Кровотечение, связанное с АКШ: летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровоизлияние, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 часов (трансфузия через систему Cell Saver не учитывается при учете объема препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 часов.

Малое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л или снижением гематокрита на ≥ 10 % до < 15 %, или, при отсутствии

наблюдаемой кровопотери, снижение концентрации гемоглобина на ≥ 40 г/л или снижение гематокрита на ≥ 12 %.

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; или любое 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.

Кровотечение, связанное с АКШ: летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровотечение, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитной массы в течение 48 часов (трансфузия через систему Cell Saver не будет учитываться при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 часов.

Другое большое 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.

Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 6 в группе тикагрелора в комбинации с АСК и 6 – в группе монотерапии АСК. Количество пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в группе тикагрелора в комбинации с АСК составило 33, а в группе монотерапии АСК – 31.

Прекращение лечения вследствие кровотечений у пациентов, перенесших ЧКВ, было более частым при терапии тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7 % и 1,3 % соответственно). Наиболее частыми типами кровотечений, приводившими к прекращению применения тикагрелора, были носовое кровотечение и склонность к образованию кровоподтеков.

Случаи кровотечений в исследовании THALES

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании THALES представлены в таблице 5.

Таблица 5. Анализ случаев кровотечений в исследовании THALES по методу Каплана-Мейера (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 <i>p</i>
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 протокола и продолжения их участия в исследовании.

² Оценка по методу Каплана-Мейера.

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 эритроцитарной массы, без нарушения гемодинамики (согласно определению выше).

В исследовании THALES частота тяжелых кровотечений по определению GUSTO в группе тикагрелора 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК была выше, чем в группе монотерапии АСК. Схожая картина наблюдалась для категории тяжелых или умеренных кровотечений по определению GUSTO (см. таблицу 5). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотечений по определению GUSTO не представляется возможным сделать вывод в отношении риска кровотечения в различных подгруппах. Прекращение терапии вследствие кровотечения было более частым при применении тикагрелора 90 мг с АСК, чем при монотерапии АСК (2,9 % и 0,6 % соответственно).

Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотечение: в группе тикагрелора 90 мг с АСК было отмечено 21 внутричерепное кровоизлияние (19 спонтанных, 1 травматическое, 1 связанное с процедурами) и 6 внутричерепных кровоизлияний (3 спонтанных, 2

травматических, 1 связанное с процедурами) в группе монотерапии АСК. Летальные кровотечения произошли у 11 пациентов (10 летальных внутримозговых кровоизлияний, 1 летальное желудочно-кишечное кровотечение) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и у 2 пациентов (2 летальных внутримозговых кровоизлияния) в группе монотерапии АСК.

Одышка

Одышка (ощущение нехватки воздуха) может отмечаться у пациентов, получающих тикагрелор. В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8 % пациентов, получавших тикагрелор, и у 7,8 % пациентов, принимавших клопидогрел. 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 была слабой или умеренной выраженности. 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 и/или ХОБЛ в анамнезе (см. раздел 4.4.).

Около 30 % эпизодов одышки разрешились в течение 7 дней. В исследовании PLATO участвовали 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.). Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания.

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2 % пациентов, получавших 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, ХОБЛ или бронхиальная астма.

В исследовании THEMIS одышка была отмечена у 22,0 % пациентов, перенесших ЧКВ и принимавших тикагрелор два раза в сутки в комбинации с АСК, и у 7,5 % пациентов,

получавших монотерапию АСК. В большинстве случаев одышка была слабой и 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 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 показателя 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.

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт было дозозимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могут наблюдаться при передозировке, являются одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8.). В случае передозировки следует осуществлять наблюдение для выявления этих возможных нежелательных реакций с мониторингом 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 тикагрелора. 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 Брилинта содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y₁₂-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с P2Y₁₂ 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 сердечно-сосудистая

смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

Кроме того, тикагрелор повышает локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера 1 типа (ENT-1).

Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (например, показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения АСК тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 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 при терапии тикагрелором 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 75 мг один раз в сутки на тикагрелор 90 мг два раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4 %, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5 %. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел 4.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (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, или посредством ЧКВ или АКШ.

Клиническая эффективность

На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки продемонстрировал преимущество по сравнению 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. Пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг (с возможностью назначения 600 мг в случае ЧКВ) или тикагрелора 180 мг.

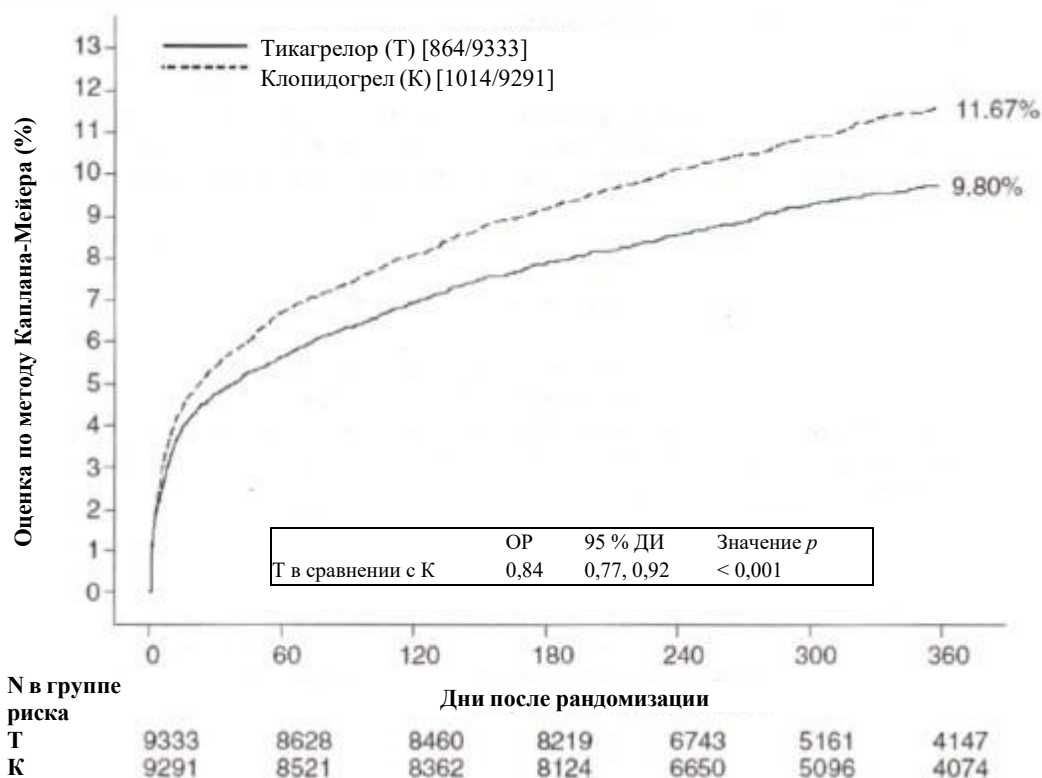
Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30 день отмечалось снижение абсолютного риска (САР) на 0,6 % и снижение относительного риска (СОР) на 12 %) и сохранялся в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1,9 % и СОР на 16 % в течение года. Это свидетельствует о целесообразности лечения пациентов тикагрелором по 90 мг два раза в сутки в течение 12 месяцев (см. раздел 4.2.). Лечение 54 пациентов с ОКС тикагрелором вместо клопидогрела позволяет предотвратить 1 атеротромботическое событие; лечение 91 пациента позволяет предотвратить 1 случай смерти от сердечно-сосудистых причин (см. рисунок 1 и таблицу 6).

Эффект терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом был сопоставим во многих подгруппах, включая подгруппы, определенные по массе тела, полу; по наличию сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки, негеморрагического инсульта или реваскуляризации в анамнезе; по сопутствующей терапии, включая гепарины, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5.); по окончательному диагнозу индексного события (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия); а также по тактике лечения, определенной при рандомизации (инвазивное или медикаментозное лечение).

Была отмечена слабовыраженная зависимость эффективности лечения от региона. Во всем мире, за исключением Северной Америки, отношение рисков (ОР) первичной конечной точки было в пользу тикагрелора. В Северной Америке, на которую приходилось около 10 % от общей исследуемой популяции, ОР первичной конечной точки было в пользу клопидогрела (p -значение взаимодействия = 0,045). Результаты поисковых анализов указывают на возможную связь эффективности с дозой АСК: при увеличении дозы АСК наблюдали снижение эффективности тикагрелора. Суточная доза АСК для постоянного приема, назначаемой совместно с тикагрелором, должна составлять 75–150 мг (см. разделы 4.2. и 4.4.).

На рисунке 1 приведена оценка риска первого наступления любого события из комбинированной конечной точки эффективности.

Рисунок 1. Анализ первичной клинической комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт (исследование PLATO)



Тикагрелор снижал частоту первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом как в популяции пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, так и в популяции пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (см. таблицу 6). Таким образом, тикагрелор в дозе 90 мг два раза в сутки в сочетании с АСК в низкой дозе можно применять у пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST), включая пациентов, получающих медикаментозное лечение, а также пациентов, которым проводится ЧКВ или АКШ.

Таблица 6. Анализ первичной и вторичных конечных точек эффективности (исследование PLATO)

	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки (% пациентов с событием) N=9333	Клопидогрел 75 мг один раз в сутки (% пациентов с событием) N=9291	CAP ¹ (%/год)	COP ¹ (%) (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (за исключением бессимптомного	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003

	Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки (% пациентов с событием) N=9333	Клопидогрел 75 мг один раз в сутки (% пациентов с событием) N=9291	CAP¹ (%/год)	COR¹ (%) (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>
инфаркта миокарда) или инсульт					
Назначено инвазивное лечение	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Назначено медикаментозное лечение	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ⁴
Сердечно-сосудистая смерть	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Инфаркт миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) ²	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Инсульт	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Смерть от всех причин, инфаркт миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) или инсульт	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (включая бессимптомный инфаркт миокарда), инсульт, тяжелая рецидивирующая ишемия, рецидивирующая ишемия, ТИА или другое артериальное тромботическое событие ³	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Смерть от всех причин	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ⁴
Определенный тромбоз стента	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ⁴

¹ CAP – снижение абсолютного риска; COR (снижение относительного риска) = (1 – отношение рисков) × 100 %. Отрицательное значение COR означает повышение относительного риска.

² За исключением бессимптомного инфаркта миокарда.

³ ТИА – транзиторная ишемическая атака. Датой бессимптомного инфаркта миокарда считается дата его выявления.

⁴ Номинальный уровень значимости; все остальные формально являются статистически значимыми по

результатам предварительно определенного иерархического тестирования.

Генетический субанализ PLATO

При генотипировании CYP2C19 и ABCB1 10285 пациентов в исследовании PLATO оценивали связь групп генотипов с исходами исследования PLATO. Преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в отношении снижения частоты возникновения больших сердечно-сосудистых событий значимо не зависело от генотипа CYP2C19 или ABCB1 пациента. Как и общее количество больших кровотечений в основной популяции исследования PLATO, общее количество больших кровотечений при проведении генетического субанализа не различалось в группах тикагрелора и клопидогрела независимо от генотипа CYP2C19 или ABCB1. Частота больших кровотечений по определению PLATO, не связанных с АКШ, была выше на фоне применения тикагрелора, чем на фоне применения клопидогрела у пациентов при утрате одного или нескольких функциональных аллелей CYP2C19, но было сопоставимо на фоне применения тикагрелора и на фоне применения клопидогрела у пациентов без утраты функциональных аллелей.

Комбинированный анализ эффективности и безопасности

Комбинированный анализ эффективности и безопасности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или большое кровотечение по определению PLATO) показывает, что преимущество тикагрелора над клопидогрелом в отношении эффективности не нивелируется случаями больших кровотечений (CAP – 1,4 %, CAP – 8 %, OR – 0,92; p = 0,0257) в течение 12 месяцев после ОКС.

Клиническая безопасность

Субанализ с холтеровским мониторингом

Для изучения возникновения эпизодов асистолии желудочков и других эпизодов аритмии во время исследования PLATO исследователи провели холтеровское мониторирование в подгруппе, включавшей около 3000 пациентов, из которых примерно у 2000 запись проводили как в острой фазе ОКС, так и через месяц. Первичной переменной, представляющей интерес, была частота возникновения желудочковых пауз ≥ 3 секунд. Эпизоды желудочковых пауз в острой фазе возникали у большего количества пациентов при применении тикагрелора, чем при применении клопидогрела (у 6,0 % и 3,5 % пациентов соответственно), а через 1 месяц – у 2,2 % и 1,6 % пациентов соответственно (см. раздел 4.4.). Увеличение частоты желудочковых пауз в острой фазе ОКС было более выраженным у пациентов на тикагрелоре с анамнезом ХСН (9,2 % против 5,4 % у пациентов без анамнеза ХСН; для клопидогрела – 4,0 % у пациентов с ХСН против 3,6 % у пациентов без ХСН). Этот дисбаланс не сохранялся через месяц: желудочковые паузы были отмечены у 2,0 % против 2,1 % пациентов в группе тикагрелора с или без анамнеза ХСН соответственно; и у 3,8 % против 1,4 % пациентов в группе клопидогрела. С этим дисбалансом не было связано неблагоприятных клинических последствий (включая установку электрокардиостимулятора) в данной популяции пациентов.

Исследование PEGASUS (пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе)

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное многоцентровое исследование в параллельных группах с событийным дизайном 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 (75–150 мг) по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и дополнительными факторами риска атеротромбоза.

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, с одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии.

Пациенты не включались в исследование, если планировалось применение антагониста рецептора P2Y₁₂, дипиридамола, цилостазола или антикоагулянтной терапии в период исследования; если у них имелось нарушение свертываемости крови или ишемический инсульт либо внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, опухоль центральной нервной системы или внутричерепная сосудистая аномалия; если у них было желудочно-кишечное кровотечение в течение предшествующих 6 месяцев или обширное хирургическое вмешательство в течение предшествующих 30 дней.

Клиническая эффективность

Рисунок 2. Анализ первичной клинической комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт (исследование PEGASUS)

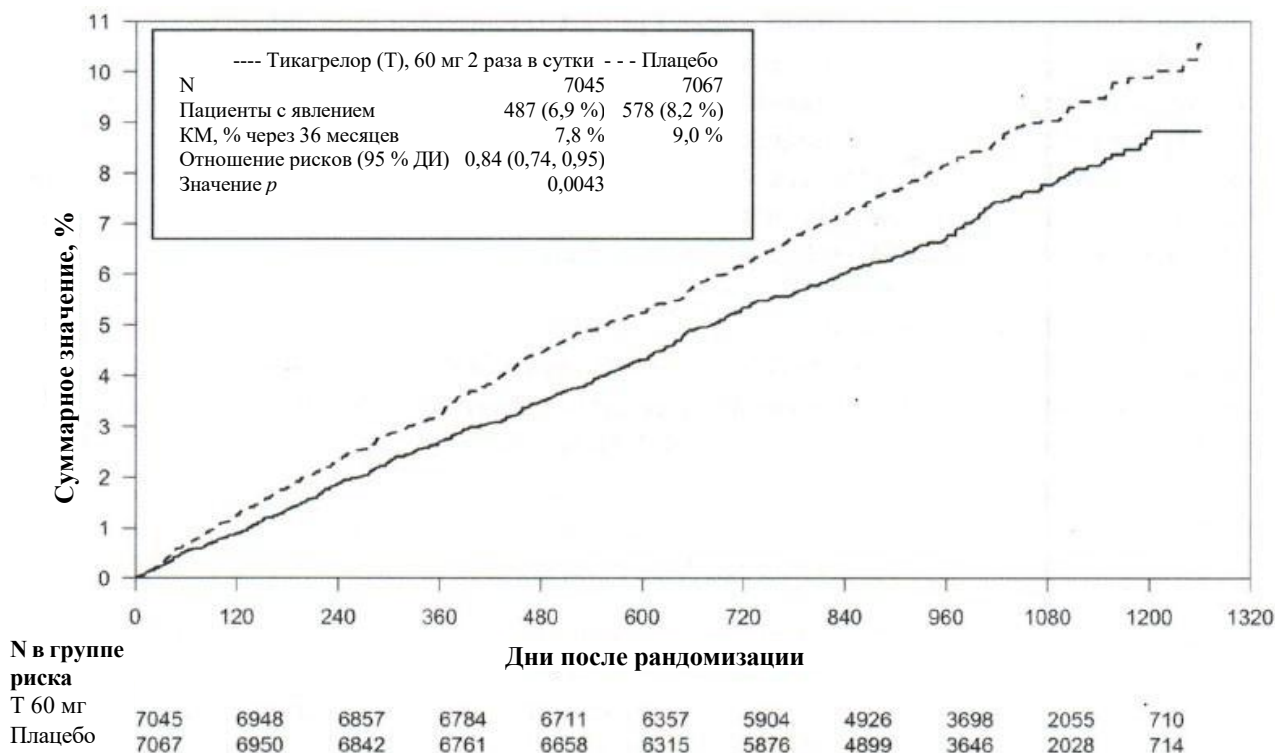


Таблица 7. Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности (исследование PEGASUS)

	Тикагрелор 60 мг два раза в сутки + АСК N = 7045			Только АСК N = 7067		Значение <i>P</i>
Характеристика	Пациенты с явлениями	КМ, %	ОР (95 % ДИ)	Пациенты с явлениями	КМ, %	
Первичная конечная точка						
Совокупность случаев сердечно-сосудистой смерти/инфаркта миокарда/инсульта	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (с.з.)
Сердечно-сосудистая смерть	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Инфаркт миокарда	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Инсульт	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Вторичная конечная точка						
Сердечно-сосудистая смерть	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Смерть от любых причин	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Отношение рисков и значения p рассчитаны отдельно для тикагрелора по сравнению с монотерапией АСК на основе модели пропорциональных рисков Кокса с группой лечения в качестве единственной независимой переменной.

Приводится оценка по методу Каплана-Мейера (КМ) (%) за 36 месяцев.

Примечание: количество первых явлений сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта – это фактическое количество первых явлений для каждого компонента, и оно не суммируется с количеством явлений в комбинированной конечной точке.

(с.з.) Указывает на статистическую значимость.

ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; КМ – метод Каплана-Мейера; N – количество пациентов.

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.

При сопоставимой эффективности тикагрелора 90 мг и 60 мг у тикагрелора 60 мг были отмечены более хорошая переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки. Поэтому для профилактики атеротромботических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и высоким риском развития атеротромботического осложнения рекомендуется только тикагрелор 60 мг два раза в сутки в комбинации с АСК.

По сравнению с монотерапией АСК, тикагрелор 60 мг два раза в сутки значительно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, со снижением каждого ее компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти на 17 %, СОР инфаркта миокарда на 16 % и СОР инсульта на 25 %.

СОР для комбинированной конечной точки было сходным в период с 1 по 360 день (17 %) и с 361 дня и далее (16 %). Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности тикагрелора при продолжительности продленной терапии более 3 лет.

Польза назначения тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки клинически стабильным пациентам спустя более 2 лет после инфаркта миокарда или более чем через один год после прекращения предшествующей терапии ингибитором рецепторов АДФ не доказана (не отмечено снижения первичной комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт, при этом частота больших кровотечений увеличилась) (см. также раздел 4.2.).

Клиническая безопасность

Частота прекращения терапии тикагрелором 60 мг из-за кровотечений и одышки была выше у пациентов старше 75 лет (42 %), чем у более молодых пациентов (диапазон: 23–31 %), причем разница по сравнению с плацебо превышала 10 % (42 % против 29 %) у пациентов

старше 75 лет.

Исследование THEMIS (ИБС и СД 2 типа)

Исследование THEMIS с участием 19220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении тикагрелора в комбинации с АСК в низкой дозе по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, определяемой как ЧКВ в анамнезе (58 % популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29 %), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с подтвержденными данными ангиографии стенозом просвета ≥ 50 % не менее 1 коронарной артерии (20 %), и с СД 2 типа, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе не включали в исследование.

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

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

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

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

Дети

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы (HESTIA3) 193 пациента в возрасте от 2 до менее 18 лет с серповидноклеточной анемией были рандомизированы для получения либо плацебо, либо тикагрелора в дозах 15–45 мг два раза в сутки в зависимости от массы тела. В равновесном состоянии тикагрелор обеспечивал медиану ингибирования тромбоцитов 35 % до приема дозы и 56 % через 2 часа после приема дозы препарата.

Лечебный эффект тикагрелора в виде снижения частоты вазоокклюзионных кризов по сравнению с плацебо не был продемонстрирован.

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 с медианой $T_{\max}$ примерно 2,5 часа. После приема натошак тикагрелора в дозе 90 мг $C_{\max}$ составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг*ч/мл. 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 приводит к повышению на 21 % AUC тикагрелора и снижению на 22 % $C_{\max}$ активного метаболита, но не влияет на $C_{\max}$ тикагрелора или AUC активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость, поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи. Тикагрелор и его активный метаболит являются субстратами P-gp.

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

Распределение

Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (> 99 %).

Биотрансформация

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования.

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с P2Y₁₂ 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 меченого изотопом тикагрелора обнаруживалось примерно 84% радиоактивности (около 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 группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) с ОКС 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.

Почечная недостаточность

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

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и $C_{\max}$ тикагрелора 90 мг, полученного в день без диализа, были, соответственно на 38 % и 51 % выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Схожее увеличение экспозиции отмечено при применении тикагрелора непосредственно перед диализом (на 49 % и 61 % соответственно), что свидетельствует, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени (AUC на 13–14 % и $C_{\max}$ на 17–36 %).

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

$C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12 % и 23 % выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, однако влияние тикагрелора на ИАТ было сопоставимым в обеих группах. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, и отсутствует информация о параметрах фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. 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.).

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора была 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.

Дети

Доступны ограниченные данные у детей с серповидноклеточной анемией (см. раздел 5.1.).

В исследовании HESTIA3 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.

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 (аденокарцином) 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

Маннитол

Кальция гидрофосфат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипролоза

Магния стеарат

Оболочка таблетки:

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Краситель железа оксид черный (Е 172)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

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 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток в блистере из Ал/ПВХ/ПВДХ. 4 или 12 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция / Sweden

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Электронная почта: MAN_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 771 951 2686

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006712)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Брилинта доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств на информационном портале Евразийского экономического союза.