

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ, таблетки, 60 мг, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общее описание**

Действующее вещество: Тикагрелор.

Каждая таблетка содержит 60 мг тикагрелора.

2.2 Качественный и количественный состав

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 настоящего документа.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, от светло-желтого до желто-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро от почти белого до светло-розового цвета.

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

Препарат ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ показан к применению совместно с ацетилсалициловой кислотой (АСК) для профилактики атеротромботических осложнений:

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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

Пациенты, принимающие препарат ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ, должны ежедневно получать, если отсутствуют специфические противопоказания, низкую поддерживающую дозу АСК (75–150 мг в сутки).

Инфаркт миокарда в анамнезе

Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен ≤ 1 года назад) не требуется нагрузочная доза препарата ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ, рекомендуемая доза — 60 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуется длительная терапия препаратом ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Опыт применения препарата ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ 60 мг у пациентов с инфарктом в анамнезе свыше 3-х лет отсутствует.

Пациенты могут начать терапию препаратом ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ 60 мг 2 раза в сутки через 1 год после инфаркта миокарда (независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии).

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

ИБС и СД2 у пациентов, перенесших ЧКВ

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

Пропуск приёма дозы

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший приём препарата ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ, должен принять в намеченное время следующую дозу — только 1 таблетку 60 мг.

Преждевременная отмена терапии

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

Перевод на терапию

При переводе пациентов с любой предшествовавшей антиагрегантной терапии на препарат ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ первую дозу следует назначить в течение 24 часов после приёма последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ у детей и подростков младше 18 лет по одобренному у взрослых показанию не установлены.

Способ применения

Внутрь. Препарат ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ можно принимать вне зависимости от приёма пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку (или 2 таблетки - в случае приёма нагрузочной дозы) следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (СН8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное патологическое кровотечение.
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.
- Печёночная недостаточность печени тяжелой степени.
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP_{3A4} (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром), так как совместное применение может привести к значительному увеличению воздействия тикагрелора.
- Беременность
- Период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При наличии клинических показаний тикагрелор следует применять с особой осторожностью следующим группам пациентов:

- с предрасположенностью к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенным риском травматических повреждений.
- с сопутствующей терапией препаратами, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидными противовоспалительными препаратами, пероральными антикоагулянтами/или фибринолитиками), принимаемыми в течение 24 часов перед приёмом тикагрелора.
- с ранее перенесенным ишемическим инсультом при длительности терапии более одного года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).
- с печёночной недостаточностью средней степени тяжести.
- с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла или с атриовентрикулярной блокадой II–III степени; обмороками, связанными с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию.
- с бронхиальной астмой и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе.
- в возрасте 75 лет и старше;

- с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью;
- получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.
- с гиперурикемией или подагрическим артритом.
- с сопутствующей терапией дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP₃A₄ (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск развития кровотечения

При назначении тикагрелора (как и при применении других антитромботических препаратов) следует оценить соотношение пользы от профилактики тромботических событий и риска у пациентов с повышенным риском развития кровотечений.

Трансфузия тромбоцитарной массы не устраняет антитромбоцитарное действие эффект тикагрелора у здоровых пациентов, и, вероятно, не окажет клинического эффекта у пациентов с кровотечением. Совместное применение тикагрелора и десмопрессина не уменьшает стандартизированное время кровотечения, маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать кровотечение.

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 тикагрелором.

Хирургические операции

Пациенты должны сообщить врачу (в том числе и стоматологу), что они принимают тикагрелор, до того, как будет спланирована любая хирургическая операция, и до начала приёма нового лекарственного препарата.

Если пациенту предстоит плановая операция, в связи с чем антитромботический эффект нежелателен, приём тикагрелора следует прекратить за 5 дней до хирургического вмешательства.

Пациенты, перенесшие ишемический инсульт

Пациенты с ОКС, ранее перенесшие ишемический инсульт, могут получать терапию тикагрелором не более 12 месяцев.

Печёночная недостаточность

Пациентам с острой печёночной недостаточностью противопоказано применение тикагрелора. Опыт применения тикагрелора у пациентов с умеренной печёночной недостаточностью является небольшим, в связи с чем рекомендуется проявлять осторожность при лечении этих больных.

Пациенты с риском развития брадикардии

Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ показало повышенную частоту в основном бессимптомных желудочковых пауз во время лечения тикагрелором по сравнению с клопидогрелом.

В связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата, рекомендуется с осторожностью назначать тикагрелор пациентам с повышенным риском развития бради-

кардии. Кроме того, следует соблюдать осторожность при приеме тикагрелора одновременно с лекарственными препаратами, которые могут вызвать брадикардию.

Одышка

Одышка, отмеченная при применении тикагрелора, обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ХОБЛ могут иметь повышенный риск возникновения одышки при приеме тикагрелора (механизм ее возникновения до настоящего времени не установлен). Если у пациента развился новый эпизод, одышка сохранилась или усилилась, необходимо провести полное обследование. Если установлено, что одышка вызвана терапией тикагрелором, прием тикагрелора 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

Во время лечения тикагрелором содержание креатинина в крови может повышаться (механизм не известен). У пациентов с ОКС оценку функции почек рекомендуется проверять через 1 месяц после начала лечения тикагрелором, обращая особое внимание на пациентов старше 75 лет, пациентов с исходной почечной недостаточностью и на тех, кто получает сопутствующее лечение блокаторами рецепторов ангиотензина-II.

Повышение концентрации мочевой кислоты

При лечении тикагрелором может возникнуть гиперурикемия. Следует соблюдать меры предосторожности при приеме тикагрелора пациентами, у которых в анамнезе есть гиперурикемия или подагрический артрит. В качестве меры предосторожности, использование тикагрелора у пациентов с мочекислотной нефропатией не рекомендуется.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

О возникновении ТТП при использовании тикагрелора сообщалось очень редко.

Она характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождается неврологическими нарушениями, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Влияние на лабораторные показатели. Анализ тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

При проведении теста гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов (НРА), который применяется для диагностики ГИТ оценивают агрегацию тромбоцитов в сыворотке крови пациента в присутствии гепарина.

У пациентов, которые принимают тикагрелор, могут наблюдаться ложноотрицательные результаты теста функции тромбоцитов (включая, но не ограничиваясь НРА) при диагностике ГИТ. Это связано с ингибированием P2Y₁₂-рецептора. Информация о сопутствующем лечении тикагрелором необходима для интерпретации ГИТ при тестировании функции тромбоцитов.

У пациентов, у которых наблюдается развитие ГИТ, продолжение лечения тикагрелором

возможно только после оценки соотношения риска и пользы, принимая во внимание как протромботическое состояние ГИТ, так и повышенный риск кровотечения с сопутствующим лечением антикоагулянтами и тикагрелором.

Другие

Совместный приём тикагрелора с высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) не рекомендуется.

Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP_{3A4} (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано, поскольку это может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5.).

Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP_{3A4} (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал) не рекомендуется, так как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5.).

Совместное применение тикагрелора и субстратов CYP_{3A4} с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендовано, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов. Совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе свыше 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 гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP_{3A4} (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тикагрелор является, прежде всего, субстратом CYP_{3A4} и слабым ингибитором CYP_{3A4} , а также субстратом Р-гликопротеина и слабым ингибитором Р-гликопротеина и может увеличить воздействие субстратов Р-гликопротеина.

Влияние других лекарственных средств и веществ на тикагрелор

Ингибиторы CYP_{3A4}

Мощные ингибиторы CYP_{3A4} : совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2.4 и 7.3 раза, соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита уменьшаются на 89% и 56%, соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP_{3A4} (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с тикагрелором противопоказано.

Умеренные ингибиторы CYP_{3A4} : совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69%, а AUC в 2.7 раз, при этом снижает C_{max} активного метаболита на 38%, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP_{3A4} (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) можно назначать одновременно с тикагрелором.

Грейпфрутовый сок: усиление воздействия тикагрелора в 2 раза наблюдалось после ежедневного употребления большого количества грейпфрутового сока (3 раза в день по 200

мл). Вместе с тем, предполагается, что это не является клинически значимым для большинства пациентов.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP_{3A4})

Совместное применение циклоспорина (в дозе 600 мг) с тикагрелором увеличивает $C_{\max}$ и AUC тикагрелора в 2.3 и 2.8 раз соответственно. При этом отмечается 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 мощными ингибиторами Р-гликопротеина (например, верапамил и хинидин). Если совместного применения избежать невозможно, то комбинированную терапию следует проводить с осторожностью.

Индукторы CYP_{3A4}

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 CYP_{3A4} (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию тикагрелора. Мощные индукторы CYP_{3A4} могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому их одновременное применение не рекомендуется.

Другие препараты

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином, АСК или десмопрессинном не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, их следует применять с осторожностью в комбинации с тикагрелором.

Задержка и снижение воздействия пероральных ингибиторов P2Y₁₂, включая тикагрелор и его активный метаболит, наблюдалось у пациентов с ОКС, получавших морфин (снижение воздействия тикагрелора на 35%). Это взаимодействие может быть связано со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и может распространяться на другие опиоиды. Клиническая значимость данного эффекта неизвестна, но данные указывают на возможность снижения эффективности тикагрелора у пациентов, принимающих одновременно тикагрелор и морфин. Пациентам с ОКС, у которых прекращение приёма морфина невозможно и у которых быстрое ингибирование P2Y₁₂ считается решающим, необходимо рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные средства

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP_{3A4}

Симвастатин: сопутствующее применение тикагрелора и симвастатина повышает $C_{\max}$ и AUC симвастатина на 81% и 56% соответственно; $C_{\max}$ и AUC симвастатиновой кислоты увеличиваются 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 побочных эффектов симвастатина. Поэтому при необходимости данной комбинации следует оценить соотношение потенциального риска и пользы терапии. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином и ловастатином в дозе свыше 40 мг.

Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает $C_{\max}$ и

AUC метаболитов аторвастатиновой кислоты на 23% и 36% соответственно. Подобное увеличение значений $C_{\max}$ и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически не значимыми.

Сходные эффекты со статинами, метаболизирующимися CYP_{3A4} , не могут быть исключены. В исследовании PLATO у 93% пациентов в группе, получавшей тикагрелор и различные статины, не наблюдалось каких-либо нежелательных признаков, касающихся безопасности статинов.

Тикагрелор — слабый ингибитор CYP_{3A4} . Совместное применение тикагрелора и субстратов CYP_{3A4} с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, т.к. тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP_{2C9}

При одновременном применении тикагрелора и толбутамида не изменялись плазменные концентрации ни одного из этих препаратов. Это свидетельствует о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP_{2C9} , и, маловероятно, что он влияет на CYP_{2C9} -опосредованный метаболизм препаратов, подобных варфарину и толбутамиду.

Пероральные 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.

Субстрат P-гр (включая дигоксин и циклоспорин)

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышает $C_{\max}$ и AUC дигоксина на 75% и 28%, соответственно. При совместном приеме с тикагрелором в среднем $C_{\min}$ дигоксина увеличивалась на 30%, в отдельных случаях — в 2 раза. $C_{\max}$ и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении тикагрелора и P-гр-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

Лекарственные средства, вызывающие брадикардию

Признаков клинически значимых побочных реакций после сопутствующего введения одного или нескольких лекарственных препаратов, о которых известно, что они вызывают брадикардию (например, бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов — дилтиазем и верапамил, сердечных гликозидов — дигоксин) не наблюдалось (исследование PLATO — 96% пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% — блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4% — дигоксин). Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении тикагрелора с лекарственными средствами, которые, вызывают брадикардию.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор преимущественно назначался совместно с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина (длительно), а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых $Pb/IIIa$ рецепторов для

внутривенного введения (в рамках краткосрочной терапии). По результатам этих исследований не выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия.

Совместное применение тикагрелора с гепарином, эноксапаринном или десмопрессинном не оказывало влияния на АЧТВ, активированное время свертывания (АВС) и исследование фактора Ха, однако вследствие потенциальной возможности 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 (пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с тикагрелором.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Во избежание наступления беременности во время лечения тикагрелором женщины с детородным потенциалом должны применять соответствующие меры контрацепции.

Беременность

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. Практически нет никаких данных об использовании тикагрелора беременными женщинами. Прием тикагрелора во время беременности не рекомендуется.

Лактация

Фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. При кормлении грудью риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Не рекомендуется применять тикагрелор в период кормления ребенка грудью.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на мужскую или женскую фертильность исследования у животных. Исследования влияния на фертильность у человека не проводились.

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

Тикагрелор не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При лечении тикагрелором наблюдалось головокружение. Пациентам с такими симптомами следует с осторожностью водить автотранспорт или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора был оценен в 2 больших клинических исследованиях Фазы 3 (PLATO и PEGASUS), в которых участвовало более 39 000 пациентов.

В ходе исследования PLATO пациенты, принимавшие тикагрелор, имели более высокую частоту прекращения лечения из-за нежелательных явлений, чем клопидогрел (7,4% против 5,4%). В ходе исследования PEGASUS пациенты, принимавшие тикагрелор, имели более высокую частоту прекращения лечения из-за нежелательных явлений по сравнению с монотерапией АСК (16,1% для 60 мг тикагрелора с АСК, против 8,5% терапии только АСК).

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, которых лечили тикагрелором, были кровотечения и одышка.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были определены после исследований или были зарегистрированы при пострегистрационном использовании тикагрелора.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития и системе органов. Категории частоты определяются в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (исходя из известных данных, не может быть оценена).

Система органов	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
Доброкачественные, злокачественные, неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечения из опухолей ^a	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечения при заболеваниях крови ^b			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) ^c
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, в том числе ангионевротический отек	
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия ^d	Подагра, подагрический артрит		
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Головокружение	Ушное кровотечение	
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияния глаза ^e (внутриглазное, конъюнктивальное, в сетчатку)	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечения органов дыхания ^f		
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечные кровотечения ^g , диарея, тошнота, диспепсия, запор	Забрюшинное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожное или кожное кровотечение ^h , кожная сыпь, кожный зуд		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцы и суставы ⁱ	

Система органов	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей ^j		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы			Кровотечения из органов репродуктивной системы ^к	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня креатинина в крови ^d		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Послеоперационное кровотечение, травматические кровотечения ^l		
Система органов	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
Доброкачественные, злокачественные, неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечения из опухоли ^a	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечения при заболеваниях крови ^b			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) ^c
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, в том числе ангионевротический отек	
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия ^d	Подагра, подагрический артрит		
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Головокружение	Ушное кровотечение	
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияния глаза ^e (внутриглазное, конъюнктивальное, в сетчатку)	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечения органов дыхания ^f		
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечные кровотечения ^g , диарея, тошнота, диспепсия, запор	Забрюшинное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожное или кожное кровотечение ^h , кожная сыпь, кожный зуд		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и			Кровоизлияние в	

Система органов	Очень часто	Часто	Не часто	Неизвестно
соединительной ткани			мышцы и суставы ⁱ	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей ^j		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы			Кровотечения из органов репродуктивной системы ^k	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня креатинина в крови ^d		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Послеоперационное кровотечение, травматические кровотечения ^l		

a - кровотечения из опухолевых очагов мочевого пузыря, желудка, толстой кишки

b - повышенная склонность к синякам, спонтанным гематомам, геморрагическим диатезам

c - выявлено при постмаркетинговом опыте применения

d - частота, получена в ходе лабораторных наблюдений (увеличение мочевой кислоты до верхнего предела нормы от нижней базовой линии или в пределах контрольного диапазона. Повышение креатинина >50% от базовой линии)

e - внутриглазное, конъюнктивальное, кровоизлияние в сетчатку

f - носовое кровотечение, кровохарканье

g - кровоточивость десен, кровотечение из прямой кишки, язвенная болезнь желудка

h - экхимоз, кровоизлияние кожи, петехии

i - гемартроз, мышечное кровотечение

j - гематурия, геморрагический цистит

k - вагинальное кровотечение, гемоспермия, постменопаузальное кровотечение

l - контузия, травматическая гематома, травматическое кровотечение

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

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

В исследовании PLATO использовались следующие определения кровотечений:

- *Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение:* летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотония, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более, чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитов.
- *Большое иное кровотечение:* вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л, или требующее трансфузии 2-3 единиц цельной крови или эритроцитов.
- *Малое кровотечение:* требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.

Тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом по критериям PLATO (11,6% и 11,2%, соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8% в обеих группах). Однако частота совокупности больших и малых кровотечений по критериям PLATO была выше в группе тикагрелора (16,1%) по сравнению с клопидогрелом (14,6%, p=0,0084). Отмечено несколько случаев летального

кровотечения: 20 (0,2% пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3% пациентов) в группе клопидогрела.

Возраст, пол, масса тела, раса, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и не связанных с процедурами по критериям PLATO. Не было выявлено групп с повышенным риском кровотечений.

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

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами: Тикагрелор и клопидогрел не отличались по частоте случаев большого летального/угрожающего жизни кровотечения, не связанного с АКШ по критериям PLATO, но при применении тикагрелора чаще развивались большие кровотечения (4,5% по сравнению с 3,8%; $p=0,0264$). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1%), чем в группе клопидогрела (2,3%; $p=0,0058$). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурой, было более частым на фоне тикагрелора (2,9%) по сравнению с клопидогрелом (1,2%, $p<0,001$).

Внутричерепное кровоизлияние: в группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровотечений, не связанных с процедурами ($n=27$ кровотечений у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела ($n=14$ кровотечений, 0,2%), из которых 11 кровотечений на тикагрелоре и 1 на клопидогреле были фатальными. Однако не было значимых различий по общему числу фатальных кровотечений.

Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS-TIMI (оценка по Каплан-Мейер (%) к 36 месяцу)

В исследовании TIMI использовались следующие определения кровотечения:

- *Большое кровотечение:* летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или клинически явные признаки кровотечения, связанного со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или, если данные о концентрации гемоглобина отсутствуют, то снижение гематокрита на $> 15\%$.
- *Большое иное кровотечение:* не летальное, не внутричерепное большое кровотечение.
- *Малое кровотечение:* клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л.
- *Кровотечение, требующее медицинского вмешательства:* требует медицинского вмешательства или приводит к госпитализации, или неотложному обследованию.
- *Летальное кровотечение:* приводит к смерти пациента в течение 7 суток.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения при применении тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки возникали чаще (2,3%), чем при монотерапии АСК (1,1%). Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений; отмечено лишь незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний (0,6%) по сравнению с монотерапией АСК (0,5%). Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3%) в группе тикагрелора 60 мг и 12 (0,3%) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск возникновения больших кровотечений при использовании тикагрелора 60 мг был обусловлен, главным образом, более

высокой частотой других кровотечений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения тикагрелора 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений (TIMI — 3,4% при применении тикагрелора 60 мг по сравнению с 1,4% при монотерапии АСК), больших кровотечений (PLATO — 3,5% по сравнению с 1,4%) и больших или малых кровотечений (PLATO — 15,2% по сравнению с 6,2%). 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 (классифицировали как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы. Профиль больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений по определению TIMI и большого кровотечения по определению PLATO у тикагрелора 60 мг был сопоставим в нескольких заранее определенных подгруппах (например, в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы, географического региона, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и истории болезни).

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанное внутричерепное кровоизлияние отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора 60 мг и монотерапии АСК (по 13 случаев, 0,2% в каждой группе лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы или процедуры была немного выше в группе тикагрелора 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 внутричерепного кровоизлияния была низкой в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Данные о случаях кровотечений в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ

Данные по кровотечениям в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ случаев кровотечений: частота кровотечений в группах терапии через 36 месяцев, оценка по Каплан-Мейер (пациенты с ЧКВ, исследование THEMIS)

	Тикагрелор 2 раза в сутки + АСК n=5536		Монотерапия АСК n=5564	
Конечные точки безопасности	КМ%	Отношение рисков (95% ДИ)	КМ%	p-значе- ние
Категории кровотечений по TIMI				
Большое кровотечение по определению TIMI	2,4%	2,03 (1,48, 2,76)	1,3%	<0,0001
Большое или малое кровотечение по определению TIMI	3,4%	2,23 (1,70, 2,92)	1,7%	<0,0001
Большое или малое кровотечение, или требующее медицинского вмешательства по определению TIMI	13,1%	2,28 (1,99, 2,62)	6,3%	<0,0001
Категории кровотечений по PLATO				
Большое кровотечение по определению PLATO	3,8%	2,22(1,72, 2,86)	1,9%	<0,0001
Летальное/угрожающее жизни кровотечение	2,5%	2,10(1,54, 2,86)	1,3%	<0,0001

Большое иное кровотечение по определению PLATO	1,5%	2,53 (1,64,3,93)	0,6%	<0,0001
--	------	------------------	------	---------

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 тикагрелора 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.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2% пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми или умеренными по своей интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87% пациентов возникала в виде однократного эпизода. Одышка в виде серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,7% пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4% пациентов, принимавших клопидогрел.

Пациенты, у которых отмечалось развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором была отмечена одышка, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота одышки на фоне тикагрелора связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или лёгких. Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания.

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2% пациентов, получавших тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки, и у 5,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, в большинстве случаев одышка была от слабой до умеренной степени выраженности.

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 снижалась примерно до 7% в группе тикагрелора, без снижения в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS было отмечено обратимое повышение средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке на 6,3% и 5,6% при применении тикагрелора 90 мг и 60 мг соответственно, по сравнению со снижением на 1,5% в группе плацебо. В исследовании PLATO

частота развития подагрического артрита составила 0,2% при применении тикагрелора против 0,1% при применении клопидогрела. Частота развития подагры/подагрического артрита в исследовании PEGASUS составила 1,6%, 1,5% и 1,1% в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно.

Также при применении тикагрелора были отмечены нежелательные реакции:

- связь которых с приёмом препарата не может быть исключена с учетом механизма действия тикагрелора: тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитоз, коагулопатия, тромбоэмболия легочной артерии;
- вероятно, представляющие собой проявления гиперчувствительности к препарату: крапивница, дерматит;
- 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 препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (499) 578-02-20

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

website: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Тикагрелор хорошо переносится при приёме однократной дозы до 900 мг.

Симптомы

Кровотечение является предполагаемым фармакологическим действием передозировки тикагрелором, поэтому при развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия. Другие клинически значимые побочные реакции, которые могут встречаться при передозировке, включают диспноэ и эпизоды желудочковой асистолии.

Лечение

Специфического антидота не существует. В случае передозировки лечение следует проводить в соответствии с местными стандартами медицинской практики. При развитии крово-

течения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия. Тикагрелор не выводится при гемодиализе. Рекомендуются общая поддерживающая терапия, наблюдение за больным и контроль функции жизненно важных органов и систем (ЭКГ-мониторинг).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24

Механизм действия

Препарат ТИКАГРЕЛОР МИРФАРМ содержит в своем составе тикагрелор - представителя химического класса циклопентилтриазолопиримидинов (ЦПТП), который является пероральным, прямо действующим, селективным и обратимо связывающим антагонистом P2Y₁₂ рецептора, который предотвращает активацию и агрегацию АДФ-опосредованных зависимых от P2Y₁₂ тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает АДФ связывание, но при его взаимодействии с P2Y₁₂ рецептором, предотвращает трансдукцию сигналов, вызванных АДФ. Так как тромбоциты участвуют в инициации и/или развитии тромботических осложнений атеросклеротического заболевания, ингибирование функции тромбоцитов показало снижение риска таких сердечно-сосудистых событий, как смерть, инфаркт миокарда и инсульт.

Тикагрелор также увеличивает местные эндогенные уровни аденозина посредством ингибирования равновесного нуклеозидного транспортера 1 подтипа (ENT-1).

Тикагрелор увеличивает следующие аденозин-индуцированные воздействия у здоровых участников и пациентов с АКШ: расширение кровеносных сосудов (измеряется посредством увеличения коронарного кровотока у здоровых добровольцев и пациентов с АКШ; головная боль), ингибирование функции тромбоцитов (в цельной крови человека вне живого организма) и одышка. Однако, связь между наблюдаемыми увеличениями аденозина и клиническими исходами (например, заболеваемость-смертность) не была четко установлена. 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 (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) и не метаболизируется до аденозина.

Аденозин обладает следующими эффектами, которые включают в себя: вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов (ИАТ), модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора. Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной человеческой крови) и одышку. Однако, связь между наблюдаемыми увеличениями аденозина и клиническими исходами (например, заболеваемость – смертность) не была четко установлена.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения АСК тикагрелор демонстрирует быстрое начало фармакологического действия, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) для тикагрелора: через 0,5 часа после приёма нагрузочной дозы 180 мг среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2–4 часа после приёма препарата и сохраняется на протяжении 2-8 часов. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 часа после приёма препарата.

Окончание действия

Если планируется процедура АКШ, риск кровотечения из-за приёма тикагрелора увеличивается, по сравнению с клопидогрелом, если его приём прекращается менее чем за 96 часов до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела 75 мг на тикагрелор 60 мг 3 раза в день приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а замена терапии тикагрелором на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследовании PLATO участвовали 18624 пациента, у которых в течение 24 часов с момента появления симптомов нестабильной стенокардии (UA), инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST (NSTEMI) или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), которым оказывали медицинскую помощь, и пациентов, которым проводили ЧКВ или шунтирование коронарной артерии (АКШ).

На фоне ежедневного приёма АСК, тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день показал преимущество над клопидогрелом в дозе 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда.

Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки или 60 мг 2 раза в сутки в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1–3 лет до рандомизации), и с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст > 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек не терминальной стадии.

Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки и 90 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки

сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска (СОР) на 16% и снижению абсолютного риска (САР) на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

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

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

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

Эффективность тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, она не зависит от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5.).

Исследование THEMIS (ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа)

Исследование THEMIS с участием 19220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении тикагрелора в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

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 ангиографически подтвержденным стенозом просвета > 50% не менее I коронарной артерии (20%), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе не включали в исследование. В общей популяции исследования THEMIS тикагрелора 2 раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с АСК: отношение рисков (ОР) 0,9 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,81, 0,99, $p=0,0378$), что соответствует СОР на 10% и САР на 0,73%. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, инфаркта миокарда и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти.

У пациентов исследования THEMIS, перенесших ЧКВ ($n=11\,154$), терапия тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт): ОР 0,85 (95% ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение $p=0,0133$), что соответствует СОР на 15%, САР на 1,19% с более благоприятным соотноше-

нием 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 препаратом Брилинта был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол, медицинский анамнез и географический регион.

5.2. Фармакокинетические свойства

Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, воздействие тикагрелора и его активного метаболита (AR-C124910XX) приблизительно пропорционально в дозе до 1,26 г.

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется со средней T_{max} примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней T_{max} примерно 2,5 часа. После однократного приёма тикагрелора 90 мг внутрь натощак уровень C_{max} составляет 529 нг/мл, а AUC 3451 нг*ч/мл. Основные коэффициенты метаболита составляют 0,28 для C_{max} и 0,42 для AUC. В устойчивом состоянии уровень C_{max} составляет 627 нг/мл, а AUC 6255 нг*ч/мл.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Приём жирной пищи не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита, но приводит к повышению AUC тикагрелора на 21% и снижению на 22% C_{max} активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому, тикагрелор можно назначать вне зависимости от приёма пищи. Тикагрелор, а также активный метаболит, являются субстратами P-gr.

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

Распределение

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

Биотрансформация

CYP_{3A4} является основным ферментом, ответственным за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, а также их взаимодействия с другими субстратами CYP_{3A4} от их активации до ингибирования.

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

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора — печёночный метаболизм. При введении меченого изотопом тикагрелора среднее выделение радиоактивных веществ составляет приблизительно 84% (57,8% выделяется с фекалиями, 26,5% с мочой). Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) тикагрелора и активного метаболита составлял 7 часов и 8,5 часов, соответственно.

Особые популяции больных

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов с ОКС (в возрасте от 75 лет и старше) отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита ($C_{\max}$ и AUC примерно на 25%) по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Дети

Нет данных по применению тикагрелора у детей и подростков до 18 лет.

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 и экспозиция активного метаболита была 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 стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, AUC и $C_{\max}$ тикагрелора в дозе 90 мг, принятой в день без диализа на 38% и 51% выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Сходное увеличение воздействия наблюдается, когда тикагрелор вводят непосредственно перед диализом (49% и 61%, соответственно), что указывает, что тикагрелор не подвергается диализу. Экспозиция активного метаболита увеличивается в меньшей степени (AUC 13–14% и $C_{\max}$ 17–36%). Воздействие тикагрелора на ингибирование агрегации тромбоцитов (ИАТ) не зависит от диализа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и сходно с воздействием у пациентов с нормальной функцией почек.

Печёночная недостаточность

$C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с печёночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, соответственно, однако ингибирование тикагрелором агрегации тромбоцитов было схожим в двух группах. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печёночной недостаточностью легкой степени. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов тяжелой печёночной недостаточностью, и нет фармакокинетической информации относительно больных с умеренной печёночной недостаточностью. Регулировка дозы не требуется для пациентов с умеренной печёночной недостаточностью.

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов азиатского происхождения на 39% выше, чем у европеоидов. Биодоступность тикагрелора на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. Установлено, что экспозиция ($C_{\max}$ и AUC) тикагрелора у японцев примерно на 40% (20% после корректировки на вес тела) выше, чем

у европеоидов. Экспозиция у испанцев или латиноамериканцев подобна экспозиции у европеоидов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Кальция гидрофосфат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипролоза

Магния стеарат

Состав оболочки OPADRY II 85F32410 желтый:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Тальк

Макрогол 3350

Краситель железа оксид жёлтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел./факс: +7 (495) 984-28-40, 984-28-41.

E-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес

ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел./факс: +7 (495) 984-28-40, 984-28-41.

E-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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