

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тигалант, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой слегка коричневатого желтого цвета с маркировкой 90 на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациенты, принимающие препарат Тигалант, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Пациентам с ОКС, острым ишемическим инсультом или ТИА рекомендуется прием стартовой нагрузочной дозы АСК.

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

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

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

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

После 12 месяцев терапии пациенты, принимавшие препарат Тигалант 90 мг два раза в сутки, могут быть переведены на прием более низкой дозы тикагрелора два раза в сутки без перерыва в терапии.

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

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

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

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

Перевод на терапию препаратом Тигалант

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

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (см. разделы 4.4. и 5.2.). Не проводились исследования применения тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому его применение у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тигалант у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены (см. разделы 4.3. и 5.1.). Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Тигалант можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку (или 2 таблетки – в случае приема нагрузочной дозы) следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию.

Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (СН8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы необходимая доза препарата полностью попала в желудок пациента.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное патологическое кровотечение.
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир).
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- предрасположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы;
- сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т. е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема тикагрелора;
- пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести;
- пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию;
- пациенты с бронхиальной астмой и (или) хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ);
- пациенты в возрасте 75 лет и старше, пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II);
- пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом;
- сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р (Р-gp) и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или

хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск развития кровотечения

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

При наличии клинических показаний тикагрелора должен применяться с осторожностью у следующих групп пациентов:

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

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

В исследовании с участием здоровых добровольцев трансфузия тромбоцитов не приводила к прекращению антитромбоцитарного эффекта 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 кровотечение (см. раздел 4.5.).

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

Хирургическое вмешательство

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

В исследовании PLATO у пациентов, перенесших АКШ, при применении тикагрелора было больше кровотечений в сравнении с клопидогрелом при прекращении терапии за один день до хирургического вмешательства, но частота развития больших кровотечений в случае отмены

терапии за два или более дней до хирургического вмешательства была сходной в группах тикагрелора и клопидогрела (см. раздел 4.8.). Если пациенту предстоит плановая операция и не желателен антитромботический эффект, то терапию тикагрелором следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1.).

Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Брадиаритмия

При суточном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях III 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 эпизодов брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокадой 2-й или 3-й степени или обморок, связанный с брадикардией) были исключены из исследований тикагрелора по изучению исходов. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения у этих пациентов, рекомендуется с осторожностью назначать им тикагрелор (см. раздел 5.1.).

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

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

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

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка при применении тикагрелора обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск развития одышки при приеме тикагрелора (см. раздел 4.8.). У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор должен применяться с осторожностью. 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 пациента, и в случае непереносимости, прием препарата Тигалант следует прекратить.

Центральное апноэ сна

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

Повышение концентрации креатинина в плазме крови

На фоне терапии тикагрелором может увеличиваться концентрация креатинина в плазме крови (см. раздел 4.8.). Механизм этого эффекта неизвестен. У пациентов с ОКС необходимо провести оценку функции почек через месяц от начала приема тикагрелора, а в последующем в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести и пациентов, получающих терапию АРА II.

Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови

На фоне терапии тикагрелором концентрация мочевой кислоты в плазме 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)

На фоне применения тикагрелора очень редко сообщалось о развитии ТТП. ТТП является серьезным состоянием и требует незамедлительного лечения.

Влияние на результаты лабораторного анализа

Анализ тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

У пациентов, принимавших тикагрелор, были получены ложноотрицательные результаты анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики ГИТ. Это связано с ингибированием тикагрелором рецепторов 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 связи между поддерживающей дозой АСК и эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом совместное применение высокой поддерживающей дозы АСК (> 300 мг) и тикагрелора не рекомендуется.

Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента 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 изофермента 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 изофермента CYP3A4 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 более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

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

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

Прекращение терапии

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

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тикагрелор, главным образом, является субстратом изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Тикагрелор также является субстратом P-гр и слабым ингибитором P-гр и может увеличивать экспозицию субстрата P-гр. Тикагрелор является ингибитором белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Тигалант

Ингибиторы изофермента CYP3A4

- Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под

фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC) тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно.

$C_{\max}$ и AUC активного метаболита снижаются на 89 % и 56 % соответственно. Другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с тикагрелором противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.).

- Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает $C_{\max}$ тикагрелора на 69 %, а AUC в 2,7 раза, и снижает $C_{\max}$ активного метаболита на 38 %, а AUC не изменяется. Тикагрелор не влияет на концентрацию дилтиазема в плазме крови. Ожидается, что другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) оказывают аналогичный эффект, и их также можно назначать одновременно с препаратом Тигалант.
- При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в день) было отмечено 2-кратное увеличение экспозиции тикагрелора. Ожидается, что такое увеличение экспозиции тикагрелора не имеет клинического значения для большинства пациентов.

Индукторы изофермента CYP3A

Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает $C_{\max}$ и AUC тикагрелора на 73 % и 86 % соответственно. $C_{\max}$ активного метаболита не меняется, а AUC понижается на 46 %. Другие индукторы изофермента CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут уменьшать экспозицию тикагрелора. Мощные индукторы изофермента CYP3A могут снижать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому одновременное применение мощных индукторов CYP3A с тикагрелором не рекомендуется.

Циклоспорин (ингибитор P-гр и изофермента CYP3A)

Совместное применение циклоспорина (600 мг) с тикагрелором увеличивает $C_{\max}$ и AUC тикагрелора в 2,3 и 2,8 раза 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 другими мощными ингибиторами P-гр и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Другие препараты

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессинном не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и аденозиндифосфат-зависимую (АДФ-зависимую) 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 $P2Y_{12}$, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов, получавших терапию морфином (снижение экспозиции тикагрелора приблизительно на 35 %). Данное взаимодействие может быть связано со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и поэтому применимо к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но данные указывают на возможность снижения эффективности тикагрелора у пациентов, одновременно получающих тикагрелор и

морфин. У пациентов с ОКС, у которых применение морфина нельзя отсрочить, и быстрое ингибирование P2Y₁₂ считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние препарата Тигалант 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 симвастатина; следует оценить соотношение «польза – риск» данного применения. Симвастатин не оказывал влияния на концентрацию тикагрелора в плазме. Тикагрелор может оказывать аналогичное влияние на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе свыше 40 мг.
- Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора увеличивает $C_{\max}$ и AUC аторвастатиновой кислоты на 23 % и 36 % соответственно. Аналогичное увеличение значений $C_{\max}$ и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически не значимыми.
- Нельзя исключить аналогичное влияние на другие статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93 % пациентов, принимавших препараты этой группы.

Тикагрелор – это 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 повышать экспозицию этих лекарственных препаратов.

Субстраты P-гр (включая дигоксин и циклоспорин)

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышало $C_{\max}$ и AUC дигоксина на 75 % и 28 % соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение минимальной концентрации дигоксина увеличивалось на 30 %, в некоторых индивидуальных случаях в два раза. $C_{\max}$ и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении препарата Тигалант и P-гр-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-гр не изучалось.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

Сопутствующее применение тикагрелора и толбутамида не изменяло плазменные концентрации ни одного из этих препаратов, что говорит о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9 и маловероятно, что он влияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, таких как варфарин и толбутамид.

Розувастатин

Было показано, что тикагрелор повышает концентрацию розувастатина. 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.

Пероральные 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

Следует соблюдать осторожность при совместном применении тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных реакций при совместном применении с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33 % – БМКК 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 (АПФ) и АРА II в рамках длительного приема, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований не выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Совместное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессинном не оказывало влияния на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) и исследование фактора Ха, однако, вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия, требуется соблюдать осторожность при совместном применении тикагрелора 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 применении с тикагрелором.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

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. Тикагрелор противопоказан в период

кормления ребенка грудью.

Фертильность

Тикагрелор не влиял на фертильность самцов или самок животных (см. раздел 5.3.).

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

Не проводилось исследований влияния препарата Тигалант на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат Тигалант не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время терапии препаратом 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 58 000 пациентов и здоровых добровольцев получали тикагрелор. Ниже представлены данные о нежелательных лекарственных реакциях, отмеченных в клинических исследованиях или при пострегистрационном применении тикагрелора, включая информацию из клинических исследований, относящихся к одобренным показаниям (PLATO и THALES). Информация об этих исследованиях приведена в разделе 5.1. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4 % по сравнению с 5,4 %). В исследовании THALES у пациентов, получавших тикагрелор в комбинации с АСК, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (9,7 % в группе тикагрелора 90 мг в комбинации с АСК и 7,6 % в группе монотерапии АСК).

Самыми частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечения и одышка (см. также раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при пострегистрационном применении тикагрелора, распределены в соответствии с системно-органными классами (СОК) 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 ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте и СОК

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
-----	-------------	-------	---------	--------------------

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	-	-	Кровотечение из опухоли ²	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови ³	-	-	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ¹³
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек ¹³	-
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия ¹	Подагра/подагрический артрит	-	-
Психические нарушения	-	-	Спутанность сознания	-
Нарушения со стороны нервной системы	-	Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние ¹²	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса ¹³
Нарушения со стороны органа зрения	-	-	Кровоизлияние в глаз ⁴	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	-	Вертиго	Кровоизлияние в ухо	-
Нарушения со стороны сердца	-	-	-	Брадиаритмия ¹³ , атриовентрикулярная блокада ¹³
Нарушения со стороны сосудов	-	Артериальная гипотензия	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы ⁵	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	-	Желудочно-кишечное кровотечение ⁶ , диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Подкожная или кожная геморрагия ⁷ , кожный зуд, кожная сыпь ¹³	-	-
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	-	-	Кровоизлияние в мышцы ⁸	-

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Кровотечение из мочевыводящих путей ⁹	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	-	Кровотечение из половых путей ¹⁰	-
Лабораторные и инструментальные данные	-	Повышение концентрации креатинина в крови ¹	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	-	Кровотечение после проведения манипуляций, травматическое кровотечение ¹¹	-	-

1. Приведена частота отклонений лабораторных показателей (повышение концентрации мочевой кислоты выше верхней границы нормы от исходного значения, которое было в пределах нормы или менее нижней границы нормы; повышение концентрации креатинина > 50 % от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.

2. Например, кровотечение из опухоли (рак) мочевого пузыря, из опухоли (рак) желудка, из опухоли (рак) толстой кишки.

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

4. Например, конъюнктивальное, ретинальное, внутриглазное кровоизлияние.

5. Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.

6. Например, кровотечение из десен, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка.

7. Например, экхимоз, кожная геморрагия, петехия.

8. Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

9. Например, гематурия, геморрагический цистит.

10. Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.

11. Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.

12. То есть спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

13. Отмечено при пострегистрационном применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

Случаи кровотечений в исследовании PLATO

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

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

	Тикагрелор 90 мг два раза в сутки	Клопидогрел N=9 186	Значение p [*]
--	---	------------------------	-------------------------

	N=9 235		
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

Определение 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-х или более единиц эритроцитарной массы; или летальное кровотечение; или внутричерепное кровоизлияние; или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л, или требующее трансфузии 2–3 единиц эритроцитарной 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.

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

Кровотечение, связанное с АКШ: в исследовании PLATO у 42 % пациентов из 1 584 (12 % из когорты), перенесших АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни кровотечения по определению PLATO без значимых различий в обеих группах лечения.

Летальное кровотечение, связанное с АКШ, отмечалось у 6 пациентов в каждой группе лечения (см. раздел 4.4.).

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами: группы тикагрелора и клопидогрела не отличались по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений, не связанных с АКШ по определению PLATO, но в группе тикагрелора отмечалась более высокая общая частота больших кровотечений по определению PLATO, больших кровотечений по определению TIMI, больших и малых кровотечений по определению TIMI. Аналогично, если удалить все случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечена более высокая частота кровотечений, чем в группе клопидогрела (см. таблицу 2).

Прекращение лечения вследствие кровотечения, не связанного с процедурами, было более частым в группе тикагрелора (2,9 %) по сравнению с группой клопидогрела (1,2 %, $p < 0,001$).

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

Данные о случаях кровотечений в исследовании THALES

Общие данные по кровотечениям в исследовании THALES представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота кровотечений в исследовании THALES (оценка по Каплану-Мейеру к 30 дню)¹

	Тикагрелор 90 мг два раза в сутки + АСК N=5 523			Монотерапия АСК N=5 493		
Конечные точки безопасности	Пациенты с событиями	КМ % ²	Отношение рисков (95 % ДИ)	Пациенты с событиями	КМ % ²	Значение p
Категории кровотечений по определению GUSTO						
Частота тяжелых кровотечений	28 (0,5 %)	0,5 %	3,99 (1,74, 9,14)	7 (0,1 %)	0,1 %	0,001

по определению GUSTO						
Частота тяжелых или умеренных кровотечений по определению GUSTO	36 (0,7 %)	0,6 %	3,27 (1,67, 6,43)	11 (0,2 %)	0,2 %	< 0,001

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

² Оценка по Каплану-Мейеру

Определение 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 3). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотечений по определению GUSTO не представляется возможным сделать вывод в отношении риска кровотечения в различных подгруппах. Прекращение терапии вследствие кровотечения было более частым при применении тикагрелора 90 мг с АСК, чем при монотерапии АСК (2,9 % и 0,6 % соответственно).

Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотечение: в группе тикагрелора 90 мг с АСК было отмечено 21 внутричерепное кровоизлияние (19 спонтанных, 1 травматическое, 1 связанное с процедурами) и 6 внутричерепных кровоизлияний (3 спонтанных, 2 травматических, 1 связанное с процедурами) в группе монотерапии АСК. Летальные кровотечения произошли у 11 пациентов (10 летальных внутричерепных кровоизлияний, 1 летальное желудочно-кишечное кровотечение) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и у 2 пациентов (2 летальных внутричерепных кровоизлияния) в группе монотерапии АСК.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор 90 мг два раза в сутки, и у 7,8 % пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2 % пациентов из группы тикагрелора и у 0,6 % пациентов из группы клопидогрела в

исследовании PLATO одышка была связана с терапией; несколько случаев были серьезными (0,14 % в группе тикагрелора и 0,02 % в группе клопидогрела) (см. раздел 4.4.). В большинстве случаев одышка была слабой или умеренной выраженности и часто разрешалась без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у большинства пациентов возникала в виде однократного эпизода.

По сравнению с терапией клопидогрелом, у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ на фоне терапии тикагрелором может быть более высокий риск возникновения одышки как несерьезной нежелательной реакции (3,29 % в группе тикагрелора и 0,53 % в группе клопидогрела) и как серьезной нежелательной реакции (0,38 % в группе тикагрелора и 0,00 % в группе клопидогрела). В абсолютном выражении этот риск был выше, чем в общей популяции исследования PLATO. Тикагрелор следует с осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ в анамнезе (см. раздел 4.4.).

Около 30 % эпизодов одышки разрешились в течение 7 дней. В исследовании PLATO были включены пациенты с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой. Эти пациенты, а также пациенты более пожилого возраста, чаще сообщали об одышке. В группе тикагрелора 0,9 % пациентов и 0,1 % пациентов в группе клопидогрела прекратили применение исследуемого препарата из-за развития одышки. Более высокая частота возникновения одышки на фоне применения тикагрелора не связана с появлением новых или ухудшением имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы или легких (см. раздел 4.4.). Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания.

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 плазме крови: 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. В исследовании PLATO частота развития подагрического артрита составила 0,2 % при применении тикагрелора против 0,1 % при применении клопидогрела.

Также при применении тикагрелора были отмечены:

- нежелательные реакции, связь которых с приемом препарата не может быть исключена с учетом механизма действия тикагрелора: тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитоз, коагулопатия, тромбоэмболия легочной артерии;
- нежелательные реакции, вероятно, представляющие собой проявления гиперчувствительности к препарату: крапивница, дерматит;
- нежелательные реакции, связь которых с приемом препарата не установлена: гемоконцентрация, повышение гематокрита, снижение гемоглобина, тревожность, беспокойство, бессонница, ишемический инсульт, тремор, афония, дисфония, тахикардия, артериальная гипертензия, боль в груди, нарушения ритма сердца (в том числе, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия), нарушение проводимости сердца, периферические отеки, кашель, астма, бронхоспазм, гастрит (в том числе, эрозивный), язва желудка, боль в эпигастрии, панкреатит, острая почечная недостаточность, артралгия, миалгия, астения, недомогание, увеличение концентрации билирубина в плазме крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21 92 86

Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт было дозолимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8.).

В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение для выявления этих нежелательных реакций и проводить мониторинг 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 Тигалант содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов прямого действия и предотвращает АДФ-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 летальный исход, инфаркт миокарда или инсульт.

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

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Тикагрелор ингибирует ENT-1 и продлевает период полувыведения (T_{1/2}) 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, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора. Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

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

Окончание действия

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

Данные о переходе с одного препарата на другой

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

Клиническая эффективность

Исследование PLATO (пациенты с ОКС)

В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, ИМ без подъема сегмента ST или ИМ с подъемом сегмента ST, и которые лечились консервативно либо посредством ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивали с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и ИМ.

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

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

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

Тикагрелор продемонстрировал статистически значимое СОР в отношении комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) у пациентов с ОКС, которым запланировано инвазивное вмешательство (СОР 16 %, САР 1,7 %, $p = 0,0025$). В поисковом анализе тикагрелор также продемонстрировал СОР по первичной конечной точке у пациентов с ОКС, которым назначалась консервативная терапия (СОР 15 %, САР 2,3 %, номинальное

значение $p = 0,0444$). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечалось снижение частоты подтвержденного тромбоза стентов (COP 32 %, CAP 0,6 %, номинальное $p = 0,0123$).

Тикагрелор вызывал статистически значимое COP на 16 % (CAP 2,1 %) по совокупному критерию смерть от всех причин, ИМ и инсульт.

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

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности

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

Исследование THALES (острый ишемический инсульт или ТИА)

Исследование THALES – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах международное многоцентровое управляемое событиями исследование III фазы с участием 11 016 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.

В исследование включали пациентов в возрасте 40 лет и старше с некардиоэмболическим острым ишемическим инсультом (оценка по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) ≤ 5) или ТИА высокого риска (оценка по шкале ABCD² ≥ 6 или ипсилатеральный атеросклеротический стеноз ≥ 50 % внутренней сонной артерии или интракраниальной артерии). Пациентов, которым был выполнен тромблизис или тромбэктомия в течение 24 часов до рандомизации, не включали в исследование.

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

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

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

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

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

против 132 (10,9 %) соответственно).

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

Дети

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1 260 мг.

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется со средним показателем времени достижения $C_{\max}$ ($t_{\max}$) примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней $t_{\max}$ примерно 2,5 часа. После приема натошак тикагрелора в дозе 90 мг $C_{\max}$ составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг×ч/мл.

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

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 (AUC и $C_{\max}$ тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80–125 %).

В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 часа и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде целых таблеток, 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 его активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (> 99 %).

Биотрансформация

Изофермент CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование его активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами изофермента 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 – печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора обнаруживалось порядка 84 % радиоактивности (в среднем, примерно 57,8 % радиоактивности выделяется через кишечник, 26,5 % почками). Выведение тикагрелора и активного метаболита почками составляет менее 1 % дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний $T_{1/2}$ тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 часов соответственно.

Особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (в возрасте от 75 лет и старше) отмечена более высокая экспозиция тикагрелора ($C_{\max}$ и AUC примерно на 25 % выше) и его активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел 4.2.).

Пол

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

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39 % выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора на 18 % ниже у пациентов, относивших себя к представителям негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. В исследованиях клинической фармакологии экспозиция ($C_{\max}$ и AUC) тикагрелора у японцев была примерно на 40 % (на 20 % после коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов, относивших себя к испанцам или латиноамериканцам, была схожей с таковой у европеоидов.

Почечная недостаточность

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

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и $C_{\max}$ тикагрелора в дозе 90 мг, полученного в день без диализа, были соответственно на 38 % и 51 % выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Схожее увеличение экспозиции отмечено при применении тикагрелора непосредственно перед диализом (на 49 % и 61 % соответственно), что свидетельствует о том, что тикагрелор не выводится с помощью диализа. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени (AUC на 13–14 % и $C_{\max}$ на 17–36 %). У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

$C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12 % и 23 % выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом значение ИАТ тикагрелора было аналогичным в обеих группах. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и его применение у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.2. и 4.3.). Фармакокинетические параметры тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не изучены (см. разделы 4.2. и 4.4.). У пациентов с умеренным или выраженным повышением одного или

нескольких лабораторных показателей функции печени концентрации тикагрелора в плазме в среднем были такими же или несколько выше по сравнению с пациентами без повышения лабораторных показателей. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Дети

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

В исследовании HESTIA 3 пациента 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 в дозе 15 мг, 30 мг и 45 мг, соответственно два раза в сутки. На основании популяционного фармакокинетического анализа средняя AUC варьировала от 1 095 нг*ч/мл до 1 458 нг*ч/мл, а средняя $C_{\max}$ составляла от 143 нг/мл до 206 нг/мл в равновесном состоянии. Тикагрелор не показан детям (см. разделы 4.2. и 5.1.).

5.3. Данные по клинической безопасности

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфата дигидрат

Гипромеллоза-2910 (6 мПа.с)
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Смесь для пленочного покрытия:

- Гипромеллоза-2910 (6 мПа.с)
- Титана диоксид (E171)
- Тальк
- Пропиленгликоль

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток в блистере из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида и фольги алюминиевой. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Телефон: +7 (727) 311 08 09

Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Телефон: +374 11 560011

Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Телефон: +996 (312) 66 22 50

Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002170)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Тигалант доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).