

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

Когавант, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На одной стороне нанесена гравировка «D4».

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

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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

Пациенты, принимающие препарат Когавант, должны ежедневно принимать низкую поддерживающую дозу АСК (75–150 мг), если отсутствуют специфические

противопоказания.

Инфаркт миокарда в анамнезе

Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется нагрузочная доза препарата Когавант, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки.

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

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

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

ИБС и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших ЧКВ

Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесшим ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Когавант, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1).

Пропуск приема препарата

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Когавант, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующая доза) в намеченное время.

Преждевременная отмена терапии

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

Перевод на терапию

При переводе пациентов на препарат Когавант первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводились, применение препарата Когавант у этих пациентов противопоказано (см. раздел 4.3). Информация о терапии пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность тикагрелора у детей младше 18 лет не установлены (см. разделы 4.3 и 5.1). Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Когавант можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Когавант 60 мг следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (СН8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное патологическое кровотечение.
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром).

- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечения

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

При наличии клинических показаний препарат Когавант необходимо применять с осторожностью в следующих ситуациях:

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушением функции печени средней степени тяжести, активным или недавно перенесенным желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы. Применение препарата Когавант противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутримозжечковым кровоизлиянием в анамнезе, нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3).
- Сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и (или) фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема препарата Когавант).

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

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

Хирургические вмешательства

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

В исследовании PLATO у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), при применении тикагрелора было больше кровотечений, чем при приеме

клопидогрела, при прекращении терапии за один день до хирургического вмешательства, но частота развития больших кровотечений после отмены терапии за 2 или более дней до хирургического вмешательства была сопоставимой с клопидогрелом (см. раздел 4.8). Если пациенту проводят плановую операцию и антитромботический эффект нежелателен, то терапию препаратом Когавант следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1).

Пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС, ранее перенесшие ишемический инсульт, могут принимать тикагрелор до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследования PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе) и THEMIS (ИБС и сахарный диабет 2 типа) не были включены пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому, учитывая отсутствие данных, следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года (у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести

Опыт применения тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность. Применение препарата Когавант противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Брадиаритмия

При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру отмечалось повышение частоты желудочковых пауз, в основном бессимптомных, на фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях III фазы по оценке безопасности и эффективности тикагрелора случаи брадиаритмии регистрировались с сопоставимой частотой для тикагрелора и препаратов сравнения (плацебо, клопидогрела и АСК).

Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; обморок, связанный с брадикардией) были исключены из исследований тикагрелора по изучению исходов. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у таких пациентов, рекомендуется с осторожностью назначать им тикагрелор (см. раздел 5.1).

Дополнительную осторожность необходимо соблюдать при одновременном применении препарата Когавант с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако клинически значимых нежелательных реакций при одновременном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию, не отмечалось (например, 96% пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы

«медленных» кальциевых каналов дилтиазем и верапамил и 4% = дигоксин) (см. раздел 4.5).

В ходе подысследования PLATO с проведением суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора у большего количества пациентов в острой фазе ОКС наблюдались желудочковые паузы ≥ 3 секунд, чем в группе клопидогрела. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторинга по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии и не по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались нежелательными клиническими последствиями (включая обмороки и установку электрокардиостимулятора).

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

Одышка

У пациентов, принимавших тикагрелор, отмечалась одышка. Одышка обычно бывает слабой или умеренной интенсивности, часто проходит без прекращения терапии. У пациентов с бронхиальной астмой/ хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) может быть повышен абсолютный риск одышки на фоне приема тикагрелора (см. раздел 4.8). У пациентов с бронхиальной астмой и (или) ХОБЛ в анамнезе тикагрелор следует применять с осторожностью. Механизм одышки на фоне приема тикагрелора не установлен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Когавант, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости прием препарата следует прекратить.

Центральное апноэ сна

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

Повышение концентрации креатинина

На фоне терапии препаратом Когавант может увеличиться концентрация креатинина. Механизм этого эффекта не установлен. Необходимо проводить оценку функции почек

в соответствии со стандартной клинической практикой. У пациентов с ОКС оценку функции почек рекомендуется также проводить через один месяц после начала терапии тикагрелором, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени и пациентов, получающих терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии препаратом Когавант может повыситься концентрация мочевой кислоты (см. раздел 4.8). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве меры предосторожности следует избегать применения тикагрелора у пациентов с мочекислотной нефропатией.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

ТТП на фоне применения тикагрелора отмечалась очень редко. ТТП является серьезным состоянием и требует незамедлительного лечения.

Влияние на результаты анализа 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.

До решения о возможной отмене тикагрелора следует оценить пользу и риск продолжения терапии, учитывая и протромботическое состояние вследствие ГИТ, и повышенный риск кровотечения на фоне сочетанного применения антикоагулянта и тикагрелора.

Другие

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

Сочетанное применение препарата Когавант с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром) противопоказано (см. раздел 4.3), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5).

Сочетанное применение препарата Когавант с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином и фенобарбиталом) не рекомендуется, так как при их одновременном приеме может снизиться экспозиция и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5).

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

При одновременном применении дигоксина и препарата Когавант рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений и, при наличии клинических показаний, ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).

Данные о сочетанном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина P и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином), которые могут повысить экспозицию тикагрелора, отсутствуют. Если нельзя избежать их одновременного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.5).

Досрочное прекращение терапии

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

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть фактически 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-гликопротеина (P-gr) и слабым ингибитором P-gr и может увеличивать экспозицию субстратов P-gr.

Влияние других лекарственных препаратов на тикагрелор

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Ингибиторы изофермента CYP3A4

- Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении кетоконазола с тикагрелором $C_{\max}$ и AUC тикагрелора увеличиваются 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 такое же действие, поэтому сочетанное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с тикагрелором противопоказано (см. раздел 4.3).
- Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема с тикагрелором $C_{\max}$ тикагрелора увеличивается на 69%, AUC в 2,7 раза, а $C_{\max}$ активного метаболита снижается на 38%, AUC не изменяется. Тикагрелор не влияет на концентрацию дилтиазема в плазме крови. Другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) будут оказывать схожее действие, и их также можно назначать одновременно с тикагрелором.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении рифампицина с тикагрелором $C_{\max}$ и AUC тикагрелора снижаются на 73% и 86% соответственно. $C_{\max}$ активного метаболита не изменяется, а AUC снижается на 46%. Ожидается, что другие индукторы изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) также будут снижать экспозицию тикагрелора. Одновременное применение тикагрелора с мощными индукторами изофермента CYP3A может снизить экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому следует избегать их сочетанного применения с препаратом Когавант.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и изофермента CYP3A)

При сочетанном применении циклоспорина (600 мг) с тикагрелором $C_{\max}$ и AUC тикагрелора увеличиваются в 2,3 и 2,8 раза соответственно. При этом отмечается увеличение AUC активного метаболита на 32% и снижение его $C_{\max}$ на 15% в присутствии циклоспорина.

Данные о совместном применении тикагрелора с другими мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином), которые могут повысить экспозицию тикагрелора, отсутствуют. Если нельзя избежать их одновременного применения, оно должно осуществляться с осторожностью.

Другие

По результатам исследований фармакологических взаимодействий одновременное применение тикагрелора с гепарином, эноксапаринем и АСК или десмопрессинем не

влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. При наличии клинических показаний к назначению лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз, они должны применяться с осторожностью в комбинации с тикагрелором.

При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в день) отмечалось увеличение экспозиции тикагрелора в 2 раза. Считается, что такое увеличение экспозиции тикагрелора не имеет клинического значения для большинства пациентов.

Отмечалось замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов P2Y₁₂, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов, получавших терапию морфином (снижение экспозиции тикагрелора приблизительно на 35%). Это взаимодействие может быть связано с замедлением 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, а быстрое ингибирование P2Y₁₂ считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

- Симвастатин: при сочетанном применении тикагрелора и симвастатина $C_{\max}$ и AUC симвастатина повышаются на 81% и 56% соответственно, а $C_{\max}$ и AUC симвастатиновой кислоты увеличиваются на 64% и 52% соответственно; в отдельных случаях эти показатели повышаются в 2–3 раза. Одновременное применение симвастатина в дозе выше 40 мг в сутки с тикагрелором может привести к развитию нежелательных реакций симвастатина, поэтому необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не влияет на концентрацию тикагрелора в плазме крови. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Одновременное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе выше 40 мг не рекомендуется.
- Аторвастатин: при сочетанном применении аторвастатина и тикагрелора $C_{\max}$ и AUC аторвастатиновой кислоты повышаются на 23% и 36% соответственно. Подобное увеличение значений AUC и $C_{\max}$ наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Такое повышение считается клинически не значимым.

- Нельзя исключить подобного влияния 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 эту группу препаратов.

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

Субстраты P-гр (включая дигоксин, циклоспорин)

При одновременном применении тикагрелора с дигоксином $C_{\max}$ и AUC дигоксина повышаются на 75% и 28% соответственно. При одновременном применении с тикагрелором среднее значение минимальной концентрации дигоксина увеличивается примерно на 30%, в отдельных случаях в два раза. $C_{\max}$ и AUC тикагрелора и его активного метаболита при применении дигоксина не изменяются. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и (или) лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, а при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови) при одновременном применении тикагрелора и P-гр-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин.

Тикагрелор не влияет на концентрацию циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-гр не изучалось.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

При сочетанном применении тикагрелора и толбутамида концентрации ни одного из этих препаратов в плазме крови не изменяются, что свидетельствует о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9 и вряд ли повлияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, таких как варфарин и толбутамид.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении тикагрелора с левоноргестрелом и этинилэстрадиолом экспозиция этинилэстрадиола увеличивается примерно на 20%, а фармакокинетика левоноргестрела не изменяется. Клинически значимого влияния на эффективность контрацепции при одновременном применении левоноргестрела и этинилэстрадиола с тикагрелором не ожидается.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

В связи с выявлением желудочковых пауз, в основном бессимптомных, и брадикардии следует соблюдать осторожность при одновременном применении тикагрелора с

лекарственными препаратами, которые могут вызвать брадикардию (см. раздел 4.4). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных реакций при одновременном применении тикагрелора с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96% пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4% – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор часто назначался в сочетании с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II в рамках длительного приема для лечения сопутствующих заболеваний, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.

Одновременное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияния на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) и количественный анализ фактора Ха, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия, требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетина, сертралина и циталопрама), рекомендуется соблюдать осторожность при их одновременном приеме с тикагрелором, поскольку возможно повышение риска развития кровотечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

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 новорожденного животного и его массы тела, замедление роста. Применение препарата Когавант во время беременности противопоказано.

Лактация

Фармакодинамические и токсикологические данные, полученные в исследованиях на животных, показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Риск для новорожденного/младенца исключить нельзя. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом Когавант необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

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

Исследования влияния тикагрелора на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Считается, что тикагрелор не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Во время терапии тикагрелором у пациентов отмечалось головокружение и спутанность сознания. В случае развития таких симптомов пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора оценивали в трех исследованиях III фазы (PLATO, PEGASUS и THEMIS) с участием более 58 000 пациентов, из которых более 32 000 принимали тикагрелор (см. раздел 5.1). Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в этих клинических исследованиях.

В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за развития нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4% по сравнению с 5,4%). В исследовании PEGASUS частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений была выше при приеме тикагрелора, чем при монотерапии АСК (16,1% в группе тикагрелора 60 мг в сочетании с АСК по сравнению с 8,5% в группе монотерапии АСК). В исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений составила 21,3% при приеме тикагрелора в комбинации с АСК и 13,0% при монотерапии АСК.

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечения и одышка (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного применения тикагрелора, перечислены по системно-органному классам и частоте развития в порядке убывания серьезности. Частота нежелательных реакций приведена в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте развития и системно-органному классам

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечение из опухоли ^a	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечения, связанные с заболеваниями крови ^b			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ^c
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек ^c	
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия ^d	Подагра/подагрический артрит		
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние ^m	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна – Стокса ^c
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз ^c	

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Ушное кровотечение	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия ^c , Атриовентрикулярная блокада ^c
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечения из органов дыхательной системы ^f		
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечное кровотечение ^g , диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожное или кожное кровотечение ^h , кожный зуд, кожная сыпь		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Мышечное кровотечение ⁱ	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей ^j		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечение из половых органов ^k	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови ^d		

Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после манипуляций, травматическое кровотечение ^l		
--	--	--	--	--

^a Например, кровотечение из опухоли мочевого пузыря, желудка, толстой кишки.

^b Например, повышенная склонность к образованию кровоподтеков, спонтанным гематомам, геморрагическому диатезу.

^c Выявлены в период пострегистрационного применения.

^d 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 более чем на 50% от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.

^e Например, кровоизлияние в конъюнктиву, в сетчатку, внутриглазное кровоизлияние.

^f Например, носовое кровотечение, кровохарканье.

^g Например, кровоточивость десен, кровотечение из прямой кишки, из язвы желудка.

^h Например, экхимоз, кровоизлияния в кожу, петехии.

ⁱ Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

^j Например, гематурия, геморрагический цистит.

^k Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.

^l Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

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

- *Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO:* летальное кровотечение, или любое внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или кровотечение с гиповолемическим шоком или тяжелой артериальной гипотензией, 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.

Только для исследования THEMIS. В случае кровотечения, связанного с АКШ: летальное кровотечение, или периоперационное внутричерепное кровоизлияние, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для остановки кровотечения, или трансфузия 5 или более единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 часов (трансфузия через систему Cell Saver не учитывается при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки более 2 л в течение 24 часов.

- *Большое иное кровотечение по определению PLATO:* кровотечение, вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением гемоглобина на 30–50 г/л или трансфузией 2–3 единиц эритроцитов.
- *Малое кровотечение по определению PLATO:* требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.
- *Большое кровотечение по определению TIMI:* летальное кровотечение, или любое внутричерепное кровоизлияние, или клинически явные признаки кровотечения, сопровождающегося снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более или, если данные о гемоглобине отсутствуют, снижением гематокрита на 15% или более.

Только для исследования THEMIS. В случае кровотечения, связанного с АКШ: летальное кровотечение, или периоперационное внутричерепное кровоизлияние, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для остановки кровотечения, или трансфузия 5 или более единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 часов (трансфузия через систему Cell Saver не учитывается при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки более 2 л в течение 24 часов.

- *Большое иное кровотечение по определению TIMI:* не летальное, не внутричерепное большое кровотечение по определению TIMI.
- *Малое кровотечение по определению TIMI:* клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л.

Только для исследования THEMIS. *Малое кровотечение по определению TIMI:* клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л или снижением гематокрита на 10 – < 15%, или, при

отсутствии видимой кровопотери, снижением концентрации гемоглобина на 40 г/л или более или снижением гематокрита на 12% или более.

- *Кровотечение, требующее медицинского вмешательства, по определению TIMI:* требует медицинского вмешательства, или приводит к госпитализации, или требует неотложного обследования.
- *Летальное кровотечение:* кровотечение, которое привело к смерти пациента в течение 7 дней.

Данные о случаях кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплану – Мейеру (%)
к 12 месяцу)

Тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте всех больших кровотечений по критериям PLATO (11,6% и 11,2% соответственно) и летальных / угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8% в обеих группах). Однако частота больших и малых кровотечений по критериям PLATO в совокупности в группе тикагрелора была выше (16,1%), чем в группе клопидогрела (14,6%, $p = 0,0084$). Зарегистрировано несколько случаев летальных кровотечений: у 20 (0,2%) пациентов в группе тикагрелора и 23 (0,3%) пациентов в группе клопидогрела.

Возраст, пол, масса тела, этническая принадлежность, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку, не влияли на частоту всех больших кровотечений и больших кровотечений, не связанных с вмешательством, 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), перенесших АКШ, развивались большие летальные / угрожающие жизни кровотечения без различий между терапевтическими группами. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, произошло у 6 пациентов в каждой терапевтической группе (см. раздел 4.4).

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с вмешательством: 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 в целом по критериям PLATO (4,5% по сравнению с 3,8%; $p = 0,0264$). Если удалить случаи кровотечений, связанных с вмешательством, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1%), чем в группе клопидогрела (2,3%; $p = 0,0058$). Отмена терапии вследствие кровотечений, не связанных с вмешательством, чаще происходила в группе тикагрелора (2,9%), чем в группе клопидогрела (1,2%, $p < 0,001$).

Внутричерепное кровоизлияние: В группе тикагрелора произошло больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с вмешательствами ($n = 27$ 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 значимых различий по общему числу летальных кровотечений не было. Процент внутричерепных кровоизлияний был низким в обеих терапевтических группах, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по Каплану – Мейеру (%) на 36 месяцах)

В исследовании PEGASUS большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки развивались чаще (2,3%), чем при монотерапии АСК (1,1%). Повышения риска летальных кровотечений не наблюдалось, и отмечалось только незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний (0,6%) по сравнению с монотерапией АСК (0,5%). Было зарегистрировано несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3%) в группе тикагрелора 60 мг и 12 (0,3%) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск развития больших кровотечений по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой больших иных кровотечений по определению TIMI за счет явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения тикагрелора в дозе 60 мг отмечалось повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI (3,4% при применении тикагрелора 60 мг по сравнению с 1,4% при монотерапии АСК), больших кровотечений по определению PLATO (3,5% по сравнению с 1,4%) и больших или малых кровотечений по определению PLATO (15,2% по сравнению с 6,2%). Прекращение лечения вследствие кровотечений чаще требовалось при применении тикагрелора в дозе 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.

Особенности больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений по определению TIMI и больших кровотечений по определению PLATO при применении тикагрелора в дозе 60 мг в нескольких заранее выделенных подгруппах (например, по возрасту, полу, массе тела, расовой принадлежности, географическому региону, сопутствующим заболеваниям, сопутствующей терапии и анамнезу) были сопоставимы.

Внутричерепное кровоизлияние: Спонтанные внутричерепные кровоизлияния регистрировались с сопоставимой частотой при применении тикагрелора в дозе 60 мг и монотерапии АСК (n = 13 кровоизлияний, 0,2% в обеих терапевтических группах). Частота внутричерепных кровоизлияний вследствие травмы и вмешательства при применении тикагрелора в дозе 60 мг (n = 15 кровоизлияний, 0,2%) была немного выше, чем при монотерапии АСК (n = 10 кровоизлияний, 0,1%). Было зарегистрировано 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора в дозе 60 мг и 5 – при монотерапии АСК. Частота внутричерепных кровоизлияний в обеих терапевтических группах была низкой, учитывая значимые сопутствующие заболевания и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

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

Сведения о кровотечениях 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 Каплану – Мейеру (пациенты с ЧКВ, исследование THEMIS)

	Тикагрелор два раза в сутки + АСК N = 5536		Монотерапия АСК N = 5564	
Конечные точки безопасности	КМ%	Отношение рисков (95% ДИ)	КМ%	р-значение
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, малое кровотечение или кровотечение, 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

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

Отмена терапии вследствие кровотечений у пациентов, перенесших ЧКВ, чаще требовалась в группе терапии тикагрелором в комбинации с АСК, чем при монотерапии АСК (4,7% и 1,3% соответственно). Наиболее частыми типами кровотечений, приводившими к отмене терапии тикагрелором, были носовое кровотечение и склонность к образованию кровоподтеков.

Одышка

В исследовании PLATO одышка как нежелательное явление была зарегистрирована 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. Большинство случаев одышки были слабой или умеренной интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87% пациентов представляла собой однократный эпизод. Одышка расценивалась как серьезное нежелательное явление у 0,7% пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4% пациентов, принимавших клопидогрел. Одышка чаще отмечалась у пациентов пожилого возраста и у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой, а также с исходной одышкой. По данным исследования PLATO, более высокая частота одышки на фоне применения тикагрелора не связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких. Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания (см. раздел 4.4).

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2% пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 60 мг два раза в сутки, и у 5,5% пациентов на фоне монотерапии АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство случаев одышки были слабой или умеренной интенсивности (см. раздел 4.4).

В исследовании THEMIS среди пациентов, перенесших ЧКВ, одышка отмечалась у 22,0% пациентов, принимавших тикагрелор два раза в сутки в комбинации с АСК, и у 7,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. Большинство случаев одышки были слабой или умеренной интенсивности (см. раздел 4.4).

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты

В исследовании PLATO концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови повышалась выше верхней границы нормы у 22% пациентов, получавших тикагрелор, и у 13%

пациентов, принимавших клопидогрел. В исследовании PEGASUS эти цифры составили 9,1%, 8,8% и 5,5% в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно. Средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови повысилась примерно на 15% при применении тикагрелора и примерно на 7,5% при применении клопидогрела, а после прекращения терапии снизилась примерно на 7% в группе тикагрелора и не изменилась в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS отмечалось обратимое повышение средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови 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 и 0,1% при применении клопидогрела. В исследовании PEGASUS частота развития подагры / подагрического артрита составила 1,6%, 1,5% и 1,1% в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие
здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 312 21-92-88

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное действие на желудочно-кишечный тракт было дозозимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могут наблюдаться при передозировке, являются одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8). В случае передозировки следует осуществлять наблюдение с возможным мониторингом ЭКГ для выявления этих потенциальных нежелательных реакций.

Лечение

В настоящее время антидот для устранения действия тикагрелора неизвестен, тикагрелор не выводится при гемодиализе (см. раздел 5.2). При передозировке следует проводить симптоматическую терапию в соответствии с местными стандартами. В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является

ожидаемым фармакологическим действием при передозировке 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 Когавант содержит тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов прямого действия для приема внутрь и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y₁₂-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с P2Y₁₂ рецепторами тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную передачу сигналов. Так как тромбоциты участвуют в иницировании и (или) развитии тромботических осложнений атеросклероза, было показано, что ингибирование функции тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

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

Аденозин образуется локально в участках гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Поскольку расщепление аденозина в сущности ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полувыведения аденозина и, тем самым, увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не оказывает клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и развитие одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора.

Установлено, что у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС тикагрелор усиливает следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую по увеличению

коронарного кровотока у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенной локальной концентрации аденозина с клиническими исходами (например, показателями заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

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

Конец действия

При планировании АКШ риск кровотечений возрастает, если прием тикагрелора прекращают менее чем за 96 часов до вмешательства.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с терапии клопидогрелом в дозе 75 мг один раз в сутки на тикагрелор в дозе 90 мг два раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел 4.2).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследовании PLATO участвовало 18 624 пациента, у которых в предыдущие 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которым проводилась консервативная терапия, ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки, в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда.

Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21 162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в дозе

90 мг два раза в сутки или 60 мг два 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 как минимум с одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст 65 лет и старше, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй инфаркт миокарда в анамнезе, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная недостаточность нетерминальной стадии.

Тикагрелор в дозах 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), а эффект терапии сохранялся в течение всего периода исследования, что привело к снижению относительного риска (СОР) на 16% и снижению абсолютного риска (САР) на 1,27% при применении тикагрелора в дозе 60 мг, СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора в дозе 90 мг.

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

Тикагрелор в дозе 60 мг два раза в сутки значительно снижал частоту первичной комбинированной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, при этом снижалась частота каждого ее компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти на 17%, СОР инфаркта миокарда на 16% и СОР инсульта на 25%.

Тикагрелор в дозе 60 мг в комбинации с АСК снижал сердечно-сосудистую и общую смертность, хотя статистическая значимость не была достигнута.

Эффективность тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки была установлена в различных подгруппах пациентов, в том числе выделенных по массе тела, полу, анамнезу, региону. Эффективность не зависит от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы 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 19 220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в

комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, которую трактовали как наличие ЧКВ в анамнезе (58% исследуемой популяции), или наличие АКШ в анамнезе (29%), или, при отсутствии коронарной реваскуляризации в анамнезе, наличие ангиографически подтвержденного стеноза просвета не менее одной коронарной артерии на 50% или более (20%), и с сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе не включали в исследование.

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

У пациентов исследования THEMIS, перенесших ЧКВ ($n = 11\,154$), терапия тикагрелором в комбинации с АСК предотвращала атеротромботические осложнения (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с монотерапией АСК: 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 соотношением «польза – риск», чем в общей популяции исследования THEMIS. При терапии тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было зарегистрировано меньше событий каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть: 174 (3,1%) по сравнению с 183 (3,3%), ОР 0,96 (95% ДИ 0,78–1,18); инфаркт миокарда: 171 (3,1%) по сравнению с 216 (3,9%), ОР 0,80 (95% ДИ 0,65–0,97); инсульт: 96 (1,7%) по сравнению с 131 (2,3%), ОР 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96)).

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

Дети

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Тикагрелор быстро всасывается с медианой $t_{\max}$ примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро с медианой $t_{\max}$ примерно 2,5 часа. После приема тикагрелора в дозе 90 мг натощак $C_{\max}$ составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг·ч/мл. Соотношение $C_{\max}$ и AUC метаболита к тикагрелору составляет 0,28 и 0,42 соответственно.

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

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде целых таблеток (AUC и $C_{\max}$ тикагрелора и его 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 целых таблеток, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) кривые концентраций были практически одинаковыми.

Распределение

Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и его активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (> 99,0%).

Биотрансформация

Основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование его активного метаболита, является CYP3A4, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и его активный метаболит являются слабыми ингибиторами P-gp.

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с P2Y₁₂ рецепторами АДФ

тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30–40% от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем выделяется примерно 84% радиоактивности (57,8% с калом, 26,5% с мочой). Выведение тикагрелора и его активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. Активный метаболит выводится главным образом с желчью. Средний период полувыведения тикагрелора и его активного метаболита составляет 7 и 8,5 часов соответственно.

Линейность (нелинейность)

Тикагрелор характеризуется линейной фармакокинетикой, и экспозиция тикагрелора и его активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (в возрасте 75 лет и старше) с ОКС отмечалась более высокая экспозиция тикагрелора ($C_{\max}$ и AUC примерно на 25% выше) и его активного метаболита, чем у пациентов более молодого возраста. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел 4.2).

Дети

Тикагрелор не показан детям (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.1).

Пол

У женщин отмечается более высокая экспозиция тикагрелора и его активного метаболита, чем у мужчин. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Нарушение функции почек

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

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ, AUC и $C_{\max}$ тикагрелора 90 мг, принятого в день без диализа, были соответственно на 38% и 51% выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Аналогичное увеличение экспозиции наблюдалось при применении тикагрелора непосредственно перед проведением диализа, что указывает на то, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У

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

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени $C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше, чем у здоровых добровольцев, однако влияние тикагрелора на ИАТ в обеих группах было сопоставимым. Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести не требуется. Исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводились, а информация о фармакокинетике у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести отсутствует (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора у пациентов негроидной расы на 18% ниже, чем у пациентов европеоидной расы, а в исследованиях клинической фармакологии экспозиция ($C_{\max}$ и AUC) тикагрелора у японцев была примерно на 40% (20% после коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов-испанцев или латиноамериканцев была сопоставимой с таковой у пациентов европеоидной расы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол;

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102);

повидон K25;

кроскармеллоза натрия;

магния стеарат.

Пленочная оболочка:

гипромеллоза 6 мПа·с;

титана диоксид (E171);

макрогол 400;

краситель железа оксид красный (E172);

краситель железа оксид черный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в бесцветный календарный блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (с символами солнца и луны); по 4 блистера (56 таблеток), по 8 блистеров (112 таблеток) или по 12 блистеров (168 таблеток) с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Закарян, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-23 (претензии по качеству)

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А,

бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004848)-(РГ-RU) от 13.03.2024

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Российская Федерация: 13.03.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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