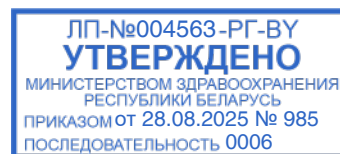


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тикагрелор-АМ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг или 90 мг тикагрелора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дозировка 60 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Дозировка 90 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета

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

Препарат Тикагрелор-АМ показан к применению у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Препарат Тикагрелор-АМ, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов:

- с острым коронарным синдромом (ОКС);
- инфарктом миокарда (ИМ) и высоким риском возникновения атеротромботических событий (см. разделы 4.2 и 5.1).

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

Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор-АМ, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания.

Острый коронарный синдром (ОКС)

Применение препарата Тикагрелор-АМ следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Рекомендуются проводить терапию препаратом Тикагрелор-АМ 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 чрескожное коронарное вмешательство (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.).

Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе

Препарат Тикагрелор-АМ в дозе 60 мг дважды в сутки является рекомендованной дозой в случае возникновения необходимости в длительном лечении пациентов с ИМ в анамнезе в течение не менее одного года, а также пациентов, которые находятся в группе риска возникновения атеротромботических событий (см. раздел 5.1). Лечение может быть начато без перерыва в качестве продолжения терапии после лечения препаратом Тикагрелор-АМ в дозе 90 мг в течение 12 месяцев или лечения другим ингибитором рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) у пациентов с ОКС, подверженных риску развития атеротромботических событий. Лечение также может быть начато в течение 2 лет после ИМ или в течение одного года после окончания предыдущего лечения ингибитором рецепторов АДФ. Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности тикагрелора после 3 лет длительного лечения. При переводе пациентов на препарат Тикагрелор-АМ первую дозу следует назначить в течение 24 часов после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Пропуск приема дозы

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, поэтому использование препарата Тикагрелор-АМ у этих пациентов противопоказано (см. раздел 4.3). Имеется лишь ограниченная информация о применении тикагрелора у пациентов с умеренным нарушением функции печени. Коррекция дозы не требуется, однако применение тикагрелора должно осуществляться с осторожностью (см. разделы 4.4 и 5.2). Пациентам с легкой степенью нарушения функции печени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

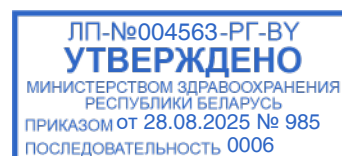
Безопасность и эффективность препарата Тикагрелор-АМ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Применение тикагрелора у детей с серповидно-клеточной анемией нецелесообразно (см. разделы 5.1 и 5.2).

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Тикагрелор-АМ можно принимать независимо от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку (или таблетки) следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Стакан следует промыть 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 (см. раздел 4.8);
- нарушение функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2);
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром), так как совместное применение может привести к значительному увеличению воздействия тикагрелора (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечения

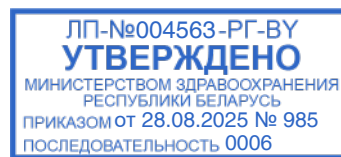
При назначении препарата Тикагрелор-АМ следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических событий и риска у пациентов с повышенным риском развития кровотечений (см. разделы 4.8 и 5.1). При наличии клинических показаний препарат Тикагрелор-АМ должен использоваться с осторожностью в следующих группах пациентов:

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением). Применение препарата тикагрелор противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).
- Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты, 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 АСК и тикагрелором и продолжении приема тикагрелора в качестве антитромбоцитарной монотерапии в течение 9 и 12 месяцев соответственно, было продемонстрировано снижение риска кровотечений при отсутствии увеличения риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений (MACE) по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией. Решение об отмене АСК через 3 месяца терапии и продолжении приема тикагрелора в качестве антитромбоцитарной монотерапии в течение 9 месяцев следует принимать на основании клинической оценки с учетом риска кровотечений и риска тромботических осложнений (см. раздел 4.2.).

В исследовании с участием здоровых субъектов 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 препаратом Тикагрелор-АМ.

Хирургические операции

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

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

Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС с предшествующим ишемическим инсультом могут получать лечение препаратом Тикагрелор-АМ не более 12 месяцев (исследование PLATO).

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с риском развития брадикардии

При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без кардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада сердца 2-ой или 3-ей степени или обморок, связанный с брадикардией) были исключены из основного исследования с оценкой безопасности и эффективности тикагрелора. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения тикагрелора у этих пациентов, рекомендуется с осторожностью назначать им препарат Тикагрелор-АМ (см. раздел 5.1).

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

В ходе подисследования с применением суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе ОКС имели желудочковые паузы ≥ 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторингирования 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 последующими нежелательными

клиническими последствиями (обмороки и установка электрокардиостимулятора) (см. раздел 5.1).

В пострегистрационный период у пациентов, принимающих тикагрелор, сообщалось о развитии брадиаритмии и АВ-блокады (см. раздел 4.8). В основном это касалось пациентов с ОКС, у которых потенциальными искажающими факторами являются наличие ишемии сердца и сопутствующий прием препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений или влияющих на сердечную проводимость. До начала корректирующей терапии следует оценить возможность влияния клинического состояния пациента и принимаемых им лекарственных препаратов на развитие указанных явлений.

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/хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) могут иметь повышенный абсолютный риск одышки на фоне приема препарата Тикагрелор-АМ. У пациентов с бронхиальной астмой / ХОБЛ препарат Тикагрелор-АМ должен применяться с осторожностью. Механизм развития одышки при приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Тикагрелор-АМ, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости, прием препарата следует прекратить (см. раздел 4.8).

Синдром центрального апноэ сна

В пострегистрационный период у пациентов, принимающих тикагрелор, сообщалось о развитии центрального апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса. При подозрении на центральное апноэ сна следует рассмотреть вопрос о проведении дополнительной клинической оценки.

Повышение концентрации креатинина

На фоне терапии тикагрелором концентрация креатинина может увеличиться. Механизм этого эффекта неизвестен. Оценку почечной функции необходимо производить через месяц от начала приема препарата, а в последующем в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью и получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии тикагрелором концентрация мочевой кислоты может повышаться (см. раздел 4.8). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения препарата Тикагрелор-АМ у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

О случаях тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) сообщается очень редко при применении тикагрелора. ТТП характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, связанной с неврологическими признаками, почечной дисфункцией или лихорадкой. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

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 препарата Тикагрелор-АМ 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.

Другие

На основании наблюдаемой в исследовании PLATO связи между поддерживающей дозой АСК и эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, совместное применение высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) и препарата Тикагрелор-АМ не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Прекращение терапии

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

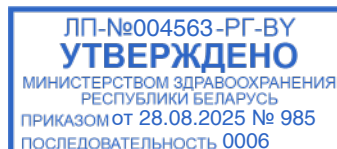
Тикагрелор является, прежде всего, субстратом CYP3A4 и слабым ингибитором CYP3A4. Тикагрелор также является субстратом Р-гликопротеина (Р-gr) и слабым ингибитором Р-gr и может увеличить воздействие субстратов Р-gr.

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Тикагрелор-АМ

Ингибиторы CYP3A4

- Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита понижается на 89 % и 56 % соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (klarитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с препаратом Тикагрелор-АМ противопоказано (см. раздел 4.3).
- Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69 %, а AUC в 2,7 раз, и снижает C_{max} активного метаболита на 38 %, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) можно назначать одновременно с препаратом Тикагрелор-АМ.
- При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в сутки) было отмечено 2-кратное увеличение экспозиции тикагрелора. Ожидается, что такое увеличение экспозиции тикагрелора не имеет клинического значения для большинства пациентов.

Индукторы CYP3A4



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 CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию тикагрелора. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A4)

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

Нет данных об одновременном использовании тикагрелора с другими действующими веществами, также являющимися мощными ингибиторами Р-гликопротеина и умеренными ингибиторами CYP3A (например, верапамилом, хинидином), которые также могут увеличить экспозицию тикагрелора. Если этого сочетания нельзя избежать, их одновременное использование следует осуществлять с осторожностью.

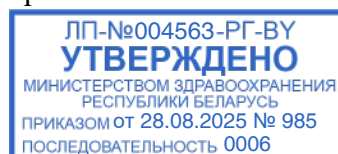
Другие

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

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

Влияние препарата Тикагрелор-АМ 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/сутки с тикагрелором может приводить к развитию нежелательных реакций симвастатина, необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор-АМ с симвастатином и ловастатином в дозе свыше 40 мг.
- Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает $C_{\max}$ и AUC метаболитов аторвастатиновой кислоты на 23 % и 36 % соответственно. Подобное увеличение значений $C_{\max}$ и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически не значимыми.
- Сходные эффекты на другие статины, метаболизируемые CYP3A4, не могут быть исключены. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали

различные статины; при этом у 93 % пациентов отсутствовали какие-либо осложнения относительно безопасности.

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

Субстрат P-_{gr} (включая дигоксин и циклоспорин)

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышает $C_{\max}$ и AUC дигоксина на 75 % и 28 % соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение самой низкой 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 тикагрелора и P-_{gr}-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина.

Не отмечено влияния тикагрелора на концентрацию циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-_{gr} не изучалось.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

Сопутствующее применение тикагрелора и толбутамида не меняло плазменные концентрации ни одного из этих препаратов, что говорит о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9, и, маловероятно, что он влияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, подобных варфарину и толбутамиду.

Розувастатин (субстрат белка резистентности рака молочной железы (BCRP))

При совместном приеме тикагрелора и розувастатина было отмечено повышение концентрации розувастатина за счет снижения его выведения почками, при котором возможно увеличение риска миопатии. В некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению активности креатинфосфокиназы и рабдомиолизу. Следует оценить соотношение пользы профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений при приеме розувастатина и рисков, связанных с повышенной концентрацией розувастатина в плазме крови.

Оральные контрацептивы

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

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

Из-за наблюдений главным образом асимптоматических эпизодов асистолии желудочков и брадикардии, следует соблюдать осторожность при совместном применении тикагрелора с лекарственными препаратами, которые вызывают брадикардию (см. раздел 4.4). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33 % – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4 % – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор преимущественно назначался совместно с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина в рамках длительного приема, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии (см. раздел 5.1). По результатам этих исследований не выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

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

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с препаратом Тикагрелор-АМ.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Данные о применении тикагрелора у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность тикагрелора (см. раздел 5.3). Препарат Тикагрелор-АМ 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. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии тикагрелором с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

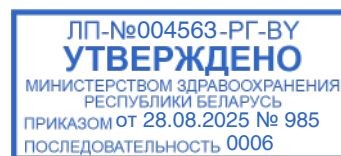
Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных (см. раздел 5.3).

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

Не проводилось исследований влияния тикагрелора на способность к управлению транспортными средствами и работе механизмами. Тикагрелор не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортными средствами и 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 двух крупных исследованиях по изучению исходов (PLATO и PEGASUS), в которых приняли участие более 39 000 пациентов (см. раздел 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 PEGASUS у пациентов, получавших тикагрелор, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (16,1 % в группе тикагрелора 60 мг в комбинации с АСК и 8,5 % в группе монотерапии АСК). Самыми частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечение и одышка (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные в этих исследованиях (таблица 1).

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при пострегистрационном применении тикагрелора, распределены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1\,000$, но $<1/100$), редко ($>1/10\,000$, но $<1/1\,000$), очень редко ($<1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте и классу системно-органной классификации (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 ¹²
Нарушения со стороны иммунной системы			
		Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек ¹²	
Нарушения метаболизма и питания			
Гиперурикемия ¹	Подагра / подагрический артрит		
Психические нарушения			
		Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы			
	Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние ¹³	
Нарушения со стороны органа зрения			
		Кровоизлияние в глаз ⁴	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			
	Вертиго	Кровоизлияние	

ЛП-№004563-РГ-ВУ
УТВЕРЖДЕНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ПРИКАЗОМ от 28.08.2025 № 985
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006

		в ухО	
Нарушения со стороны сердца			
			Брадиаритмия, АВ-блокада ¹²
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		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
		Кровоизлияние в мышцы ⁸	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
	Кровотечение из мочевыводящих путей ⁹		
Нарушения со 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, травматические кровотечения 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 реакциях.
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. Отмечено при пострегистрационном применении.
13. Спонтанное, связанное с процедурой или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

Данные о кровотечениях, полученные в исследовании PLATO

Общие результаты по частоте кровотечений в исследовании PLATO представлены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ общих кровотечений, оценка Каплана-Мейера к 12 месяцу (PLATO)

	Тикагрелор 90 мг Два раза в сутки N=9235	Клопидогрел N=9186	p-значение*
Общее число больших кровотечений по критериям PLATO	11,6	11,2	0,4336
Большие летальные/ угрожающие жизни кровотечения по критериям PLATO	5,8	5,8	0,6988
Большие кровотечения PLATO, не связанные с АКШ	4,5	3,8	0,0264
Большие кровотечения PLATO, не связанные с процедурами	3,1	2,3	0,0058
Общее число больших и малых кровотечений по определению PLATO	16,1	14,6	0,0084
Большие и малые кровотечения по определению PLATO, не связанные с процедурами	5,9	4,3	<0,0001
Большие кровотечения по определению TIMI	7,9	7,7	0,5669
Большие и малые кровотечения по определению TIMI	11,4	10,9	0,3272

Определения категории кровотечений:

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более, чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитов, или летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотония, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л, или требующее трансфузии 2-3 единиц цельной крови или эритроцитов.

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

Большое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение, связанное со снижением

концентрации гемоглобина на 50 г/л и более или внутричерепное кровоизлияние.

Малое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л.

* р-значение рассчитано на основе модели пропорциональных рисков Кокса с группой терапии в качестве единственной объясняющей переменной.

Тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом по критериям PLATO, летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO, больших кровотечений по определению TIMI, малых кровотечений по определению TIMI (таблица 2). Однако частота совокупности больших и малых кровотечений по критериям PLATO была выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. Отмечено несколько случаев летального кровотечения: 20 (0,2 % пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3 % пациентов) в группе клопидогрела (см. раздел 4.4).

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

Кровотечение, связанное с АКШ:

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

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами:

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

Внутричерепное кровоизлияние:

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

Данные по частоте кровотечений в исследовании PEGASUS

Данные по частоте кровотечений в исследовании PEGASUS представлены в таблице 3.

Таблица 3. Анализ общих кровотечений, оценка Каплана-Мейера (КМ) к 36 месяцу (PEGASUS)

	Тикагрелор 60 мг два раза в сутки + АСК N=6958		Монотерапия АСК N=6996	<i>p</i> -значение
Конечные точки безопасности	КМ%	Отношение рисков (95 % ДИ)	КМ%	
Категории кровотечений по определению TIMI				

Большие	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	1,1000
Летальные	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ВЧК	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Иные большие	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Большие или малые	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Большие или малые, требующие медицинского вмешательства	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Категории кровотечений, определенные PLATO				
Большие	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Летальные/угрожающие жизни	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Иные большие	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Большие или малые	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Определения категории кровотечений:

Большое кровотечение по определению TIMI: летальное или любое внутричерепное кровоизлияние, или клинически явные признаки кровотечения, связанного со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или, если данные о концентрации гемоглобина отсутствуют, то снижение гематокрита на $\geq 15\%$.

Летальное: приводит к смерти пациента в течение 7 суток.

ВЧК: внутричерепное кровоизлияние.

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 уровня гемоглобина на 30-50 г/л.

Кровотечение, требующее медицинского вмешательства, по определению TIMI: требует медицинского вмешательства или приводит к госпитализации, или неотложному обследованию.

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: летальное или любое внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотония, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более, чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитов.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: вызывающее существенную недееспособность пациента или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л, или требующее трансфузии 2-3 единиц цельной крови или эритроцитов.

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

В исследовании PEGASUS большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг два раза в сутки возникали чаще, чем при монотерапии АСК. Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений; отмечено лишь незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний по сравнению с монотерапией АСК. Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3 %) в группе тикагрелора 60 мг и 12 (0,3 %) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск больших кровотечений по

определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг был обусловлен главным образом более высокой частотой других кровотечений по определению TIMI за счет явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения тикагрелора 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI, больших кровотечений по определению PLATO и больших или малых кровотечений по определению PLATO (см. таблицу 3). Прекращение терапии вследствие кровотечений было более частым при приеме тикагрелора 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2 % и 1,5 %, соответственно). Большинство этих кровотечений были менее тяжелыми (классифицировали как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы.

Профиль больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений по определению TIMI и большого кровотечения по определению PLATO у тикагрелора 60 мг был сопоставим в нескольких заранее определенных подгруппах (например, в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы, географического региона, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и истории болезни).

Внутричерепное кровоизлияние:

Спонтанное внутричерепное кровоизлияние отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора 60 мг и монотерапии АСК (по 13 случаев, 0,2 % в каждой группе лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы или процедуры была немного выше в группе тикагрелора 60 мг (15 случаев, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1 %). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний при монотерапии АСК. Частота внутричерепного кровоизлияния была низкой в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8 % пациентов, получавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8 % пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2 % пациентов из группы тикагрелора и у 0,6 % пациентов, принимавших клопидогрел, одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми или умеренными по своей интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Одышка в виде серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,14 % пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,02 % пациентов, принимавших клопидогрел (см. раздел 4.4). Обычно одышка развивалась в начале терапии и у большинства пациентов возникала в виде однократного эпизода.

По сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел, пациенты с астмой / ХОБЛ, получавшие тикагрелор, могут иметь повышенный риск возникновения несерьезной одышки (3,29 % в группе тикагрелора и 0,53 % в группе клопидогрела) и серьезной одышки (0,38 % в группе тикагрелора и 0,00 % в группе клопидогрела). В абсолютном выражении этот риск был выше, чем в общей популяции PLATO. Тикагрелор следует применять с осторожностью у пациентов с астмой и/или ХОБЛ в анамнезе (см. раздел 4.4).

Около 30 % эпизодов одышки разрешаются в течение 7 дней. В исследование PLATO были включены пациенты с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или астмой; эти пациенты и пожилые люди чаще сообщали об одышке.

Что касается тикагрелора, 0,9 % пациентов прекратили прием исследуемого препарата из-за одышки по сравнению с 0,1 %, принимавшими клопидогрел. Более высокая частота одышки при приеме тикагрелора не связана с новым или ухудшающимся заболеванием сердца или легких (см. раздел 4.4). Тикагрелор не влияет на тесты легочной функции.

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2 % пациентов, получавших тикагрелор 60 мг два раза в сутки, и у 5,5 % пациентов, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, в большинстве случаев одышка была от слабой до умеренной степени выраженности (см. раздел 4.4). Об одышке, как правило, сообщали пожилые пациенты и пациенты, страдавшие одышкой, ХОБЛ или астмой до начала терапии.

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты: в исследовании PLATO концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась выше верхней границы нормы у 22 % пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13 % пациентов, получавших клопидогрел. Соответствующее количество в исследовании PEGASUS составило 9,1 %, 8,8 % и 5,5 % в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно. Средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась примерно на 15 % при применении тикагрелора по сравнению с примерно 7,5 % при применении клопидогрела, и после прекращения терапии снизилась примерно до 7 % в группе тикагрелора, без снижения в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS было отмечено обратимое повышение средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке на 6,3 % и 5,6 % при применении тикагрелора 90 мг и 60 мг соответственно, по сравнению со снижением на 1,5 % в группе плацебо. В исследовании PLATO частота развития подагрического артрита составила 0,2 % при применении тикагрелора против 0,1 % при применении клопидогрела. Частота развития подагры / подагрического артрита в исследовании PEGASUS составила 1,6 %, 1,5 % и 1,1 % в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

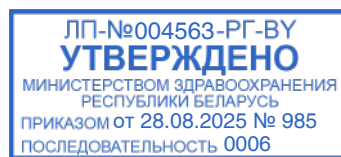
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел./факс: +375 17 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by



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

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет данных нежелательных явлений и проводить мониторинг ЭКГ.

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 предполагаемым фармакологическим действием передозировки тикагрелором. Переливание тромбоцитарной массы вряд ли принесет клиническую пользу пациентам с кровотечением (см. раздел 4.4). При развитии кровотечения необходимо проводить другие поддерживающие мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24

Механизм действия

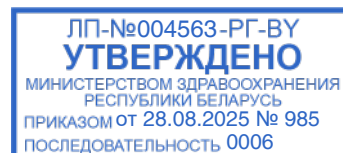
Препарат Тикагрелор-АМ содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y₁₂-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ – индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в иницировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, было показано, что ингибирование функции тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как летальный исход, инфаркт миокарда или инсульт.

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

Было показано, что у здоровых субъектов и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых субъектов; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной человеческой крови) 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 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.

Конец действия

При планировании аортокоронарного шунтирования (АКШ) риск кровотечений возрастает, если прием тикагрелора прекращают менее, чем за 96 часов до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела 75 мг на тикагрелор 90 мг 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

Клинические доказательства эффективности и безопасности тикагрелора получены в ходе двух клинических исследований фазы III:

- Исследование PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes – Ингибирование тромбоцитов и исходы у пациентов], сравнение тикагрелора с клопидогрелом; тикагрелора и клопидогрела в комбинации с АСК, и другой стандартной терапией.
- Исследование PEGASUS [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients – Профилактика вторичных тромботических событий у пациентов с высоким риском острого коронарного синдрома с помощью тикагрелора], сравнение тикагрелора в сочетании с АСК и с монотерапией АСК.

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследовании PLATO участвовало 18 624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, и которые лечились консервативно, либо посредством ЧКВ или АКШ.

Клиническая эффективность

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 сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Пациенты получали ударную дозу клопидогрела 300 мг (при ЧКВ допустимо 600 мг) или 180 мг тикагрелора.

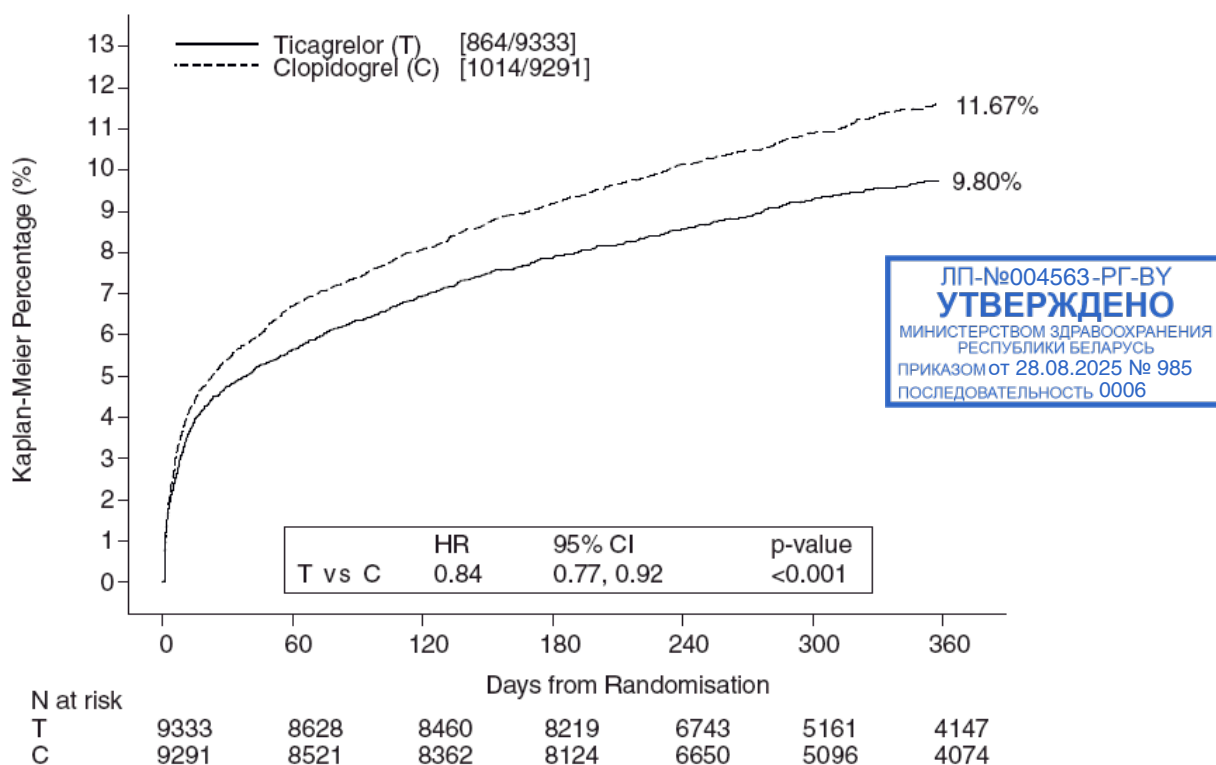
Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30 день снижение абсолютного риска (САР) на 0,6 % и снижение относительного риска (СОР) на 12 %), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1,9 % и СОР на 16 % в течение года. Это свидетельствует о целесообразности лечения пациентов тикагрелором в дозе 90 мг два раза в сутки в течение 12 месяцев (см. раздел 4.2). Лечение 54 пациентов с ОКС с помощью тикагрелора вместо клопидогрела предотвращает 1 атеротромботическое событие; лечение 91 пациента с помощью тикагрелора вместо клопидогрела предотвращает 1 смертельный исход от сердечно-сосудистых заболеваний (см. рисунок 1 и таблицу 4).

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

Несущественное терапевтическое взаимодействие наблюдалось в географическом регионе, где отношение рисков (ОР) для первичной комбинированной конечной точки благоприятствует тикагрелору в сравнении с остальными регионами в мире, но благоприятствует клопидогрелу в Северной Америке, которая составляет приблизительно 10 % от общей изученной популяции (р-значение = 0,045). Данные исследования предполагают возможную связь с дозой АСК, так как при увеличении дозы АСК наблюдалось снижение эффективности тикагрелора. В комбинации с тикагрелором постоянная суточная доза АСК должна составлять 75-150 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

На рисунке 1 показана оценка риска возникновения первичной комбинированной конечной точки любого события.

Рисунок 1. Анализ риска первичной комбинированной клинической конечной точки смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта (PLATO)



Тикагрелор снижал частоту возникновения первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом в популяциях UA/NSTEMI и STEMI (таблица 4). Таким образом, препарат Тикагрелор в дозе 90 мг два раза в сутки в комбинации с низкими дозами АСК может использоваться у пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [NSTEMI] или инфаркт миокарда с подъемом ST [STEMI]), включая пациентов, которым оказывали медицинскую помощь, и пациентов, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или шунтирование коронарной артерии (АКШ).

Таблица 4. Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности (PLATO) (последовательность 0006)

	Тикагрелор 90 мг два раза в сутки (% пациентов с событием) N=9333	Клопидогрел 75 мг один раз в сутки (% пациентов с событием) N=9291	САР^а (%/лет)	СОР^а (%) (95 % ДИ)	p-значение
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ (кроме «немомого» ИМ) или инсульта	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Инвазивное вмешательство	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Медицинское вмешательство	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Сердечно-сосудистая смерть	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
ИМ (за исключением «немомого» ИМ) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Инсульт	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Смертность от всех причин, ИМ (кроме «немомого» ИМ) или инсульта	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, всех ИМ, инсульта, ТРИ, РИ, ПИА или другие АТЕ ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Смертность от всех причин	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Подтвержденный тромбоз стента	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a САР = снижение абсолютного риска; СОР = снижение относительного риска = (1 коэффициент риска) × 100 %. Отрицательный СОР указывает на увеличение относительного риска.

^b За исключением «немомого» ИМ.

^c ТРИ = тяжелая рецидивирующая ишемия; РИ = рецидивирующая ишемия; ПИА = преходящая ишемическая атака, АТЕ = артериальное тромботическое событие. Общее количество ИМ включает «немой» ИМ с датой события, установленной на дату обнаружения.

^d Номинальное значение значимости; все остальные формально статистически значимы по заранее определенному иерархическому тестированию.

Генетический субанализ в PLATO

Генотипирование CYP2C19 и ABCB1 у 10 285 пациентов в исследовании PLATO показало связь групп генотипов с результатами данного исследования. Преимущество тикагрелора над клопидогрелом в снижении количества основных сердечно-сосудистых событий не было существенно затронуто наличием генотипов CYP2C19 или ABCB1 пациента. Как и в общем исследовании PLATO, частота значительных кровотечений не отличалась между

тикагрелором и клопидогрелом, независимо от наличия генотипа CYP2C19 или ABCB1. В исследовании PLATO без АКШ частота серьезных кровотечений была больше при применении тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов с потерей одной или нескольких функций аллелей CYP2C19, но сходно с клопидогрелом у пациентов без потери функции аллеля.

Общая эффективность и безопасность

Общая эффективность и безопасность (сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, инсульт или кровотечение, определяемое PLATO как «Общее большое») указывают на то, что преимущество эффективности тикагрелора по сравнению с клопидогрелом не компенсируется частотой значительных кровотечений (АСР 1,4 %, ОСР 8 %, ОР 0,92; $p=0,0257$) через 12 месяцев после ОКС.

Клиническая безопасность

Субанализ Холтеровского мониторирования:

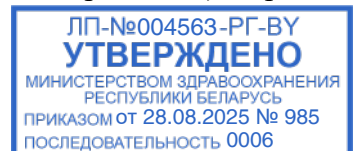
Для изучения возникновения желудочковых пауз и других аритмических эпизодов во время исследования PLATO, было выполнено холтеровское мониторирование почти у 3000 пациентов, у 2000 из которых был зафиксирован ОКС как в острой фазе, так и через один месяц. Основной целью был мониторинг появления желудочковых пауз ≥ 3 секунд. Большая часть пациентов в острой фазе имели желудочковые паузы при применении тикагрелора (6,0 %) по сравнению с клопидогрелом (3,5 %); и 2,2 % и 1,6 %, соответственно, через 1 месяц (см. раздел 4.4). Увеличение частоты желудочковых пауз в острой фазе ОКС было более выраженным у пациентов, принимавших тикагрелор и имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) в анамнезе (9,2 % против 5,4 % у пациентов без ХСН в анамнезе; 4,0 % у пациентов, принимавших клопидогрел и имеющих ХСН, и 3,6 % у пациентов без ХСН в анамнезе). Этот дисбаланс не наблюдался через один месяц: 2,0 % против 2,1 % пациентов, принимавших тикагрелор, с и без ХСН в анамнезе соответственно; и 3,8 % против 1,4 % пациентов, принимавших клопидогрел. Не было никаких неблагоприятных клинических последствий, связанных с этим дисбалансом (включая установку кардиостимулятора) в этой группе пациентов.

Исследование PEGASUS (Инфаркт миокарда в анамнезе)

В исследовании PEGASUS TIMI-54, управляемом, рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом с параллельными группами, международном много-центровом исследовании для оценки профилактики атеротромботических явлений с применением тикагрелора в 2 дозах (90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки) в сочетании с низкой дозой АСК (75-150 мг) по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИМ в анамнезе и дополнительными факторами риска развития атеротромбоза, участвовало 21 162 пациента.

В исследовании могли принять участие пациенты в возрасте 50 лет и старше с ИМ в анамнезе (от 1 до 3 лет до рандомизации) которые имели по крайней мере один из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, второй предшествовавший инфаркт миокарда, подтвержденная ИБС с многососудистым поражением или хроническая нетерминальная стадия почечной недостаточности.

Пациенты с наличием следующих факторов не были включены в исследование: планируемое назначение антагонистов рецепторов P2Y₁₂, дипиридамола, цилостазола или антикоагулянтной терапии в течение всего периода исследования, при нарушении свертываемости крови, ишемическом инсульте или внутричерепном кровотечении в анамнезе, опухоли центральной нервной системы или внутричерепной сосудистой аномалии; желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущих 6 месяцев или серьезное хирургическое вмешательство в течение предыдущих 30 дней.



Клиническая эффективность

Рисунок 2. Анализ первичной комбинированной клинической конечной точки смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульта (PEGASUS)

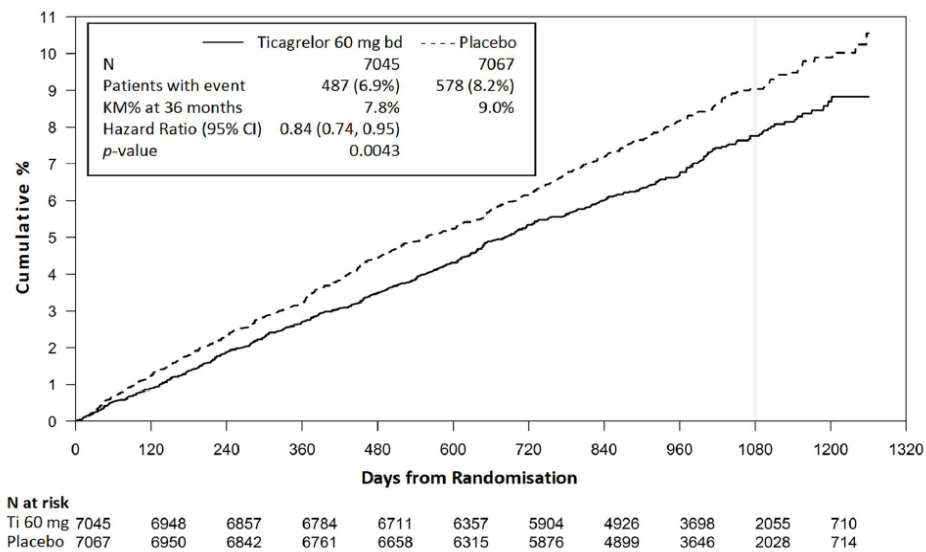


Таблица 5. Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности (PEGASUS)

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

Коэффициент риска и р-значение рассчитаны отдельно для тикагрелора по сравнению с монотерапией АСК с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с группой лечения в качестве единственной объясняющей переменной.

КМ в процентах вычислен за 36 месяцев.

Примечание: количество первых событий для компонентов сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта – это фактическое количество первых событий для каждого компонента и не суммируется с количеством событий в составной конечной точке.

(s) Статистическая значимость.

ДИ = Доверительный интервал; ОР = Отношение рисков; КМ – Каплан-Мейер; ИМ – Инфаркт миокарда; N – Количество пациентов.

Обе схемы применения тикагрелора, как 60 мг два раза в сутки, так и 90 мг два раза в сутки, в комбинации с АСК показали преимущество в сравнении с монотерапией АСК в качестве профилактики атеротромботических явлений (комбинированная конечная точка: летальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда и инсульт) с постоянным терапевтическим эффектом в течение всего периода исследования, 16 % СОР и 1,27 % САР для тикагрелора 60 мг и 15 % СОР и 1,19 % САР для тикагрелора 90 мг.

Имеются данные, что более низкая доза имеет лучшую переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки, хотя профили эффективности 90 мг и 60 мг схожи. В связи с имеющимися данными, для профилактики атеротромботических явлений (летальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта) у пациентов с ИМ в анамнезе и высоким риском развития атеротромботического события рекомендуется тикагрелор в дозе 60 мг два раза в сутки в комбинации с АСК.

По сравнению с монотерапией АСК прием тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки значительно снижает первичную комбинированную конечную точку смертельных явлений от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта. Каждый из компонентов способствует снижению первичной составной конечной точки (СОР 17 % ССЗ, СОР 16 % ИМ и СОР 25 % инсульта).

СОР для первичной комбинированной конечной точки от 1 до 360 дней (17 % СОР) и от 361 дня и далее (16 % СОР) были одинаковыми. Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности тикагрелора более 3 лет длительного лечения.

Не было получено никаких доказательств пользы (не было снижения первичной комбинированной конечной точки смертельных исходов от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта, но наблюдалось увеличение частоты значительных кровотечений) при приеме тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки у клинически стабильных пациентов более 2 лет после ИМ, или более чем через год после прекращения предыдущего лечения ингибитором АДФ (см. раздел 4.2).

Клиническая безопасность

Частота прекращения приема тикагрелора в дозе 60 мг в связи с развитием кровотечений и одышки была выше у пациентов старше 75 лет (42 %), чем у более молодых пациентов (диапазон 23-31 %), с разницей по сравнению с плацебо более 10 % (42 % против 29 %) у пациентов старше 75 лет.

Дети

В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы с параллельными группами (HESTIA 3) 193 педиатрических пациента (в возрасте от 2 до 18 лет) с серповидноклеточной анемией были рандомизированы для получения либо плацебо, либо тикагрелора в дозах от 15 мг до 45 мг два раза в сутки в зависимости от массы тела. Тикагрелор приводил к медианному ингибированию тромбоцитов на 35 % до приема дозы и на 56 % через 2 часа после приема в равновесном состоянии.

По сравнению с плацебо тикагрелор не оказал положительного влияния на частоту вазоокклюзионных кризов.

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства представлять результаты исследований тикагрелора во всех подгруппах детской популяции при острых коронарных синдромах (ОКС) и инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе (см. раздел 4.2 для получения информации по применению у детей).

5.2. Фармакокинетические свойства

Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется со средней $T_{\max}$ примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней $T_{\max}$ примерно 2,5 часа. После приема натошак тикагрелора в дозе 90 мг $C_{\max}$ составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг×ч/мл. Соотношение метаболит/исходное соединение составляет 0,28 для $C_{\max}$ и 0,42 для AUC. Фармакокинетика тикагрелора и AR-C124910XX у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе в целом была аналогична таковой в популяции пациентов с ОКС. На основании популяционного фармакокинетического анализа исследования PEGASUS медиана $C_{\max}$ тикагрелора составляла 391 нг/мл, а AUC составляла 3801 нг×ч/мл в равновесном состоянии для тикагрелора 60 мг. Для тикагрелора 90 мг $C_{\max}$ составляла 627 нг/мл, а AUC составляла 6255 нг×ч/мл в стабильном состоянии.

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

Тикагрелор в виде измельченных таблеток, смешанных с водой, принимаемых перорально или вводимых в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому в виде целых таблеток, в отношении AUC и $C_{\max}$ тикагрелора и активного метаболита. В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 ч и 1 ч после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток препарата тикагрелор, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым.

Распределение

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

Биотрансформация

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

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

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченого изотопом тикагрелора в среднем примерно 57,8 % радиоактивности выделяется с фекалиями, 26,5 % с мочой. Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1 % дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний период полувыведения тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 часов соответственно.

Особые популяции пациентов

Пожилые пациенты

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

Пол

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

Нарушения функции почек

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

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и $C_{\max}$ тикагрелора 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 (49 % и 61 % соответственно), показывая, что тикагрелор не диализуется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени (AUC 13-14 % и $C_{\max}$ 17-36 %). У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние препарата тикагрелор на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Нарушения функции печени

$C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12 % и 23 % выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми субъектами, однако ингибирование тикагрелором агрегации тромбоцитов было схожим в двух группах. Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени коррекции дозы не требуется. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени. Фармакокинетические параметры тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не изучены. У пациентов, у которых на исходном уровне было умеренное или серьезное повышение одного или нескольких функциональных тестов печени, концентрации тикагрелора в плазме в среднем были аналогичными или немного выше по сравнению с пациентами без исходного повышения. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести коррекция дозы не рекомендуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39 % выше, чем у европеоидов. Биодоступность тикагрелора на 18 % ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. 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 схожей с таковой у европеоидов.

Дети

Имеются ограниченные данные о применении у детей с серповидно-клеточной анемией (см. разделы 4.2 и 5.1).

В исследовании HESTIA 3 пациенты в возрасте от 2 до 18 лет с массой тела от ≥ 12 до ≤ 24 кг, от >24 до ≤ 48 кг и >48 кг получали тикагрелор в виде детских диспергируемых таблеток по 15 мг в дозах соответственно 15 мг, 30 мг и 45 мг два раза в сутки. На основании популяционного фармакокинетического анализа средняя AUC варьировала от 1095 нг $\times$ ч/мл

до 1458 нг×ч/мл, а средняя $C_{\max}$ варьировала от 143 нг/мл до 206 нг/мл в равновесном состоянии.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при однократном и многократном введении, генотоксичности, особый вред для человека не выявлен.

Желудочно-кишечные расстройства наблюдались у нескольких видов животных при клинически значимых уровнях воздействия (см. раздел 4.8).

У самок крыс тикагрелор в высоких дозах показал повышенную частоту образования опухолей матки (аденокарциномы) и повышенную частоту образования аденом печени. Механизмом развития опухолей матки, вероятно, является гормональный дисбаланс, который может привести к опухолям у крыс. Механизм развития печеночных аденом, вероятно, обусловлен индукцией специфического фермента в печени грызунов. Таким образом, считается, что данные о наличии канцерогенности вряд ли будут иметь отношение к применению у людей.

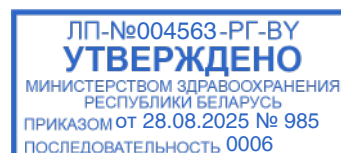
У крыс незначительные аномалии развития наблюдались у материнских особей при введении токсической дозы (в 5,1 раз превышающий максимальное терапевтическое воздействие на человека). У кроликов наблюдалась небольшая задержка в развитии печени и скелета у плода при введении высоких доз, но без проявления материнской токсичности (в 4,5 раз превышающий максимальное терапевтическое воздействие на человека).

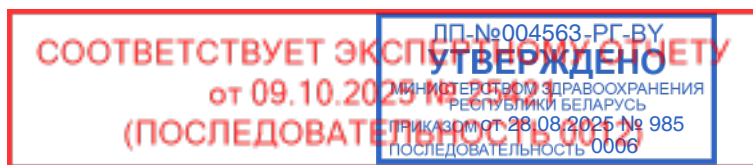
Исследования на крысах и кроликах показали репродуктивную токсичность с небольшим снижением массы тела матери, а также снижением жизнеспособности новорожденных и массы тела при рождении с замедленным ростом. Тикагрелор вызывал нерегулярные овариальные циклы (в основном длительные циклы) у самок крыс, но не влиял на общую фертильность у самцов и самок крыс. Фармакокинетические исследования, проведенные с радиоактивно меченным тикагрелором, показали, что тикагрелор и его метаболиты выделяются с молоком крыс (см. раздел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат,
натрия крахмалгликолят (тип А),
гидроксипропилцеллюлоза,
магния стеарат,
маннит,
оболочка пленочная для дозировки 60 мг:
гипромеллоза,
титана диоксид (E171),
полидекстроза,
тальк,
макрогол 3350,
железа оксид красный (E172),
железа оксид желтый (E172),
оболочка пленочная для дозировки 90 мг:
гипромеллоза,
титана диоксид (E171),
полидекстроза,





тальк,
макрогол 3350,
железа оксид желтый (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) прозрачной пленки и фольги алюминиевой. По три, шесть или семнадцать контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь
ООО «АмантисМед»
223141, Минская обл., Логойский р-н, г. Логойск, ул. Минская, д. 2И
Тел./факс: +375 1774 25 286
Адрес электронной почты: office@amantismed.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь
ООО «АмантисМед»
223141, Минская обл., Логойский р-н, г. Логойск, ул. Минская, д. 2И
Тел./факс: +375 1774 25 286
Адрес электронной почты: office@amantismed.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории по рецепту.

