

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 9583 - 2021

Тикагрелор Сандоз, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;
Тикагрелор Сандоз, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Тикагрелор Сандоз, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг тикагрелора.

Тикагрелор Сандоз, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90 мг тикагрелора.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание:

Тикагрелор Сандоз, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:
Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета с тиснением «60» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Тикагрелор Сандоз, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:
Круглые, двояковыпуклые таблетки желтого цвета с тиснением «90» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Тикагрелор Сандоз, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов с

- острым коронарным синдромом (ОКС) или
- перенесенным инфарктом миокарда (МИ) и высоким риском развития атеротромботического события (см. разделы 4.2 и 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациенты, принимающие тикагрелор, должны также принимать низкую поддерживающую дозу АСК 75–150 мг ежедневно, если нет явных противопоказаний.

Острый коронарный синдром

Терапию тикагрелором следует начинать с однократной начальной дозы в 180 мг (две таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг), а затем продолжать по 90 мг два раза в день. Рекомендуются продолжать лечение тикагрелором в дозе 90 мг два раза в день в течение 12 месяцев для пациентов с ОКС, если нет клинических показаний к прекращению лечения (см. раздел 5.1).

У пациентов с ОКС и повышенным риском кровотечения через 3 месяца может быть

рассмотрено прекращение приема АСК. В этом случае прием тикагрелора в качестве единственной антиагрегантной терапии следует продолжать в течение 9 месяцев (см. раздел 4.4).

9583 - 2021

Инфаркт миокарда в анамнезе

Тикагрелор в дозе 60 мг два раза в день – рекомендуемая доза в ситуации, когда требуется длительное лечение пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе не менее года назад, с высоким риском развития атеротромботического события (см. раздел 5.1). У пациентов с высоким риском развития атеротромботических событий терапия может быть начата без перерыва в качестве последующего лечения после одного года начальной терапии тикагрелором 90 мг или другими ингибиторами аденозиндифосфатных (АДФ) рецепторов. Лечение также можно начать в период до 2 лет после инфаркта миокарда или в течение одного года после прекращения предыдущего лечения ингибитором АДФ рецепторов. Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности тикагрелора после 3 лет продолжительного лечения.

Если необходимо перейти с другого препарата, первую дозу тикагрелора следует принимать через 24 часа после приема последней дозы другого антитромбоцитарного препарата.

Пропущенные дозы

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием дозы тикагрелора, должен принять только одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой (следующую дозу), в назначенное время.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Тикагрелор не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Поэтому его применение у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3). Имеется ограниченная информация о применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Коррекция дозы не рекомендуется, однако тикагрелор следует принимать с осторожностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения тикагрелора у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Информация отсутствует.

Способ применения

Тикагрелор Сандоз предназначен для приема внутрь.

Тикагрелор Сандоз можно принимать независимо от приема пищи.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, таблетку можно измельчить до состояния мелкого порошка, затем перенести порошок в половину стакана воды, перемешать и сразу же принять полученную смесь. Стакан следует дополнительно ополоснуть водой (примерно половиной стакана воды) и выпить содержимое. Смесь также можно вводить через трансназальный желудочный зонд (СН8 или большего размера). После введения смеси важно промыть трансназальный желудочный зонд водой для того, чтобы назначенная 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).
- Тяжелое нарушение функции печени (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).
- Одновременный прием тикагрелора с сильными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир), поскольку одновременный прием может привести к значительному увеличению концентрации тикагрелора (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск кровотечений

У пациентов с повышенным риском кровотечения пользу терапии тикагрелором с точки зрения профилактики атеротромботических событий следует сопоставить с рисками (см. разделы 4.8 и 5.1). При наличии клинических показаний тикагрелор следует принимать с осторожностью у следующих групп пациентов:

- У пациентов с риском кровотечения (например, в результате недавней травмы, недавней операции, нарушения свертываемости крови, активное или недавнее желудочно-кишечное кровотечение) или пациентов, подверженных повышенному риску травм. Применение тикагрелора противопоказано пациентам с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе и тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).
- У пациентов, принимающих в течение 24 часов после приема тикагрелора лекарственные препараты, которые могут увеличить риск кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики).

В двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (TICO и TWILIGHT) у пациентов с ОКС, перенесших процедуру ЧКВ с использованием стента с лекарственным покрытием, было показано, что прекращение приема АСК после 3 месяцев двойной антиагрегантной терапии тикагрелором и АСК (DAPT) и продолжение приема тикагрелора в качестве единственной антиагрегантной терапии (SAPT) в течение 9 и 12 месяцев соответственно, снижает риск кровотечения без увеличения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) по сравнению с продолжением двойной антиагрегантной терапии (DAPT). Решение о прекращении приема АСК через 3 месяца и продолжении приема тикагрелора в качестве единственной антиагрегантной терапии в течение 9 месяцев у пациентов с повышенным риском кровотечения должно основываться на клинической оценке, учитывающей риск кровотечения по сравнению с риском тромботических событий (см. раздел 4.2).

Переливание тромбоцитов не обратило вспять ингибирующее действие тикагрелора на функцию тромбоцитов у здоровых испытуемых и вряд ли принесет клиническую пользу пациентам с кровотечением. Поскольку одновременный прием тикагрелора и десмопрессина не уменьшал время коагуляции, маловероятно, что десмопрессин может быть эффективен для лечения кровотечения (см. раздел 4.5).

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или лечение рекомбинантным фактором VIIa могут усилить гемостаз. Применение тикагрелора может быть возобновлено после того, как будет установлена и взята под контроль причина кровотечения.

Хирургическое вмешательство

Пациентам следует напомнить о необходимости сообщать врачу или стоматологу о приеме тикагрелора перед любой запланированной операцией и перед приемом любого нового лекарственного средства.

У пациентов в рамках программы PLATO (ингибирование тромбоцитов и исходы у пациентов), перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), отмечалось больше кровотечений при приеме тикагрелора, чем при приеме клопидогрела, когда лечение было прекращено в течение одного дня до операции. Однако количество тяжелых кровотечений было аналогичным по сравнению с клопидогрелом, когда лечение прекращалось за два или более дней до операции (см. раздел 4.8). Если пациенту назначена плановая операция, а антитромбоцитарный эффект нежелателен, тикагрелор следует отменить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1).

Пациенты с перенесенным ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС с перенесенным ишемическим инсультом могут получать лечение тикагрелором до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследование PEGASUS не были включены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе и перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому в связи с отсутствием данных у таких пациентов не рекомендуется лечение в течение более одного года.

Нарушение функции печени

Применение тикагрелора противопоказано пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.2 и 4.3). Опыт применения тикагрелора у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью ограничен, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. разделы 4.2 и 5.2).

Пациенты с риском развития эпизодов брадикардии

Контроль ЭКГ с помощью холтеровского мониторирования во время лечения тикагрелором по сравнению с клопидогрелом показал увеличение частоты в основном бессимптомных желудочковых асистолий. Пациенты с повышенным риском развития брадикардических событий (например, пациенты без кардиостимуляторов, имеющие синдром слабости синусового узла, АВ-блокаду II или III степени или обмороки, связанные с брадикардией) были исключены из основных исследований, оценивающих безопасность и эффективность тикагрелора. Поэтому в связи с ограниченным клиническим опытом у таких пациентов тикагрелор следует применять с осторожностью (см. раздел 5.1).

Кроме того, одновременное применение тикагрелора с препаратами, вызывающими брадикардию, должно осуществляться с осторожностью. Однако в исследовании PLATO не было отмечено клинически значимых неблагоприятных взаимодействий при совместном приеме одного или нескольких препаратов, вызывающих брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-блокаторы, 33 % – блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил) и 4 % – дигоксин) (см. раздел 4.5).

Во время холтеровского мониторирования в рамках исследования PLATO у большего числа пациентов, получавших тикагрелор, наблюдались желудочковые асистолии ≥ 3 секунд во время острой фазы ОКС, чем у пациентов, получавших клопидогрел. Увеличение количества желудочковых асистолий, выявленных холтеровским мониторированием ЭКГ, при применении тикагрелора было выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во время острой фазы коронарного синдрома, чем в общей популяции исследования. После одного месяца лечения тикагрелором больше не было выявлено никаких различий по сравнению с общей популяцией или по сравнению с клопидогрелом.

Желудочковые асистолии у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (включая обмороки и установку кардиостимулятора) (см. раздел 5.1).

В пострегистрационный период у пациентов принимавших тикагрелор были зарегистрированы брадиаритмические явления и АВ-блокады (см. раздел 4.8), в первую очередь у пациентов с ОКС, у которых ишемия сердца и одновременно принимаемые лекарственные препараты, снижающие частоту сердечных сокращений или влияющие на сердечную проводимость, являются потенциальными влияющими факторами. Клиническое состояние пациента и сопутствующая терапия должны быть оценены как потенциальные

9583 - 2021

причины до корректировки лечения.

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, получавших тикагрелор. Одышка обычно бывает легкой или умеренной степени и часто проходит без необходимости прекращения терапии. У пациентов с астмой/хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) может быть повышен абсолютный риск развития одышки при приеме тикагрелора. Тикагрелор следует применять с осторожностью у пациентов с астмой и/или ХОБЛ в анамнезе. Основной механизм еще не выяснен. Если пациент сообщает о появлении одышки или ухудшении уже имеющейся одышки, необходимо провести полноценное обследование, и, в случае непереносимости, прием препарата следует прекратить. Дополнительную информацию см. также в разделе 4.8.

Центральное апноэ сна

В пострегистрационный период сообщалось о центральном апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса, у пациентов, принимавших тикагрелор. При подозрении на центральное апноэ сна следует рассмотреть вопрос о дальнейшей клинической оценке.

Повышение уровня креатинина

Во время лечения тикагрелором может повыситься уровень креатинина. Основной механизм не выяснен. Функцию почек следует проверять в соответствии с обычной медицинской практикой. У пациентов с ОКС рекомендуется проводить мониторинг функции почек через месяц после начала лечения тикагрелором, уделяя особое внимание пациентам в возрасте ≥ 75 лет, пациентам с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью и пациентам, получающим сопутствующее лечение блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА).

Повышение уровня мочевой кислоты

Во время лечения тикагрелором может возникнуть гиперурикемия (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрой в анамнезе. В качестве меры предосторожности не рекомендуется принимать тикагрелор у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

При применении тикагрелора очень редко сообщалось о тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП). Признаками ТТП являются тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, которые связаны либо с неврологическими симптомами, либо с нарушением функции почек, либо с лихорадкой. ТТП может быть потенциально смертельной и поэтому требует немедленного лечения, включая плазмаферез.

Влияние на лабораторные показатели тромбоцитов при диагностике гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

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

У пациентов, принимающих тикагрелор, могут наблюдаться ложноотрицательные результаты теста функции тромбоцитов (включая, но не ограничиваясь НРА) при диагностике ГИТ. Это связано с ингибированием P2Y₁₂-рецептора. Информация о сопутствующем лечении тикагрелором необходима для интерпретации ГИТ при тестировании функции тромбоцитов. У пациентов, у которых развивается ГИТ, продолжение лечения тикагрелором возможно только после оценки соотношения риска и пользы, принимая во внимание как протромботическое состояние ГИТ, так и повышенный риск кровотечения с сопутствующим лечением антикоагулянтами и тикагрелором.

Другое

Исходя из взаимосвязи, наблюдаемой в исследовании PLATO между поддерживающей дозой АСК и относительной эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, одновременное применение тикагрелора и высоких поддерживающих доз АСК (> 300 мг) не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Преждевременное прекращение лечения

Раннее прекращение антитромбоцитарной терапии, включая терапию тикагрелором, может увеличить риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инфаркта миокарда или инсульта из-за основного заболевания пациента. Поэтому следует избегать преждевременного прекращения терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат Тикагрелор Сандоз содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть практически 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 Р-гликопротеина (Р-гр) и слабым ингибитором Р-гр, поэтому он может увеличить концентрацию субстратов Р-гр.

Влияние лекарственных препаратов и других продуктов на тикагрелор

Ингибиторы CYP3A4

- *Сильные ингибиторы CYP3A4* – одновременное применение кетоконазола и тикагрелора увеличивало $C_{\max}$ и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза, соответственно. $C_{\max}$ и AUC активного метаболита были снижены на 89% и 56% соответственно. Ожидается, что другие сильные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут иметь аналогичные эффекты. Поэтому одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 и тикагрелора противопоказано (см. раздел 4.3).
- *Умеренные ингибиторы CYP3A4* – одновременное применение дилтиазема и тикагрелора увеличивало $C_{\max}$ тикагрелора на 69% и AUC в 2,7 раза и снижало $C_{\max}$ активного метаболита на 38%, а AUC оставалась неизменной. Тикагрелор не влиял на уровень дилтиазема в плазме крови. Поскольку ожидается, что другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин и флуконазол) будут оказывать аналогичное действие, их также можно принимать совместно с тикагрелором.
- После ежедневного употребления большого количества грейпфрутового сока (3x200 мл) наблюдалось двукратное увеличение системного воздействия (AUC) тикагрелора. Ожидается, что подобное увеличение системного воздействия не является клинически значимым для большинства пациентов.

Индукторы CYP3A

Одновременное применение рифампицина и тикагрелора снижало $C_{\max}$ и AUC тикагрелора на 73% и 86% соответственно. $C_{\max}$ активного метаболита не изменялась, а AUC снижалась на 46%. Ожидается, что другие индукторы CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) также будут снижать концентрацию тикагрелора.

Одновременное применение тикагрелора и сильных индукторов CYP3A может снизить системное воздействие и эффективность тикагрелора. Поэтому их одновременный прием с тикагрелором не рекомендуется.

Циклоспорин (ингибитор Р-гр и CYP3A4)

Совместное применение циклоспорина (600 мг) и тикагрелора увеличивало $C_{\max}$ и AUC тикагрелора в 2,3 и 2,8 раза соответственно. AUC активного метаболита увеличивалась на 32%, а $C_{\max}$ снижалась на 15% в присутствии циклоспорина.

Нет данных о совместном применении тикагрелора и других веществ, являющихся сильными ингибиторами Р-гр и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил, хинидин), которые также могут повышать системное воздействие тикагрелора. Если этой комбинации нельзя избежать, принимать их одновременно следует с осторожностью.

Другие

9583 - 2021

Результаты исследований фармакологических взаимодействий показали, что одновременное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином, АСК или десмопрессинном не влияет на фармакокинетику тикагрелора, активного метаболита или на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны применяться с осторожностью в комбинации с тикагрелором.

Задержка и снижение системного воздействия пероральных ингибиторов P2Y₁₂, включая тикагрелор и его активный метаболит, наблюдались у пациентов с ОКС, получавших лечение морфином (снижение концентрации тикагрелора на 35%). Это взаимодействие может быть связано со снижением перистальтики желудочно-кишечного тракта, и также касается других опиоидов. Клиническая значимость неизвестна, но данные свидетельствуют о возможном снижении эффективности тикагрелора у пациентов, принимающих одновременно тикагрелор и морфин. У пациентов с ОКС, если морфин отменить невозможно, а быстрое ингибирование P2Y₁₂ считается важным, следует рассмотреть возможность использования парентеральных ингибиторов P2Y₁₂.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные препараты

Препараты, метаболизирующиеся через CYP3A4

- *Симвастатин* – одновременный прием тикагрелора и симвастатина увеличивал C_{max} симвастатина на 81% и AUC на 56%. Значение C_{max} симвастатиновой кислоты увеличивалось на 64%, а AUC – на 52%, с увеличением в 2–3 раза в отдельных случаях. Одновременное применение тикагрелора с дозами симвастатина более 40 мг в день может вызвать нежелательные реакции симвастатина, данный риск следует оценивать по отношению к потенциальной пользе лечения. Симвастатин не влиял на уровень тикагрелора в плазме крови. Тикагрелор может оказывать аналогичное действие на ловастатин. Не рекомендуется одновременное применение тикагрелора и симвастатина, ловастатина в дозах более 40 мг.
- *Аторвастатин* – одновременное применение аторвастатина и тикагрелора увеличивало C_{max} аторвастатиновой кислоты на 23 % и AUC на 36 %. Аналогичное увеличение AUC и C_{max} наблюдалось для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти повышения не считаются клинически значимыми.
- Нельзя исключить аналогичное влияние на другие статины, которые метаболизируются через CYP3A4. 93% пациентов в исследовании PLATO, получавших тикагрелор, принимали различные статины. В этой когорте не было проблем с безопасностью, связанных с применением статинов.

Тикагрелор является слабым ингибитором CYP3A4. Одновременное применение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узкими терапевтическими индексами (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, поскольку тикагрелор может повышать системное воздействие этих препаратов.

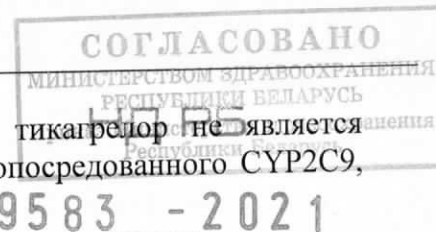
Субстраты P-gp (включая дигоксин, циклоспорин)

Одновременное применение с тикагрелором увеличивало C_{max} дигоксина на 75% и AUC на 28%. Средний минимальный уровень концентрации дигоксина увеличивался на 30% при одновременном применении тикагрелора, причем в отдельных случаях наблюдалось максимальное увеличение в 2 раза. В присутствии дигоксина C_{max} и AUC тикагрелора и его активного метаболита не изменялись. Поэтому в случаях, когда P-gp-зависимые лекарственные препараты с низким терапевтическим индексом, такие как дигоксин, вводятся совместно с тикагрелором, рекомендуется соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг.

Тикагрелор не влиял на уровень циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-gp не изучалось.

Препараты, метаболизирующиеся через CYP2C9

Одновременный прием тикагрелора и толбутамида не изменял уровни в плазме ни одного из



лекарственных препаратов, что позволяет предположить, что тикагрелор не является ингибитором CYP2C9. Таким образом, изменение метаболизма, опосредованного CYP2C9, таких препаратов, как варфарин и толбутамид, маловероятно.

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

Было показано, что тикагрелор увеличивает концентрацию розувастатина, что может привести к повышенному риску развития миопатии, включая рабдомиолиз. Преимущества применения розувастатина для профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений, следует сопоставлять с рисками, связанными с повышением концентрации розувастатина в плазме.

Оральные контрацептивы

Одновременное применение тикагрелора с левоноргестрелом и этинилэстрадиолом увеличивало концентрацию этинилэстрадиола примерно на 20%, но не изменяло фармакокинетику левоноргестрела. Ожидается, что одновременный прием левоноргестрела и этинилэстрадиола с тикагрелором не окажет клинически значимого влияния на эффективность этих оральных контрацептивов.

Лекарственные препараты, вызывающие брадикардию

В связи с наблюдением желудочковых асистолий (в основном бессимптомных) и брадикардий, принимать тикагрелор одновременно с препаратами, вызывающими брадикардию, следует с осторожностью (см. раздел 4.4). Однако в исследовании PLATO не было отмечено клинически значимых неблагоприятных взаимодействий после одновременного приема одного или нескольких препаратов, вызывающих брадикардию (например, 96% пациентов принимали бета-блокаторы, 33% – блокаторы кальциевых каналов дилтиазем и верапамил и 4% – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор часто принимался в течение продолжительного времени с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина, а в течение короткого времени – с гепарином, низкомолекулярным гепарином и внутривенными ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, в зависимости от сопутствующего заболевания (см. раздел 5.1). Не было отмечено клинически значимых нежелательных взаимодействий с указанными препаратами.

Одновременное применение тикагрелора и гепарина, эноксапарина или десмопрессина не влияло на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время активированной коагуляции (АКТ) или на определение фактора Ха.

Однако из-за потенциальных фармакодинамических взаимодействий одновременно принимать тикагрелор и препараты, влияющие на гемостаз, следует с осторожностью.

В связи с сообщениями об аномальных кожных кровотечениях при применении СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например, пароксетин, сертралин и циталопрам) рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме СИОЗС с тикагрелором, так как это может увеличить риск кровотечения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам репродуктивного возраста во время терапии тикагрелором следует рекомендовать использование надежных средств контрацепции.

Беременность

Данные об использовании тикагрелора беременными женщинами отсутствуют или ограничены.

Репродуктивная токсичность была подтверждена исследованиями на животных (см. раздел 5.3). Тикагрелор не рекомендуется принимать во время беременности.

9583 - 2021

Лактация

Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные для животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с грудным молоком (см. раздел 5.3). Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Необходимо принять решение о том, следует ли прекратить грудное вскармливание или прекратить/не проводить лечение тикагрелором. При этом необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для матери.

Фертильность

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

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

Тикагрелор не оказывает или оказывает незначительное воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о головокружении и спутанности сознания во время лечения тикагрелором. Поэтому, в случае появления данных симптомов, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора был оценен в двух больших клинических исследованиях III фазы (PLATO и PEGASUS), в которых участвовало более 39 000 пациентов (см. раздел 5.1). В исследовании PLATO у пациентов, принимавших тикагрелор, частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций была выше, чем у пациентов, принимавших клопидогрел (7,4 % против 5,4 %). В исследовании PEGASUS частота прекращения приема тикагрелора из-за нежелательных реакций была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (16,1 % в группе тикагрелора 60 мг с АСК по сравнению с 8,5 % в группе монотерапии АСК). Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщали пациенты, принимавшие тикагрелор, были кровотечение и одышка (см. раздел 4.4).

Табличный перечень нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период (Таблица 1).

Частота нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Таблица 1: Нежелательные реакции по частоте и системно-органным классам

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Нечасто	Кровотечение из опухоли ^a
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Нарушения свертываемости крови, кровотечения ^b
Частота неизвестна	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ^c
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Гиперчувствительность, включая отек Квинке ^c
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Гиперурикемия ^d
Часто	Подагра/подагрический артрит

Психические нарушения	
Нечасто	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головокружение, обморок, головная боль
Нечасто	Внутричерепное кровоизлияние ^m
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто	Кровоизлияние в глаз ^e
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто	Системное головокружение (вертиго)
Нечасто	Ушное кровотечение
Нарушения со стороны сердца	
Частота неизвестна	Брадиаритмия, АВ-блокада
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Гипотония
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Одышка
Часто	Кровотечение в дыхательной системе ^f
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Желудочно-кишечные кровотечения ^g , диарея, тошнота, диспепсия, запор
Нечасто	Забрюшинные кровотечения
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Подкожные или кожные геморрагии ^h , сыпь, зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Нечасто	Мышечное кровоизлияние ⁱ
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Кровотечения из мочевыводящих путей ^j
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто	Кровотечения из половых органов
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Повышение креатинина сыворотки ^d
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Часто	Травматическое кровотечение ^l

^a например, кровотечения из-за рака мочевого пузыря, рака желудка, рака толстой кишки

^b например, повышенная склонность к гематомам, самопроизвольным гематомам, геморрагическим диатезам

^c выявлено в пострегистрационный период

^d частоты, полученные на основе лабораторных наблюдений (повышение уровня мочевины > верхней границы нормы по сравнению с начальным значением ниже или в пределах эталонного диапазона. Увеличение уровня креатинина на > 50 % от исходного уровня), а не частота из сообщений о нежелательных реакциях с использованием исходных данных.

^e например, конъюнктивальное, почечное, внутриглазное кровотечение

^f носовое кровотечение, кровохарканье

^g например, кровотечение из десен, ректальное кровотечение, кровотечение из-за язвы желудка

^h например, экхимозы, кожные геморрагии, петехии

ⁱ например, кровоизлияние в сустав, мышцы

^j например, гематурия, геморрагический цистит

^k например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение

^l например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение

^m например, спонтанное, связанное с процедурой или травматическое внутричерепное кровоизлияние

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечения

Результаты по кровотечениям из исследования PLATO
Общие результаты по частоте кровотечений в исследовании PLATO представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Анализ случаев кровотечений, оценка Каплана-Мейера, оцениваемых в течение 12 месяцев (PLATO)

	Тикагрелор 90 мг два раза в день N = 9235	Клопидогрел 75 мг N = 9186	p- значение*
Большое кровотечение в целом по определению PLATO	11,6	11,2	0,4336
Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO	5,8	5,8	0,6988
Большое кровотечение, не связанное с аортокоронарным шунтированием, по определению PLATO	4,5	3,8	0,0264
Большое кровотечение, не связанное с процедурами, по определению PLATO	3,1	2,3	0,0058
Большое + малое кровотечение по определению PLATO	16,1	14,6	0,0084
Большое + малое кровотечение по определению PLATO, не связанное с процедурами	5,9	4,3	< 0,0001
Большое кровотечение по определению TIMI	7,9	7,7	0,5669
Большое + малое кровотечение по определению TIMI	11,4	10,9	0,3272

Определение категорий кровотечения:

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: клинически распознается по снижению гемоглобина > 50 г/л или трансфузией 4 и более единиц концентратов эритроцитов; или со смертельным исходом; или внутричерепное; или внутривентрикулярное с тампонадой сердца; или с гиповолемическим шоком или тяжелой гипотонией, требующей применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или хирургического вмешательства.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л, или трансфузией 2–3 ЕД концентратов эритроцитов.

Малое кровотечение по определению PLATO: требуется медицинское вмешательство для остановки или лечения кровотечения.

Большое кровотечение по определению TIMI: клинически определяемое по снижению гемоглобина > 50 г/л или внутричерепному кровоизлиянию.

Малое кровотечение по определению TIMI: клинически распознается по снижению гемоглобина на 30–50 г/л.

* p-значение, определенное с использованием регрессионной модели Кокса с группой лечения в качестве единственной независимой переменной.

Между тикагрелором и клопидогрелом не было различий по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO, больших кровотечений по критериям PLATO, больших кровотечений по критериям TIMI и малых кровотечений по критериям 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, вес, этническая принадлежность, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия или история болезни, включая инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, не влияли на частоту больших кровотечений в

целом и не связанных с процедурами по критериям PLATO. Таким образом, не было выявлено ни одной конкретной группы, подверженной риску какой-либо из категорий кровотечений.

Кровотечение, связанное с АКШ:

В исследовании PLATO у 42% пациентов из 1584 (12% из когорты), подвергнутых АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни кровотечения по критериям PLATO без значимых различий между группами 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, большие кровотечения по определению TIMI, а также большое + малое кровотечение по определению TIMI. Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений, чем в группе клопидогрела (Таблица 2). 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 кровоизлияний, не связанных с процедурами ($n=27$ кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела ($n=14$ кровоизлияний, 0,2%), из которых 11 кровоизлияний на тикагрелоре и 1 на клопидогреле были с летальным исходом. Однако не было значимых различий по общему числу кровоизлияний с летальным исходом.

Результаты по кровотечениям из исследования PEGASUS.

Общие результаты по частоте кровотечений в исследовании PEGASUS представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Анализ случаев кровотечений, оценка Каплана-Мейера, оцениваемых в течение 36 месяцев (PEGASUS).

	Тикагрелор 60 мг два раза в день+ АСК N = 6958		Монотерапия АСК N = 6996	
Конечные точки по безопасности	КМ %	Относительный риск (95 % ДИ)	КМ %	p-значение
Категории кровотечений по TIMI				
Тяжелой степени по TIMI	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Летальное	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ВЧК (внутричерепное кровоизлияние)	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Другие кровотечения тяжелой степени по TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5 65)	0,5	< 0,0001
Кровотечения тяжелой или легкой степени по TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,37)	1,4	< 0,0001
Кровотечения тяжелой или легкой степени по TIMI или потребность в медицинских вмешательствах	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
Категории кровотечений по PLATO				
Кровотечения тяжелой степени по PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Летальное/опасное для жизни	2,4	2,38 (1,73; 3 26)	1,1	< 0,0001

Другие кровотечения тяжелой степени по PLATO	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
Кровотечения тяжелой или легкой степени по PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Определение категорий кровотечения:

Кровотечение тяжелой степени по TIMI: кровотечение со смертельным исходом ИЛИ любое внутричерепное кровоизлияние ИЛИ клинически выраженные признаки кровотечения, связанные со снижением гемоглобина (Hb) на ≥ 50 г/л или, если Hb не установлен, снижением гематокрита (Hct) на 15%.

Летальные: кровотечение, которое непосредственно привело к смерти в течение 7 дней.

Другие кровотечения согласно TIMI тяжелой степени: несмертельные, не связанные с ВЧК кровотечения тяжелой степени согласно TIMI.

Легкое кровотечение согласно TIMI: клинически проявляется снижением гемоглобина на 30–50 г/л.

Потребность в медицинских вмешательствах согласно TIMI: Необходимость медицинского вмешательства для остановки кровотечения ИЛИ госпитализация пациента ИЛИ необходимость обследования пациента.

Тяжелые кровотечения со смертельным исходом /угрозой для жизни согласно PLATO: смертельное кровотечение ИЛИ любое внутричерепное кровоизлияние ИЛИ внутрисердечное с тампонадой сердца ИЛИ с гиповолемическим шоком или тяжелой гипотонией, требующей медикаментозного лечения или хирургического вмешательства, ИЛИ клинически очевидного при снижении гемоглобина > 50 г/л или ≥ 4 единицы перелитой эритроцитарной массы.

Другие кровотечения тяжелой степени согласно PLATO: значительная недееспособность пациента ИЛИ клинически выраженное снижение гемоглобина на 30–50 г/л ИЛИ переливание 2–3 единиц эритроцитарной массы.

Кровотечение легкой степени согласно PLATO: требуется медицинское вмешательство для остановки или лечения кровотечения.

В исследовании PEGASUS частота обширных кровотечений по TIMI была выше при приеме тикагрелора 60 мг 2 раза в день и АСК, чем при приеме только АСК. Не наблюдалось повышенного риска кровотечения со смертельным исходом и отмечалось только небольшое увеличение числа внутричерепных кровоизлияний по сравнению с монотерапией АСК. В исследовании было зарегистрировано несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3%) при приеме тикагрелора 60 мг и 12 (0,3%) при монотерапии АСК. Повышенный риск кровотечений тяжелой степени по TIMI, наблюдаемый при применении тикагрелора в дозе 60 мг, был в первую очередь связан с увеличением частоты других тяжелых кровотечений по TIMI в результате событий в желудочно-кишечном тракте.

Лечение чаще прекращалось из-за кровотечений при приеме тикагрелора 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2 % и 1,5 %, соответственно). Большинство этих кровотечений были меньшей степени тяжести (классифицировались как требующие медицинских вмешательств по классификации TIMI), например, кровотечения из носа, синяки и гематомы.

Профиль кровотечений при применении тикагрелора 60 мг не изменялся в различных заранее определенных подгруппах (например, по возрасту, полу, массе тела, этнической принадлежности, географическому региону, сопутствующим заболеваниям, сопутствующей терапии и истории болезни) для кровотечений тяжелой степени согласно TIMI, кровотечений тяжелой или легкой степени согласно TIMI и событий тяжелых кровотечений согласно PLATO.

Внутричерепные кровоизлияния

Сообщалось о спонтанных ВЧК с одинаковой частотой для группы тикагрелора 60 мг + АСК и монотерапии АСК ($n = 13$, 0,2% в двух группах лечения). Травматическое и требующее

9583 - 2021
вмешательство ВЧК наблюдались чаще при лечении тикагрелором в дозе 60 мг + АСК (n = 15; 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (n = 10; 0,1 %). Было зафиксировано 6 случаев летальных ВЧК при приеме тикагрелора 60 мг + АСК и 5 случаев летальных ВЧК при монотерапии АСК. Учитывая значительную сопутствующую коморбидность и факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой популяции, частота внутричерепных кровоизлияний была низкой в двух группах лечения.

Одышка

У пациентов, получавших тикагрелор, сообщалось об одышке и затрудненном дыхании. В исследовании PLATO одышка была обобщенно указана как нежелательные явления (НЯ) (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор и у 7,8% пациентов, получавших клопидогрел. У 2,2% пациентов, принимавших тикагрелор, и у 6% пациентов, принимавших клопидогрел, в исследовании PLATO исследователи указали на причинно-следственную связь одышки с лечением, при этом лишь у небольшого числа пациентов одышка была тяжелой формы (0,14% – тикагрелор; 0,02% – клопидогрел) (см. раздел 4.4).

Большинство сообщенных симптомов одышки были от легкой до умеренной степени тяжести и в основном наблюдались как единичный эпизод вскоре после начала терапии.

По сравнению с клопидогрелом пациенты с астмой/ХОБЛ, получавшие тикагрелор, могут иметь повышенный риск нетяжелой одышки (3,29% для тикагрелора против 0,53% для клопидогрела) и тяжелой одышки (0,38% для тикагрелора против 0,00% для клопидогрела). В абсолютном выражении этот риск был выше, чем для всей популяции в исследовании PLATO. Тикагрелор следует с осторожностью назначать пациентам с астмой и/или ХОБЛ в анамнезе (см. раздел 4.4).

Около 30% эпизодов регрессировали в течение 7 дней. В программу PLATO были включены пациенты, которые уже имели застойную сердечную недостаточность, ХОБЛ или астму; эти пациенты и пациенты пожилого возраста чаще сообщали об одышке. При лечении тикагрелором 0,9% пациентов прекратили прием исследуемого препарата из-за одышки по сравнению с 0,1% пациентов, принимавших клопидогрел. Более высокая частота одышки при приеме тикагрелора связана с новым началом или обострением существующего заболевания сердца или легких (см. раздел 4.4). Тикагрелор не влияет на функциональные легочные тесты. В исследовании PEGASUS одышка наблюдалась у 14,2% пациентов, принимавших АСК и тикагрелор 60 мг 2 раза в день, и у 5,5% пациентов, принимавших только АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство зарегистрированных случаев одышки были от легкой до умеренной степени тяжести (см. раздел 4.4). Пациенты, сообщавшие об одышке, были, как правило, старше и чаще имели одышку, ХОБЛ или астму к началу исследования.

Исследования

Повышение уровня мочевой кислоты. В исследовании PLATO уровень мочевой кислоты в сыворотке крови превышал верхнюю границу нормы у 22% пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13% пациентов, получавших клопидогрел. В исследовании PEGASUS частота превышения ВГН мочевой кислоты составляла 9,1, 8,8 и 5,5% для тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо, соответственно. Среднее содержание мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивалось приблизительно на 15% при приеме тикагрелора по сравнению с приблизительно 7,5% при приеме клопидогрела и снижалось при приеме тикагрелора после прекращения терапии приблизительно на 7%, при этом при приеме клопидогрела снижения не наблюдалось. Обратимое повышение средних уровней мочевой кислоты в сыворотке крови на 6,3 и 5,6% наблюдалось в исследовании PEGASUS для группы тикагрелора 90 мг и 60 мг, соответственно, по сравнению со снижением на 1,5% в группе плацебо. В исследовании PLATO частота возникновения подагрического артрита составила 0,2% при применении тикагрелора по сравнению с 0,1% при применении клопидогрела. Частота подагрического артрита в исследовании PEGASUS составила 1,6, 1,5 и 1,1% для 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (см. контактные данные ниже).

Республика Беларусь

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

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: + 375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: <http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

Тикагрелор хорошо переносится в разовых дозах до 900 мг. В исследовании с увеличением разовых доз было обнаружено, что желудочно-кишечная токсичность ограничивает дозу. Другими клинически важными нежелательными реакциями, которые могут возникнуть при передозировке, являются одышка и желудочковые асистолии (см. раздел 4.8).

В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет указанных нежелательных реакций и рассмотреть возможность мониторинга ЭКГ.

В настоящее время не существует известного антидота для отмены действия тикагрелора, и он не выводится при гемодиализе (см. раздел 5.2). В случае передозировки лечение следует проводить в соответствии с местными стандартами медицинской практики. Ожидаемый эффект от чрезмерных доз тикагрелора – увеличение продолжительности кровотечения, связанного с ингибированием агрегации тромбоцитов. Переливание тромбоцитов вряд ли принесет клиническую пользу пациентам с кровотечением (см. раздел 4.4). При возникновении кровотечения следует принять другие соответствующие меры поддержки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы агрегации тромбоцитов, за исключением гепарина.

Код АТХ: B01AC24.

Механизм действия

Тикагрелор Сандоз содержит действующее вещество тикагрелор, представитель химического класса цикlopентилтриазолопиримидинов (ЦПТП), который является пероральным, селективным и обратимо связывающимся антагонистом рецептора P2Y₁₂ прямого действия, предотвращающим опосредованную АДФ P2Y₁₂-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не препятствует связыванию АДФ, но предотвращает АДФ-индуцированную передачу сигналов при связывании с рецептором P2Y₁₂. Поскольку тромбоциты участвуют в иницировании и/или развитии тромботических осложнений при атеросклерозе, было показано, что ингибирование функции тромбоцитов снижает риск развития таких сердечно-сосудистых событий, как смерть, ИМ или инсульт.

Тикагрелор также увеличивает локальные концентрации эндогенного аденозина, ингибируя равновесный транспортер нуклеозида-1 (ENT-1).

Было показано, что тикагрелор усиливает следующие эффекты аденозина у здоровых добровольцев и пациентов с ОКС: вазодилатация (оценивается как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев и пациентов с ОКС; головная боль), подавление функции

тромбоцитов (в цельной крови человека *in vitro*) и одышка. Однако связь между наблюдаемым повышением аденозина и клиническими исходами (например, показатели заболеваемости и смертности) четко не установлена.

Фармакодинамические эффекты

Наступление эффекта

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

Прекращение действия

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

Данные о переходе на другой препарат

Переход с клопидогрела 75 мг на тикагрелор 90 мг дважды в день 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

Эффективность и безопасность тикагрелора была клинически доказана в двух исследованиях III фазы:

- Исследование PLATO [ингибирование тромбоцитов и исходы у пациентов] – сравнение тикагрелора и клопидогрела, каждый из которых принимался в комбинации с АСК и другой стандартной терапией.
- Исследование PEGASUS-TIMI-54 [профилактика вторичных тромботических явлений с помощью тикагрелора у пациентов с высоким риском острого коронарного синдрома] – сравнение тикагрелора в сочетании с АСК и АСК в качестве монотерапии.

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследовании PLATO участвовали 18624 пациента, у которых в течение 24 часов после появления симптомов нестабильной стенокардии (UA), инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), было начато консервативное лечение или проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или АКШ.

Клиническая эффективность

Ежедневный прием АСК и тикагрелора 90 мг два раза в день показал превосходство над терапией клопидогрелом 75 мг один раз в день в отношении предотвращения комбинированной конечной точки (летального исхода в результате сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульта), за счет влияния на частоту смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда. Пациенты получали начальную дозу клопидогрела 300 мг (доза 600 мг допускалась в случае ЧКВ) или 180 мг тикагрелора.

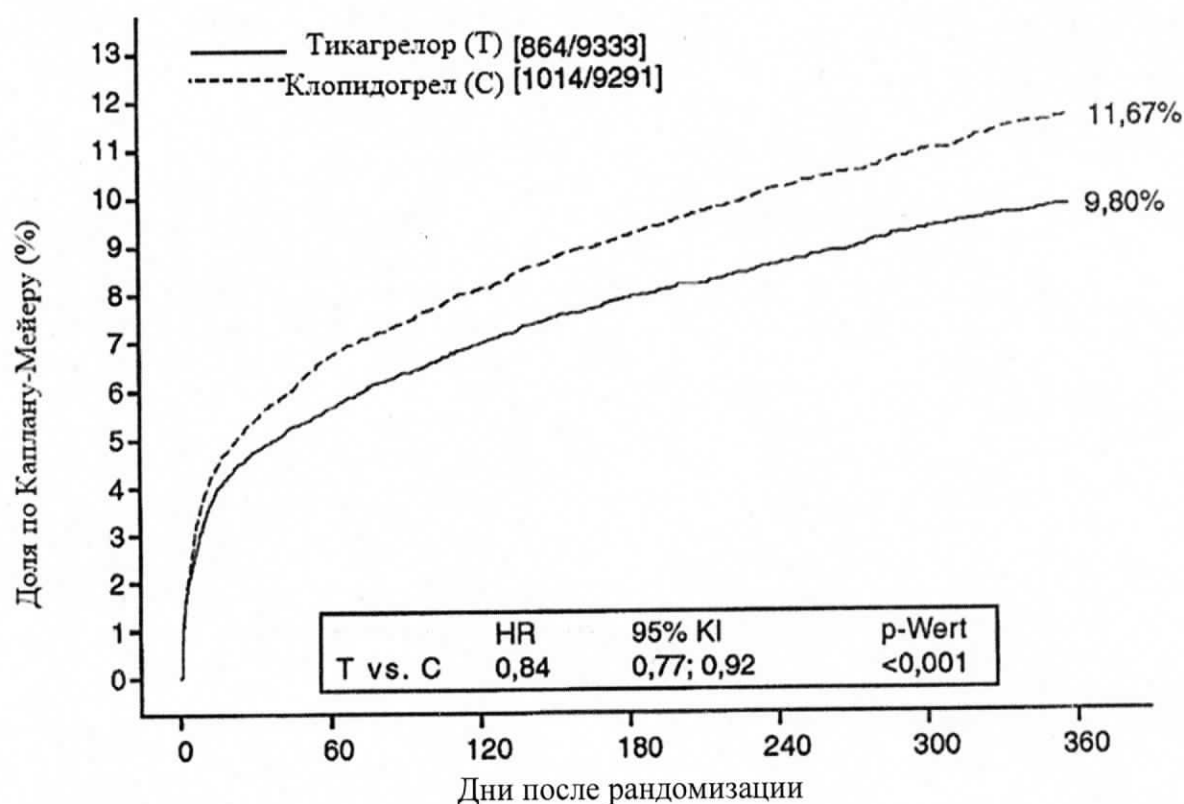
Эффект появлялся рано (абсолютное снижение риска [АСР] 0,6% и относительное снижение риска [ОСР] на 12% через 30 дней), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к АСР на 1,9% в год со снижением ОСР на 16%. Это подтверждает целесообразность лечения пациентов тикагрелором по 90 мг два раза в день в течение 12 месяцев (см. раздел 4.2). Если 54 пациента с острым коронарным синдромом получают лечение тикагрелором вместо клопидогрела, это предотвращает одно атеротромботическое событие; лечение 91 пациента предотвратило один летальный исход в результате сердечно-сосудистых заболеваний (см. Рисунок 1 и Таблицу 4).

Эффективность тикагрелора по сравнению с клопидогрелом показана у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела; пола; наличия в анамнезе сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки, негеморрагического инсульта или реваскуляризации; сопутствующей терапии, включая гепарин, ингибиторы GP-IIb/IIIa и ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5); окончательного диагноза основного события (STEMI, NSTEMI или нестабильная стенокардия) и метода лечения при рандомизации (инвазивного или медикаментозного).

Наблюдалась незначительная взаимосвязь терапии с регионом применения. Так, отношение рисков (ОР) для первичной комбинированной конечной точки было благоприятным для тикагрелора во всем мире, за исключением Северной Америки, где преимущества наблюдались для клопидогрела, что составило 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 первого возникновения любого события в комбинированной конечной точке эффективности.

Рисунок 1 – Анализ первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульта (PLATO).



N подвержено риску

T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Тикагрелор снижал частоту первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом, как в группах с нестабильной стенокардией/NSTEMI, так и в группах со STEMI (Таблица 4). Таким образом, тикагрелор 90 мг два раза в день можно применять с низкими дозами АСК у пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [NSTEMI] или инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]),

включая пациентов, которым проводилось консервативное лечение, и пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Таблица 4: Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности (PLATO)

	Тикагрелор 90 мг два раза в день (% пациентов с событиями) N = 9333	Клопидогрел 75 мг один раз в день (% пациентов с событиями) N = 9291	АСР ^a (%/год)	ОСР ^a (%) (95 % ДИ)	p-значение
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) (кроме бессимптомного ИМ) или инсульт	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Плановое инвазивное вмешательство	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Консервативное лечение	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 (кроме бессимптомного 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
Общая летальность, инфаркт миокарда (кроме бессимптомного ИМ) или инсульт	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Сердечно-сосудистая смерть, общий ИМ, инсульт, ТРИ, РИ, ТИА и другое АТС ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Смертность от любой причины	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 АСР = абсолютное снижение риска; ОСР = относительное снижение риска = (отношение риска 1) × 100 %. Отрицательный ОСР означает увеличение относительного риска.

^b За исключением бессимптомного ИМ

^c ТРИ = тяжелая рецидивирующая ишемия, РИ = рецидивирующая ишемия, ТИА = транзиторная ишемическая атака; АТС = артериальное тромбоэмболическое событие. Общий ИМ включает бессимптомный ИМ, с датой события, установленной на дату обнаружения инфаркта.

^d Номинальный уровень значимости; все остальные формально являются статистически значимыми благодаря заранее определенной иерархической процедуре тестирования.

Генетическое подисследование PLATO

Генотипирование CYP2C19 и ABCB1 у 10285 пациентов в PLATO выявило связи между группами генотипов и результатами исследования PLATO. На превосходство тикагрелора над клопидогрелом в плане снижения серьезных сердечно-сосудистых событий существенно не влияли генотипы пациентов CYP 2C19 или ABCB1. Как и в общем исследовании PLATO, не было различий между тикагрелором и клопидогрелом в отношении общего кровотечения тяжелой степени, независимо от генотипа CYP2C19 или ABCB1. У пациентов с одним или несколькими аллелями «недостаточной функции» для CYP2C19 при приеме тикагрелора по сравнению с клопидогрелом чаще возникали тяжелые кровотечения согласно PLATO, не связанные с АКШ, но сопоставимые с клопидогрелом у пациентов без аллелей «недостаточной функции».

Комбинированная конечная точка эффективности и безопасности

Комбинированная конечная точка эффективности и безопасности (смертность от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт или большое кровотечение по определению исследования PLATO) показывает, что преимущество эффективности тикагрелора по сравнению с клопидогрелом не нейтрализуется случаями больших кровотечений в течение 12 месяцев после ОКС (АСР 1,4 %, ОСР 8 %, ОР 0,92; $p = 0,0257$).

Клиническая безопасность

Холтеровское подисследование

Для того, чтобы изучить возникновение асистолии желудочков (желудочковых пауз) и других эпизодов аритмии во время исследования PLATO, исследователи выполнили холтеровское мониторирование в подгруппе примерно из 3000 пациентов. ЭКГ была выполнена примерно у 2000 из этих пациентов как во время острой фазы ОКС и через один месяц. Основной переменной, представляющей интерес, было возникновение желудочковых пауз ≥ 3 секунд. В острой фазе желудочковые асистолии возникали у большего числа пациентов, принимавших тикагрелор (6,0%), по сравнению с пациентами, принимавшими клопидогрел (3,5%); через 1 месяц они отмечались у 2,2% и 1,6% пациентов, соответственно (см. раздел 4.4). Увеличение желудочковых асистолий в острой фазе ОКС было более выражено при приеме тикагрелора у пациентов с ХСН в анамнезе (9,2% против 5,4% у пациентов без ХСН в анамнезе; у пациентов, принимавших клопидогрел: 4,0% у пациентов с ХСН против 3,6% у пациентов без ХСН в анамнезе). Этот дисбаланс не наблюдался через один месяц: 2,0% против 2,1% при приеме тикагрелора у пациентов с ХСН или без ХСН в анамнезе; и 3,8% против 1,4% у пациентов, принимавших клопидогрел. У этой группы пациентов не было никаких негативных клинических последствий, связанных с этим дисбалансом (включая имплантацию кардиостимулятора).

Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)

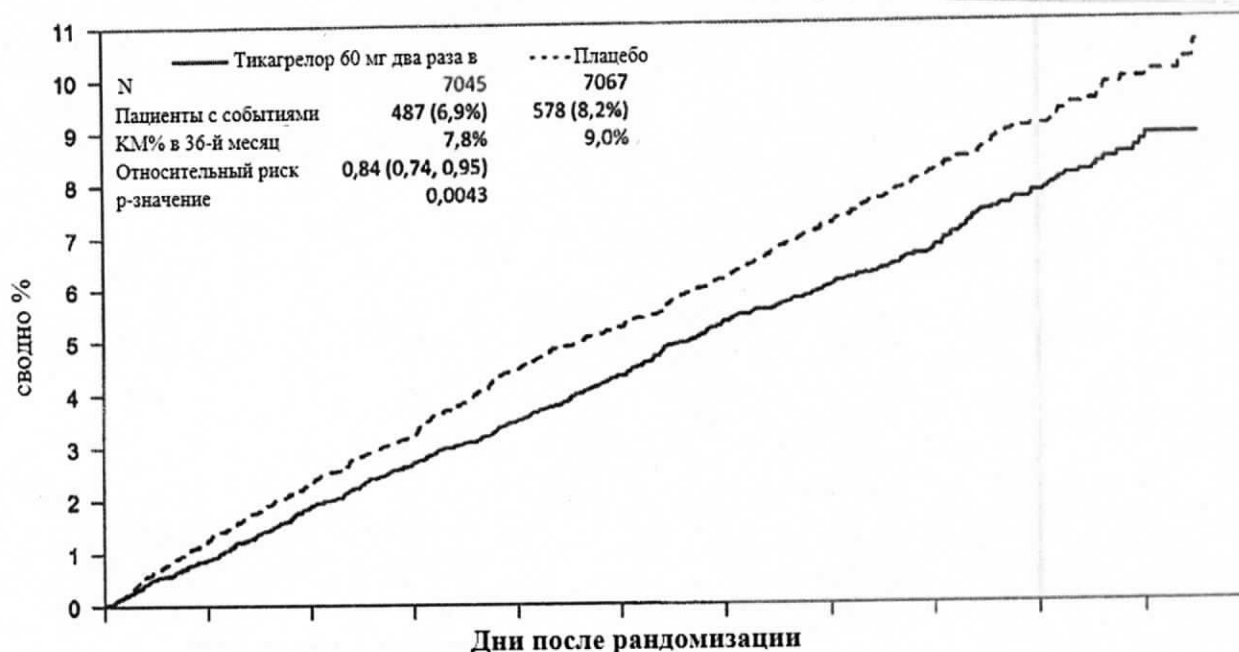
В исследовании PEGASUS TIMI-54 участвовало 21162 пациента, исследование представляло собой управляемое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое с параллельными группами, международное многоцентровое исследование для оценки профилактики атеротромботических событий с применением тикагрелора в 2 дозах (90 мг два раза в день или 60 мг два раза в день) 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.

В исследовании принимали 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 многососудистая ИБС 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 конечной точки смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульта (PEGASUS).



N подвержено риску

Тикагрелор 60 мг	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Плацебо	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

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

		Тикагрелор 60 мг два раза в день+ АСК N = 7045		Монотерапия АСК N=7067		p-значение
Конечные точки	Пациенты с событиями	КМ %	ОР (95 % ДИ)	Пациенты с событиями	КМ %	
Первичная конечная точка						
Комбинированная смерть от сердечно-сосудистых заболеваний/инфаркта миокарда/инсульта	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Инфаркт миокарда	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Инсульт	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Вторичные конечные точки						
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Смертность от любой причины	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Отношение рисков и p-значения были рассчитаны отдельно для монотерапии тикагрелором по сравнению с монотерапией АСК с использованием регрессионной модели Кокса, при этом группа лечения была единственной независимой переменной.
Процентная доля КМ подсчитана на 36-й месяц.

Примечание: Частота первых событий по отношению к таким компонентам как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульт является фактической частотой первых событий по отношению к каждому компоненту и не добавляется к частоте событий по отношению к комбинированной конечной точке.

(s) Обозначает статистическую значимость.

ДИ = доверительный интервал, ОР = отношение рисков; КМ = Каплан-Мейер; ИМ = инфаркт миокарда; N = количество пациентов.

Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в день и 90 мг 2 раза в день в сочетании с АСК превосходил АСК в монотерапии для предотвращения атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульт) с сохраняющимся эффектом лечения в течение всего периода исследования, достигая относительного снижения риска (ОСР) на 16% и абсолютного снижения риска (АСР) на 1,27% для тикагрелора 60 мг и ОСР на 15% и АСР на 1,19% для тикагрелора 90 мг.

Хотя профили эффективности тикагрелора в дозах 90 мг и 60 мг были схожими, было доказано, что более низкая доза лучше переносится и имеет лучший профиль безопасности в отношении риска кровотечения и одышки. Поэтому для профилактики атеротромботических событий (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта) у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и с высоким риском развития атеротромботических событий рекомендуется только тикагрелор 60 мг два раза в день в комбинации с АСК.

По сравнению с монотерапией АСК, АСК + тикагрелор 60 мг 2 раза в день значительно снижал первичную комбинированную конечную точку смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульта. Каждый из этих компонентов внес свой вклад в снижение комбинированной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний 17% ОСР, МИ 16% ОСР, инсульт 25% ОСР).

ОСР для комбинированной конечной точки с 1 по 360 день (17% ОСР) и с 361 дня (16% ОСР) было аналогичным. Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности тикагрелора при длительной терапии более 3 лет.

Не было получено доказательств пользы (отсутствие снижения в отношении первичной комбинированной конечной точки: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта), но отмечалось увеличение частоты обширных кровотечений при применении тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки у клинически стабильных пациентов на протяжении более 2 лет после перенесенного ИМ или более чем через 1 год после прекращения предыдущего лечения ингибиторами АДФ рецепторов (см. также 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 и подростки

Европейское агентство по лекарственным средствам освободило оригинальный продукт от обязательства предоставлять результаты исследований во всех подгруппах детской популяции при острых коронарных синдромах (ОКС) и инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе (см. раздел 4.2 для получения информации о применении у детей и подростков).

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Тикагрелор быстро всасывается, средняя t_{max} составляет примерно 1,5 часа. Образование

основного циркулирующего метаболита AR-C124910XX (также активный) из тикагрелора происходит быстро со средним $t_{\max}$ примерно 2,5 часа. После однократного перорального приема тикагрелора 90 мг здоровым добровольцем натощак $C_{\max}$ составляет 529 нг/мл, а AUC – 3 451 нг*ч/мл. Отношение метаболита к исходному соединению 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 фармакокинетике в популяции пациентов с ОКС.

На основании данных фармакологического анализа популяции из исследования PEGASUS средняя $C_{\max}$ тикагрелора составляла 391 нг/мл, а AUC в равновесном состоянии – 3801 нг*ч/мл для тикагрелора 60 мг. Для тикагрелора 90 мг $C_{\max}$ составляла 627 нг/мл, а AUC – 6255 нг*ч/мл в равновесном состоянии.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составила 36%. Прием пищи с высоким содержанием жиров увеличивал AUC тикагрелора на 21% и снижал $C_{\max}$ активного метаболита на 22%, но не влиял на $C_{\max}$ тикагрелора или AUC активного метаболита. Считается, что эти незначительные изменения имеют минимальное клиническое значение. Поэтому тикагрелор можно принимать независимо от приема пищи. И тикагрелор, и активный метаболит являются субстратами P-гр.

Тикагрелор, который вводится в виде измельченных таблеток, диспергированных в воде, перорально или через назогастральный зонд, имеет биодоступность, сравнимую с биодоступностью целых таблеток, покрытых пленочной оболочкой, относительно AUC и $C_{\max}$ для тикагрелора и активного метаболита. Начальная концентрация (через 0,5 и 1 час после приема внутрь) была выше для измельченных таблеток, диспергированных в воде, по сравнению с целыми таблетками, при этом профиль концентрации после приема (от 2 до 48 часов) в целом был идентичным.

Распределение

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

Биотрансформация

CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, а также их взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 от их активации до ингибирования.

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

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм.

При применении тикагрелора, меченного радиоактивной меткой, средний уровень выведения радиоактивной метки составляет около 84% (57,8% выделяется с фекалиями, 26,5% с мочой). Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составлял приблизительно 7 часов для тикагрелора и 8,5 часов для активного метаболита.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В популяционном фармакокинетическом анализе более высокие концентрации тикагрелора (примерно 25% для $C_{\max}$ и AUC) и активного метаболита наблюдались у пожилых пациентов с ОКС (≥ 75 лет) по сравнению с более молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел 4.2).

Дети и подростки

Нет данных по применению тикагрелора у детей и подростков (см. разделы 4.2 и 5.1).

Пол

У женщин наблюдалась более высокая концентрация тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Различия не считаются клинически значимыми.

Нарушение функции почек

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

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, AUC и $C_{\max}$ тикагрелора 90 мг, введенного в день без диализа, были на 38% и 51% соответственно выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Аналогичное увеличение экспозиции наблюдалось при введении тикагрелора непосредственно перед диализом (49% и 61%, соответственно); это показывает, что тикагрелор не выводится диализом. Концентрация активного метаболита увеличивалась в меньшей степени (AUC 13–14% и $C_{\max}$ 17–36%). Воздействие тикагрелора на ингибирование агрегации тромбоцитов (ИАТ) не зависит от диализа у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и сходно с воздействием у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

$C_{\max}$ и AUC тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени были на 12% и 23% соответственно выше, чем у здоровых субъектов, однако эффект препарата на ИАТ был одинаковым в обеих группах. У пациентов с легкими нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Нет данных применения тикагрелора у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, а также отсутствует фармакокинетическая информация для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. У пациентов, у которых исходные результаты показателей функции печени показали умеренное или сильное повышение, концентрация тикагрелора в плазме крови в среднем была такой же или немного повышенной по сравнению с пациентами, у которых исходные результаты анализов не показали повышения. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести коррекция дозы не рекомендуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Этническая принадлежность

У пациентов азиатского происхождения средняя биодоступность на 39% выше, чем у пациентов европеоидной расы. Биодоступность тикагрелора была на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. В клинических фармакологических исследованиях $C_{\max}$ и AUC тикагрелора у японцев были примерно на 40% выше (на 20% после поправки на массу тела), чем у представителей европеоидной расы. Экспозиция у испанцев или латиноамериканцев, была схожей по сравнению с пациентами европеоидной расы.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

Желудочно-кишечные расстройства наблюдались у нескольких видов животных при клинически значимых уровнях экспозиции (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, результаты канцерогенности считаются маловероятными для людей.

У крыс незначительные аномалии развития наблюдались у материнских особей при ведении токсической дозы (индекс безопасности 5,1). У кроликов наблюдалась небольшая задержка в зрелости печени и развитии скелета у плода при введении высоких доз, но без проявления материнской токсичности (индекс безопасности 4,5).

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 меченым тикагрелором, показали, что тикагрелор и его метаболиты выделяются с молоком крыс (см. раздел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Маннитол (Е 421),
кальция гидрофосфат дигидрат,
крахмал кукурузный,
крахмал кукурузный прежелатинизированный,
тальк (Е 553b),
натрия стеарил фумарат.

Пленочная оболочка таблетки:

Тикагрелор Сандоз, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Поливиниловый спирт (Е 1203),
тальк (Е 553b),
титана диоксид (Е 171),
глицерина монокаприлокапрат,
натрия лаурилсульфат,
железа оксид красный (Е 172),
железа оксид черный (Е 172).

Тикагрелор Сандоз, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Поливиниловый спирт (Е 1203),
тальк (Е 553b),
титана диоксид (Е 171),
глицерина монокаприлокапрат,
натрия лаурилсульфат,
железа оксид желтый (Е 172).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует особых условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

10 таблеток в блистере из алюминия-ориентированного полиамида/алюминия/ПВХ или алюминия-ПВХ/ПЭ/ПВДХ.

6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Оставшейся неиспользованным лекарственный препарат и отходы упаковки следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения,
Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, Любляна.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь,
220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.

Тел.: +375 (17) 370 16 20,

Факс: +375 (17) 370 16 21,

Е-mail: patient.safety.cis@sandoz.com (для нежелательных явлений),

Е-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству).

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тикагрелор Сандоз доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) по адресу: www.rceth.by/Refbank.