|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
| **Код продукта:** | DT-TCG (B01821) |
| **МНН:** | Тикагрелор |
| **Торговое название** | ТИКАГРЕЛОР |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Профилактика атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом, включая пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию. |
| **Идентификационный номер протокола КИ:** | CB01821133 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата окончания сбора информации:** | 04 ноября 2022 г. |
| **Дата версии:** | 08 ноября 2022 г. |
| **Дата окончания сбора информации:** | 27 октября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc118645401)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc118645402)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc118645403)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc118645404)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc118645405)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc118645406)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc118645407)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc118645408)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc118645409)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc118645410)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc118645411)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc118645412)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc118645413)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc118645414)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc118645415)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 17](#_Toc118645416)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 19](#_Toc118645417)

[Список литературы 19](#_Toc118645418)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 21](#_Toc118645419)

[2.1 Описание свойств исследуемого препарата 21](#_Toc118645420)

[2.1.1 Химическая формула 21](#_Toc118645421)

[2.1.2 Структурная формула 21](#_Toc118645422)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 22](#_Toc118645423)

[2.2 Лекарственная форма 22](#_Toc118645424)

[2.2.1 Название лекарственной формы 22](#_Toc118645425)

[2.2.2 Описание лекарственной формы 22](#_Toc118645426)

[2.2.3 Состав лекарственной формы 22](#_Toc118645427)

[2.2.4 Форма выпуска 26](#_Toc118645428)

[2.3 Правила хранения и обращения 26](#_Toc118645429)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 26](#_Toc118645430)

[2.3.2 Срок годности 26](#_Toc118645431)

[2.3.3 Правила по обращению с препаратом 26](#_Toc118645432)

[Список литературы 27](#_Toc118645433)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 27](#_Toc118645434)

[Введение и резюме 27](#_Toc118645435)

[3.1 Доклиническая фармакология 28](#_Toc118645436)

[3.1.1. Механизм действия 28](#_Toc118645437)

[3.1.3. Первичная фармакодинамика 29](#_Toc118645438)

[3.1.4. Вторичная фармакодинамика 32](#_Toc118645439)

[3.1.5. Фармакологическая безопасность 33](#_Toc118645440)

[3.1.6. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 33](#_Toc118645441)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 33](#_Toc118645442)

[3.2.1. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 36](#_Toc118645443)

[3.3. Токсикологические исследования 38](#_Toc118645444)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 38](#_Toc118645445)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 38](#_Toc118645446)

[3.3.3. Генотоксичность 39](#_Toc118645447)

[3.3.4. Канцерогенность 39](#_Toc118645448)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 42](#_Toc118645449)

[3.3.6. Местная переносимость 42](#_Toc118645450)

[Список литературы 43](#_Toc118645451)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 44](#_Toc118645452)

[Введение и резюме 44](#_Toc118645453)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 46](#_Toc118645454)

[4.1.1. Фармакокинетика 46](#_Toc118645455)

[4.1.2. Фармакодинамика 49](#_Toc118645456)

[4.2. Безопасность и эффективность 53](#_Toc118645457)

[4.2.1. Эффективность применения тикагрелора в рамках регистрационных исследований 53](#_Toc118645458)

[4.2.1.1. Эффективность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с комбинацией клопидогрела с АСК 53](#_Toc118645459)

[4.2.1.2. Эффективность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с монотерапией АСК 56](#_Toc118645460)

[4.2.2. Безопасность применения тикагрелора в рамках регистрационных исследований 59](#_Toc118645461)

[4.2.1.2. Безопасность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с комбинацией клопидогрела с АСК 59](#_Toc118645462)

[4.2.2.2. Безопасность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с монотерапией АСК 59](#_Toc118645463)

[Список литературы 59](#_Toc118645464)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 60](#_Toc118645465)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 60](#_Toc118645466)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 61](#_Toc118645467)

[5.3. Инструкции для исследователя 65](#_Toc118645468)

[5.3.1. Показания к применению 65](#_Toc118645469)

[5.3.2. Противопоказания 66](#_Toc118645470)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 67](#_Toc118645471)

[5.3.4. Способ применения и дозы 67](#_Toc118645472)

[5.3.5. Побочное действие 68](#_Toc118645473)

[5.3.6. Передозировка 70](#_Toc118645474)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 71](#_Toc118645475)

[5.3.8. Особые указания 73](#_Toc118645476)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 77](#_Toc118645477)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 77](#_Toc118645478)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 79](#_Toc118645479)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии **№ 1.0 от 08 ноября 2022 г.** Брошюры исследователя по препарату **DT-TCG (МНН: тикагрелор), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 и 90 мг** (внутренний код - B01821) (получатель РУ - АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-ФАРМ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Брилинта® (МНН: тикагрелор), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 и 90 мг (владелец РУ – АстраЗенека АБ, Швеция; производитель: ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия / АстраЗенека АБ, Швеция).

**Заявляемые показания:**

***Для дозировки 90 мг:***

Тикагрелор, применяемый одновременно с ацетилсаллициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI], включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чреcкожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию, (АКШ).

***Для дозировки 60 мг:***

Тикагрелор, применяемый одновременно с ацетилсаллициловой кислотой, показан:

- для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;

- для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Area Under the Curve, площадь под кривой, суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| AUC0-t | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| AUEC | Площадь под фармакокинетической кривой эффекта |
| Cl | Общий клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация |
| CRC | Кривая концентрация-ответ |
| CYP | Цитохром |
| ED50 | Полуэффективная доза |
| F | Абсолютная биодоступность |
| FDA | Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| LCX | Левая периферическая коронарная артерия |
| LD50 | 50% lethal dose, среднелетальная доза |
| PHE | Фенилэфрин |
| P-gp | P-гликопротеин |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TBF | Тканевой кровоток |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| Vss | Кажущийся объем распределения |
| β-АБ | β-Адреноблокаторы |
| АВК | Антагонисты витамина К |
| АВС | Активированное время свертывания |
| АД | Артериальное давление |
| АДФ | Аденозиндифосфорная кислота/ аденозиндифосфат |
| АКШ | Аортокоронарное шунтирование |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АМР | Антагонисты минералкортикоидных рецепторов |
| АО | Акционерное общество |
| АСК | Ацетилсалициловая кислота |
| АСТ | Аспартатаминотрансмфераза |
| АТ III | Антитромбин III |
| АТ-II | Ангиотензин II |
| АТФ | Аденозинтрифосфорная кислота |
| АЦ | Аденилатциклаза |
| АЧТВ | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| БКК | Блокаторы кальциевых каналов |
| БЛНПГ | Блокада левой ножки пучка Гиса |
| БРА | Блокаторы рецепторов ангиотензина II |
| БСК | Болезни системы кровообращения |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ВЭЖХ | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии |
| ВЭЖХ-МС | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией |
| ГАМК | Гамма-аминомасляная кислота |
| ГИТ | Гепарин-индуцированная тромбоцитопения |
| ГМГ-КоА-редуктаза | 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза |
| ДАТ | Двойная антиагрегантная терапия |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ЕС50 | полумаксимальная эффективная доза |
| ЖХ-МС | Жидкостная хромато-масс-спектрометрия |
| ЖХ-МСМС | Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией |
| ИАПФ | Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента |
| ИАТ | Ингибирование агрегации тромбоцитов |
| ИБС | Ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | Инфаркт миокарда |
| ИМбпST | Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| ИМпST | Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST |
| кг | Килограмм |
| ЛЖ | Левый желудочек |
| ЛДГ | Лактатдегидрогеназа |
| ЛПНП | Липопротеины низкой плотности |
| ЛПОНП | Липопротеины очень низкой плотности |
| ЛC | Лекарственное средство |
| м | Метр |
| мг | Миллиграмм |
| Минздрав России | Министерство здравоохранения Российской Федерации |
| мкг | Микрограмм |
| мл | Миллилитр |
| НР/СНР | Нежелательная/серьезная нежелательная реакция |
| НС | Нестабильная стенокардия |
| НЯ/СНЯ | Нежелательное/серьезное нежелательное явление |
| ОИМ | Острый инфаркт миокарда |
| ОКС | Острый коронарный синдром |
| ОКСбпST | Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST |
| ОКСпST | Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST |
| ОПСС | Общее периферическое сопротивление сосудов |
| ОР | Отношение рисков |
| ПГА2 | Простагландин А2 |
| ПГД2 | Простагландин Д2 |
| РААС | Ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| РФ | Российская Федерация |
| Сmax | Максимальная концентрация в плазме крови |
| СН | Сердечная недостаточность |
| САР | Снижение абсолютных рисков |
| СОР | Снижение относительных рисков |
| ССЗ | Сердечно-сосудистые заболевания |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТТП | Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура |
| ФВЛЖ | Фракция выброса левого желудочка |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФДЭ | Фосфодиэстераза |
| ФК | Фармакокинетика |
| ФК | Функциональный класс |
| ХСН | Хроническая сердечная недостаточность |
| цАМФ | Циклический *аденозинмонофосфат* |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЦОГ | Циклооксигеназа |
| ЦОГ-1 | Циклооксигеназа 1 типа |
| ЦОГ-2 | Циклооксигеназа 2 типа |
| ч | Час |
| ЧКВ | Чрескожное коронарное вмешательство |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | Электрокардиография |
| ЯМР | Ядерно-магнитный резонанс |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия протокола** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 08 ноября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смертности в Российской Федерации (56,6% от общей смертности). Из общего количества смертей (от любых причин) в России около 1,2 млн случаев связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), из которых 28,9% приходятся на ишемическую болезнь сердца, включая, в первую очередь, острый коронарный синдром (ОКС).

В основе различных клинических проявлений сосудистой патологии лежит общий анатомический субстрат в виде дисфункции эндотелия артерий, хронического воспаления и повреждения покрышки атеросклеротической бляшки, замедления кровотока, формирования внутрисосудистого тромба. Одним из ключевых моментов борьбы с данной патологией является назначение антиагрегантов.

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 инициировании 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. По сравнению с другими изученными антагонистами P2Y12-рецепторов, являющимися производными тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством и ингибирует тромбоциты исходной молекулой, хотя 30-40% своей активности он обязан метаболиту (AR C124910XX), образующемуся при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор оказывает более быстрый, устойчивый и предсказуемый эффект, а также вызывает меньший риск кровотечений. В России тикагрелор зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2011 г.

Для изучения тикагрелора было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований *in vitro*, *in vivo*, а также *ex vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства тикагрелора.

Клиническая разработка тикагрелора включает 41 клиническое исследование I фазы, 4 исследования II фазы по клинической фармакологии (ФК и/или ФД), два исследования II фазы по подбору дозы и 2 исследования III фазы: исследование PLATO – для оценки пользы и риска тикагрелора в сочетании с аскорбиновой кислотой (АСК) у пациентов с ОКС в течение 24 часов до включения в исследование; исследование PEGASUS – для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов с ИМ в анамнезе.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев тикагрелор хорошо переносился в дозах до 900 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. В исследовании однократной возрастающей дозы желудочно-кишечная токсичность лимитировала максимальную переносимую дозу. У пациентов тикагрелор применялся в виде нагрузочной дозы до 270 мг с дальнейшим двукратным приемом доз до 180 мг или двукратных доз до 400 мг. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, тикагрелор быстро абсорбируется со средней Tmax примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней Tmax примерно 2,5 часа. Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Тикагрелор можно назначать вне зависимости от времени приема пищи. Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит связываются с белками плазмы крови (>99%). CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 варьирует от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами гликопротеина Р (P-gp). Системная экспозиция активного метаболита AR-C124910XX составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора. Для тикагрелора охарактеризовано в общей сложности 10 метаболитов из мочи, кала и плазмы. 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. Неизменный тикагрелор, обнаруженный в фекалиях, составил 27%. Выведение тикагрелора и активного метаболита (а также его глюкуронидного конъюгата) 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.

В регистрационных исследованиях тикагрелора приняло участие в общей сложности 39786 пациентов. В базовом исследовании PLATO сравнивали назначение тикагрелора и клопидогрела как в дополнение к лечению низкими дозами АСК в профилактике тромботических событий у пациентов с ОКС, включая пациентов, находящихся на медикаментозном лечении, так и у пациентов, получающих ЧКВ или АКШ. В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), и которые лечились консервативно, либо посредством ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Препарат Брилинта® снижает относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,77-0,92; р=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21% (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал 0,69-0,91; р=0,0013), инфаркта миокарда на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,75-0,95; р=0,0045).

Исследование PEGASUS-TIMI 54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с АСК в низкой дозе по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1-3 лет до рандомизации), и с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст > 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарного русла или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии. Тикагрелор в дозе 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска на 16% и снижению абсолютного риска на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению относительного риска на 15% и снижению абсолютного риска на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): кровотечение, связанное с заболеваниями крови, гиперурикемия и одышка.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были подагра/ подагрический артрит, головокружение, обморок, головная боль, вертиго, артериальная гипотензия, кровотечение из органов дыхательной системы, желудочно- кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор, подкожная или кожная геморрагия, кожный зуд, кожная сыпь, кровотечение из мочевыводящих путей, повышение концентрации креатинина в крови, кровотечение после проведения манипуляций, травматические кровотечения, кровотечение из опухоли, гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, спутанность сознания, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в глаз, кровоизлияние в ухо, ретроперитонеальное кровотечение, кровоизлияние в мышцы, кровотечение из половых путей.

DT-TCG - воспроизведенный препарат Тикагрелора, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату тикагрелора Брилинта® (владелец РУ - АстраЗенека АБ, Швеция), имея отличия в количественном и качественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-TCG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Брилинта® (АстраЗенека АБ, Швеция) в дозировке 90 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД – 0,2% раствор полисорбата 80). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-TCG эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Брилинта®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата тикагрелора позволит снизить цену современной терапии острого коронарного синдрома и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

N-[3-хлоро-4-[(3-флюорофенил) метокси]фенил]-6-[5-[(2-метилсульфонилэтиламино) метил]-2-фурил] хиназолин-4-амин

## 1.2. Международное непатентованное название

Тикагрелор.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ТИКАГРЕЛОР.

Внутреннее название - DT-TCG.

Код продукта - B01821.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - тикагрелор.

## 1.5. Фармакологическая группа

Антикоагулянты. Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин) в комбинациях.

## 1.6. Код по АТХ

B01AC24

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти в Российской Федерации (РФ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2011 г. смертность от ИБС в нашей стране составила 323 случая на 100 тыс. населения, что значительно превышает показатели смертности в странах с высоким уровнем дохода. Инфаркт миокарда в России ежегодно регистрируют у 0,2–0,6 % мужчин в возрасте 40–59 лет и у 1,7 % мужчин в возрасте 60–64 лет. У женщин среднего возраста острый инфаркт миокарда (ОИМ) развивается в 2,5–5 раз реже, чем у мужчин; в возрасте 60 лет и старше разница в заболеваемости мужчин и женщин существенно снижается [1, 2].

ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Термин “острый коронарный синдром” используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины “инфаркт миокарда” и “нестабильная стенокардия” используются при формулировании заключительного диагноза. ОКС может быть, как проявлением дестабилизации хронического течения ИБС, так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб. ОИМ — острое повреждение миокарда вследствие его ишемии. НС – остро возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для некроза кардиомиоцитов (выброса в кровоток биомаркеров некроза миокарда в количестве, достаточном для диагностики ОИМ). Включает пациентов с затяжным (>20 минут) ангинозным приступом в покое, впервые возникшей, прогрессирующей или постинфарктной стенокардией. Впервые возникшая стенокардия – появление стенокардии в предшествующие 28 суток, тяжесть которой соответствует как минимум II функциональному классу (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. Прогрессирующая стенокардия (стенокардия crescendo) – острое утяжеление ранее стабильной стенокардии в предшествующие 28 суток с появлением характеристик, присущих как минимум III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

На этапе предварительного диагноза ОКС и ОИМ выделяют ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), ИМпST (к этой группе относят также остро возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса [БЛНПГ]), а также ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). При постановке заключительного диагноза выделяют ИМпST (к этой группе относят также остро возникшую БЛНПГ), ИМбпST и НС. Кроме того, существуют классификации инфаркта миокарда (ИМ) на основании изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), глубины поражения, локализации очага некроза, на основании наличия ИМ в анамнезе, а также выделяют разные типы ИМ.

Относительная заболеваемость ИМпST снижается, в то время как заболеваемость ИМбпST увеличивается. По данным Шведского регистра ИМ заболеваемость ИМпST составила 58 на 100 тыс. населения в год по данным за 2015 год. В других европейских странах, заболеваемость варьируется от 144 на 100 тыс. населения в год. Согласно статистическим данным, заболеваемость ИМпST в США снизилась с 133 на 100 тысяч населения в 1999 году до 50 на 100 тысяч населения в 2008 году. Однако заболеваемость ИМбпST осталась без значимых изменений или незначительно увеличилась. Следует отметить, что выявлена тенденция к увеличению заболеваемости ИМпST среди молодого населения. При этом, ИМпST чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

Смертность среди пациентов с ИМпST зависит от многих факторов, включая преклонный возраст, класс по Killip, временную задержку от момента постановки диагноза ИМпST до инициации лечения, наличие экстренной медицинской помощи, интегрированной в региональную сеть, стратегию лечения, ИМ в анамнезе, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности, количество пораженных коронарных артерий и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [3, 4, 5, 6].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в большинстве случаев обусловлен тромботической окклюзией крупной коронарной артерии. Незамедлительное восстановление коронарного кровотока - основной метод лечения ИМ, который позволяет уменьшить размер пораженного миокарда, и таким образом улучшить прогноз и качество жизни. Проведение эффективной и своевременной реперфузионной терапии – главная лечебно-организационная задача у этой категории больных [4].

К основным стратегиям восстановления коронарного кровообращения относятся: механическая реперфузия - чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); фармакологическая реперфузия - догоспитальный и госпитальный тромболизис; фармакоинвазивное лечение - тромболизис с последующей ранней ангиографией и механическим вмешательством, если оно показано [4].

Медикаментозная терапия включает в себя применение разных групп препаратов как в остром периоде, так и на этапе дальнейшего амбулаторного лечения [3, 4, 5].

*Наркотические анальгетики*

Купирование ангинозной боли имеет важное значение для комфорта пациента. Более того, ангинозная боль ассоциирована с симпатической активацией, которая приводит к вазоконстрикции и увеличению нагрузки на сердце. Внутривенное введение наркотического анальгетика (предпочтительно морфина) рекомендуется для купирования болевого синдрома, связанного с ишемией миокарда, сохраняющегося на фоне применения короткодействующих органических нитратов и β-адреноблокаторов (β-АБ). Стимулирует мю-, дельта- и каппа-подвиды опиоидных рецепторов. Угнетает межнейронную передачу болевых импульсов в центральной части афферентного пути, снижает эмоциональную оценку боли и реакцию на нее. Оказывает противошоковое действие при травмах и тормозящее влияние на условные рефлексы [8].

*Анксиолитики*

Состояние тревожности является естественной реакцией пациента на боль и страх при ИМ. Соответственно, важно успокоить пациента и его близких. У пациентов с выраженной тревожностью допустимо применение мягких транквилизаторов (обычно бензодиазепина). Производные бензодиазепина взаимодействуют со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМКА-рецепторном комплексе в лимбической системе мозга, таламусе, гипоталамусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), что обусловливает повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора. В результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение межнейронной передачи в соответствующих отделах центральной нервной системы (ЦНС). Анксиолитическая активность проявляется способностью купировать внутреннее беспокойство, страх, тревогу, напряжение. Оказывает антипаническое и амнестическое (преимущественно при парентеральном применении) действие [9].

*Органические нитраты*

Для уменьшения симптомов, связанных с ишемией миокарда, пациентам с ОКСбпST рекомендуется сублингвальный прием быстродействующих органических нитратов [6]. Увеличивает содержание свободного радикала оксида азота (NO), который активирует гуанилатциклазу и увеличивает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), контролирующего дефосфорилирование легких цепей миозина в гладкомышечных клетках сосудов. Расширяет преимущественно венозные сосуды, вызывает депонирование крови в венозной системе и снижает венозный возврат крови к сердцу (преднагрузку) и конечное диастолическое наполнение левого желудочка. Системная артериальная вазодилатация (расширяет в основном крупные артерии) сопровождается снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и артериального давления (АД), т.е. постнагрузки. Снижение пред- и постнагрузки на сердце приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде; снижает повышенное центральное венозное давление и давление заклинивания в легочных капиллярах; незначительно повышает частоту сердечных сокращений (ЧСС), ослабляет сопротивление коронарных артерий и улучшает сердечный кровоток (за исключением случаев чрезмерного снижения системного АД или значительного повышения ЧСС, когда возможно ухудшение коронарного кровотока). Не рекомендуется рутинное применение органических нитратов из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз [6]. После острого периода нитраты остаются эффективными помощниками в купировании симптомов постинфарктной стенокардии [10].

*Бета-адреноблокаторы (*β-АБ)

У пациентов с ОКСбпST при сохраняющейся ишемии миокарда рекомендуется скорейшее начало использования β-АБ для уменьшения выраженности ишемии миокарда и профилактики связанных с ней осложнений, если к препаратам этой группы нет противопоказаний. Дополнительными основаниями для раннего начала применения β-АБ являются артериальная гипертензия, тахикардия и тахиаритмии. Оральные бета-блокаторы показаны пациентам с ОКСпST с сердечной недостаточностью (СН) и/или фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤40%, если нет противопоказаний. Наиболее заметным эффектом β-АБ является отрицательный хронотропный эффект, приводящий к снижению ЧСС в состоянии покоя и при нагрузке. Наблюдается снижение сердечного выброса в покое и при нагрузке с незначительным наблюдаемым изменением ударного объема и лишь небольшим увеличением давления в правом предсердии или давления заклинивания в легочных капиллярах в покое и при нагрузке. Факторы, которые могут быть вовлечены, включают: снижение сердечного выброса; подавление секреции ренина почками; снижение тонического симпатического влияния сосудодвигательных центров головного мозга [11].

*Блокаторы кальциевых каналов*

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) — вазодилататоры периферических артерий, которые действуют непосредственно на гладкие мышцы сосудов, вызывая снижение ОПСС и снижение АД. Точные механизмы, с помощью которых БКК эффективны при стенокардии, полностью не определены, но предполагается, что у пациентов со стенокардией напряжения данные препараты снижают ОПСС, уменьшают постнагрузку на сердце и, следовательно, потребность миокарда в кислороде при любом заданном уровне физической нагрузки. Было продемонстрировано, что БКК устраняют сужение и восстанавливают кровоток в коронарных артериях и артериолах в ответ на кальций, адреналин, серотонин и аналог тромбоксана А2 на экспериментальных моделях у животных и на коронарных сосудах человека *in vitro*. Это подавление коронарного спазма отвечает за эффективность БКК при вазоспастической стенокардии (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) [12].

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензина II*

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рекомендуются пациентам с низкой ФВЛЖ (<40%) или СН в раннем периоде ИМ [6]. Обзор исследований показал, что ранняя терапия ИАПФ при ИМпST безопасна, хорошо переносится, и ассоциируется с небольшим, но достоверным снижением 30-дневной смертности, причем наибольшая польза наблюдается в течение первой недели [383, 393]. Терапия ИАПФ показана пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), СН, гипертонией или диабетом, и должна быть рекомендована всем пациентам с ИМпST и ИМбпST [6]. Пациентам, которые не переносят ИАПФ, следует назначить блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). ИАПФ препятствуют превращению ангиотензина I в ангиотензин II (АТ-II), антагонисты ангиотензина II блокируют рецепторы АТ-II, что влечет за собой увеличение активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи в ответ на высвобождение ренина) и уменьшение секреции альдостерона и, как следствие, небольшое повышение уровня калия в сыворотке одновременно с потерей натрия и жидкости. Происходит снижение ОПСС у пациентов с артериальной гипертензией без изменения или увеличения сердечного выброса [13, 14].

*Антагонисты минералкортикоидных рецепторов*

Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР) рекомендуется у пациентов с дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ ≤40%) и СН после ИМпST, а также у пациентов с ОКСбпST и сохраняющейся СН II-IV ФК по NYHA при ФВ ЛЖ ≤35%, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови >221 мкмоль/л у мужчин или >177 мкмоль/л у женщин) и гиперкалиемии (если уровень калия в крови >5,0 ммоль/л), к терапевтическим дозам ИАПФ и β-АБ рекомендуется добавить АМР (предпочтительно эплеренон) для предотвращения СН и смерти [6]. Эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном — ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [15].

*Гиполипидемические препараты*

У всех пациентов с ОКСбпST в период госпитализации рекомендуется начать или продолжить лечение высокими дозами ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) вне зависимости от исходного уровня холестерина в крови, если к ним нет противопоказаний, и высокая доза ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы хорошо переносится, с целью снижения риска повторных ишемических событий [6]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают уровень Хс и липопротеинов в плазме за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза Хс в печени, увеличивая количество печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клетки, усиливающих поглощение и катаболизм ЛПНП. Кроме того, эти препараты подавляют синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, снижая таким образом общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП [16].

*Антиагреганты и антикоагулянты*

У пациентов с ОКСбпST в начале лечения рекомендуется тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК, ингибитора Р2Y12-рецепторов тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК с ингибитором Р2Y12-рецепторов тромбоцитов или на сочетание апиксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана или непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина K [АВК]) с одним или двумя антиагрегантами. АСК рекомендуется на неопределенный срок всем пациентам с ИМпST. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), включающая аспирин и ингибитор P2Y12 (т.е. прасугрел, тикагрелор или клопидогрел), рекомендуется всем пациентам с ИМпST, которым выполнено первичное ЧКВ (до 12 мес.). Клопидогрель рекомендуется в течение 1 месяца у пациентов, перенесших тромболизисис без последующего ЧКВ с возможным продолжением ДАТ до 12 месяцев [3, 4].

Антагонисты P2Y12-рецепторов избирательно уменьшают связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов гликопротеина IIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя агрегацию тромбоцитов. Уменьшают агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ). Необратимо (тикагрелор – обратимо) связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ [17, 18].

АСК ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, блокирует синтез простагландинов (ПГA2, ПГD2, ПГF2aльфа, ПГE1, ПГE2 и др.) и тромбоксана. Уменьшает гиперемию, экссудацию, проницаемость капилляров, активность гиалуронидазы, ограничивает энергетическое обеспечение воспалительного процесса путем угнетения продукции аденозинтрифосфата (АТФ). Уменьшение содержания тромбоксана А2 в тромбоцитах приводит к необратимому подавлению агрегации, несколько расширяет сосуды. Антиагрегантное действие сохраняется в течение 7 суток после однократного приема [19].

Механизм действия ривароксабана/апиксабана/эдоксбана связан с обратимым ингибированием свободного и связанного с тромбом фактора Ха. Для реализации своей прямой функции им не требуется наличие антитромбина III. Помимо этого, тот же апиксабан способен ингибировать активность протромбиназы, а также опосредованно ингибировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Дабигатран конкурентно связывается с активным центром тромбина, таким образом предотвращая превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин. Препарат оказывает ингибирующее воздействие как на свободный тромбин, так и на тромбин, связанный с фибриновым сгустком, а также на вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов [20, 21].

Основным представителем АВК является варфарин. Варфарин, как и другие кумариновые антикоагулянты, действует путем ингибирования синтеза витамин-K-зависимых факторов свертывания крови, к которым относятся факторы II, VII, IX и X, а также антикоагулянтные белки C и S [22].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

В основе различных клинических проявлений сосудистой патологии лежит общий анатомический субстрат в виде дисфункции эндотелия артерий, хронического воспаления и повреждения покрышки атеросклеротической бляшки, замедления кровотока, формирования внутрисосудистого тромба. Одним из ключевых моментов борьбы с данной патологией является назначение антиагрегантов [4].

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 АДФ, но его взаимодействие с P2Y12-рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в инициировании 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. По сравнению с другими изученными антагонистами P2Y12-рецепторов, являющимися производными тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством и ингибирует тромбоциты исходной молекулой, хотя 30-40% своей активности он обязан метаболиту (AR C124910XX), образующемуся при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор оказывает более быстрый, устойчивый и предсказуемый эффект, а также вызывает меньший риск кровотечений [23].

В исследовании PLATO на фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор сравнивался с клопидогрелом 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. Было показано, что уже на 30 день терапии тикагрелор снизил риски атеротромботических событий (САР на 0,6%, СОР – 12%), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев. А также тикагрелор снижает риск комбинированной конечной точки (сердечно- сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16%, сердечно-сосудистой смерти на 21%, инфаркта миокарда на 16% [24].

Тикагрелор – пероральный, селективный и обратимый антагонист P2Y12-рецепторов прямого действия, предотвращающий аденозиндифосфат-опосредованную P2Y12-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Препарат тикагрелор, применяемый одновременно с АСК, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с ОКС (НС, ИМБПST или ИМпST), включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых ЧКВ или АКШ. Эффективность препарата была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы.

В России препарат зарегистрирован и используется с 2011 г. В июле 2011 года тикагрелор был одобрен FDA, как препарат лечения различных категорий больных с ОКС. В конце 2011 г. тикагрелор получил одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА). К настоящему моменту доступны данные о безопасности тикагрелора, полученные в ходе клинических исследований тикагрелора и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 575 добровольцев 21 клинического исследования I фазы, на данных 1412 пациентов, получавших тикагрелор в 4 клинических исследованиях фазы II, на данных 39786 пациентов, получавших тикагрелор в 2 клинических исследованиях фазы III, а также на данных 9006 пациентов, получавших тикагрелор, в исследовании IV фазы [24].

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): кровотечение, связанное с заболеваниями крови, гиперурикемия и одышка.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были подагра/ подагрический артрит, головокружение, обморок, головная боль, вертиго, артериальная гипотензия, кровотечение из органов дыхательной системы, желудочно- кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор, подкожная или кожная геморрагия, кожный зуд, кожная сыпь, кровотечение из мочевыводящих путей, повышение концентрации креатинина в крови, кровотечение после проведения манипуляций, травматические кровотечения, кровотечение из опухоли, гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, спутанность сознания, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в глаз, кровоизлияние в ухо, ретроперитонеальное кровотечение, кровоизлияние в мышцы, кровотечение из половых путей [24].

DT-TCG – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг и 90 мг – воспроизведенный препарат тикагрелора, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Тикагрелора Брилинта® (владелец РУ - АстраЗенека АБ, Швеция), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-TCG в сравнении с референтным препаратом Брилинта®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата DT-TCG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг (АО «Р-Фарм», Россия), в сравнении с оригинальным препаратом Брилинта®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг (АстраЗенека АБ, Швеция).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата тикагрелора позволит снизить цену современной терапии острого коронарного синдрома.

## Ожидаемые показания к применению

***Для дозировки 90 мг:***

Тикагрелор, применяемый одновременно с ацетилсаллициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI], включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чреcкожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию, (АКШ).

***Для дозировки 60 мг:***

Тикагрелор, применяемый одновременно с ацетилсаллициловой кислотой, показан:

- для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;

- для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ.

## Список литературы

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
2. Общая врачебная практика: национальное руководство. В 2 т. Т. I / под ред. акад. РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
3. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehs215;
5. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (14). P. 1787–1847
6. Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затейщиков Д. А., Панченко Е.П. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал, 2021; 26(4). doi:10.15829/1560-4071-2021-4449
7. Михайлова И. Е. Антитромбоцитарные препараты в профилактике и лечении коронарного атеротромбоза. Обзор литературы //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2014
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Морфин, раствор для подкожного введения, 10 мг/мл <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=135158a8-d771-49fa-a9db-f8234e85f007>
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лоразепам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,0 мг/2,5 мг.

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=9f6d8730-8649-4b17-9651-e0c1fb4b243f

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нитроглицерин, таблетки подъязычные, 0,5 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a12f16a4-bb31-467e-b035-90fd1ddb0522>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Беталок®, таблетки, 100 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4162eae8-77b4-48ac-8354-7d0e6a932e21>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коринфар®, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=857a0353-2815-4808-8c43-e39d6ba3a0bd>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Перинева®, таблетки, 2 мг/4 мг/8 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f5e448f2-03ea-47a0-b1d6-aebce840ef56>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диован®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг/160 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df8a2367-fd19-43e6-a68c-3019d3931f17>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инспра®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг/50 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5d60abed-c3af-40bd-b40c-3e813f74ee5e>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Роксера®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/10 мг/15 мг/20 мг/30 мг/40 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41b27ea5-8861-435d-b71e-fe1181de989b>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=39aa55a5-1533-406c-a242-81342e01555e>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффиент®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/10 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce730138-7df4-4738-9d22-9e73aa3ab58f>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацекардол®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/100 мг/300 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b07ce82e-1ea5-4063-b9f2-0a614a165bb5>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ab5fb3b6-376c-4ce6-a72c-6a7307398c59>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лидоксабан®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг/30 мг/60 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9f305d8-cea2-45f7-934f-a777b125b0a9>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варфалан®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.

<https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74e1398a-5174-4895-94a0-3218c0006d1d>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг. <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=645ec9c9-6466-4960-834e-b0b9295db485>
2. EMA. Anex I. Brilique. Summary of product characterics. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brilique-epar-product-information_en.pdf>

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

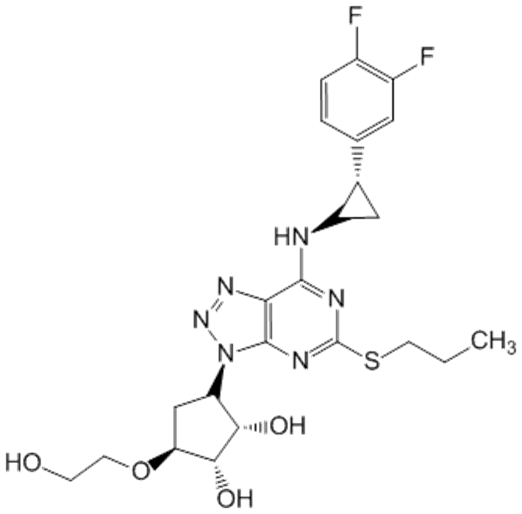
## 2.1 Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1 Химическая формула

C23H28F2∙N6O4S

### 2.1.2 Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула тикагрелора.

****

**2.5. Молекулярная масса:**

522,57 Да.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Тикагрелор представляет собой порошок белого или бледно-красно-желтого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне. Температура плавления: от 140 до 142 ℃.

## 2.2 Лекарственная форма

### 2.2.1 Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2 Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-TCG планируется выпускать в дозировках – 60 и 90 мг.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3 Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-TCG во всех дозировках.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компонент** | **Для дозировки** | |
| **60 мг** | **90 мг** |
| *Действующее вещество:* | |  |
| Тикагрелор | 60,0 мг | 90,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 73,0 мг | 109,5 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая 200 | 40,0 мг | 60,0 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 16,0 мг | 24,0 мг |
| Гипромеллоза тип Е3 | 8,0 мг | 12,0 мг |
| Магния стеарат | 2,0 мг | 3,0 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 1,0 мг | 1,5 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **200,0 мг** | **300,0 мг** |
| Пленочная оболочка: Готовое пленочной покрытие [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 3350\* – 20,2 %, титана диоксид – 20,2 %, тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 4,8 %] | 6,0 мг | 9,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **206,0 мг** | **309,0 мг** |
| **Примечание:**  \* макрогол с молекулярной массой 3350. | | |

Препарат DT-TCG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг и 90 мг – воспроизведенный препарат тикагрелора, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному составу действующего вещества референтному препарату Брилинта® (владелец РУ – АстраЗенека АБ, Швеция; производитель: ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия), однако есть различие в качественном и количественном составе вспомогательных веществ (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-TCG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Брилинта® (АстраЗенека АБ, Швеция) в дозировке 90 мг.

| **Компонент** | **DT-TCG** | **Брилинта®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Тикагрелор | 90,0 мг | 90,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Маннитол | - | 126 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 109,5 мг | - |
| Кальция гидрофосфат | - | 63 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая 200 | 60,5 мг | - |
| Кроскармеллоза натрия | 24,0 мг | - |
| Гипромеллоза тип Е3 | 12,0 мг | - |
| Карбоксиметилкрахмал натрия | - | 9 мг |
| Гипролоза | - | 9 мг |
| Магния стеарат | 3,0 мг | 3 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 1,5 мг | - |
| **Масса таблетки без оболочки** | **300,0 мг** | **300,0 мг** |
| Пленочная оболочка\* | 9,0 мг | 9,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **309,0 мг** | **309,0 мг** |
| **Примечание:**  \* Состав пленочной оболочки препарата DT-TCG Готовое пленочное покрытие [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 3350 – 20,2 %, титана диоксид – 20,2 %, тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 4,8 %];  Состав пленочной оболочки препарата Брилинта®: гипромеллоза 2910 – 5,6 мг, титана диоксид Е171 – 1,7 мг, тальк – 1 мг, краситель железа оксид желтый Е172 – 0,1 мг, макрогол-400 – 0,6 мг. | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-TCG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Брилинта® (владелец РУ – АстраЗенека АБ, Швеция; производитель: ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия) в дозировке 90 мг.

Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5℃ и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали четыре среды растворения: 0,2% раствор полисорбата 80 (среда по проекту НД); буферный раствор с pH 1,2, ацетатный буферный раствор с pH 4,5 и фосфатный буферный раствор с pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 30, 45, 60 и 75 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследования установлена эквивалентная кинетика растворения исследуемого препарата и препарата сравнения во всех испытуемых средах растворения. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-TCG, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 90 мг в сравнении с препаратом Брилинта®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 90 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-TCG,**  **тппо 90 мг, с. 011022** | **Брилинта,**  **тппо 90 мг, с. 1580421** |
| 0,2 % раствор полисорбата 80 | 10 | 74,3 | 73,1 |
| 15 | 83,7 | 80,1 |
| 30 | 94,2 | 86,9 |
| 45 | 97,4 | 90,1 |
| 60 | 99,6 | 92,5 |
| 75 | 100,5 | 92,9 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***66*** | |
| Буферный раствор с рН 1,2 | 10 | 13,6 | 10,9 |
| 15 | 14,4 | 13,1 |
| 30 | 15, | 14,9 |
| 45 | 16,0 | 15,5 |
| 60 | 15,4 | 16,8 |
| 75 | 17,0 | 17,4 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Ацетатный буферный раствор с рН 4,5 | 10 | 5,3 | 7,2 |
| 15 | 6,8 | 7,7 |
| 30 | 6,7 | 8,5 |
| 45 | 6,2 | 7,9 |
| 60 | 7,0 | 8,4 |
| 75 | 7,2 | 8,4 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Фосфатный буферный раствор с рН 6,8 | 10 | 4,8 | 5,3 |
| 15 | 5,7 | 6,1 |
| 30 | 5,3 | 6,9 |
| 45 | 5,2 | 7,4 |
| 60 | 5,3 | 7,6 |
| 75 | 5,7 | 7,9 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |

**Рисунок 2-1.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-TCG и Брилинта® в дозировке 90 мг в 0,2% растворе полисорбата.

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-TCG и Брилинта® в дозировке 90 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-TCG и Брилинта® в дозировке 90 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-TCG и Брилинта® в дозировке 90 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг и 90 мг.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 (для дозировки 90 мг), 56 или 168 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, по 1 (для дозировки 90 мг), 4 или 12 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25°С.

### 2.3.2 Срок годности

2 года.

### 2.3.3 Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения по теме: «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ТИКАГРЕЛОР таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг» производства АО «Р-Фарм», Российская Федерация и «Брилинта® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг» производства ООО «АстраЗенека Индастриз», Российская Федерация, от 13 октября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-TCG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тикагрелора, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату тикагрелора Брилинта® (владелец РУ – АстраЗенека АБ, Швеция; производитель: ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ, что позволяет ожидать, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-TCG, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата тикагрелора. Поскольку лекарственный препарат DT-TCG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований тикагрелора включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Тикагрелор – обратимый селективный антагонист P2Y12-рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y12-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов как *in vivo*, так и *ex vivo*. По сравнению с другими изученными антагонистами P2Y12-рецепторов, являющимися производными тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством и ингибирует тромбоциты исходной молекулой, хотя 30-40% своей активности он обязан метаболиту (AR C124910XX), образующемуся при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор оказывает более быстрый, устойчивый и предсказуемый эффект, а также вызывает меньший риск кровотечений [1, 18].

После перорального введения тикагрелор довольно быстро всасывается, хорошо связывается с белками плазмы. Основными общими для всех видов путями биотрансформации при 4-часовой инкубации были: окисление, N- и О-деалкилирование и сульфатная конъюгация. Гепатоциты мыши, крысы, обезьяны и человека дали качественно сходные профили метаболитов, отличающиеся, прежде всего, степенью метаболизма. В плазме [14C]-Тикагрелор был наиболее представленным радиоактивным соединением у всех видов животных. Тикагрелор подвергался более экстенсивному метаболизиму у самцов крыс, чем у самок, однако метаболические профили были сходными. У собак и человека, [14C]-Тикагрелор был единственным присутствующим радиоактивным соединением, поддающимся количественному определению. Преобладающий путь выведения у мышей, крыс и собак – с фекалиями.

Тикагрелор не влияет на сердечно-сосудистую, центральную, периферическую или вегетативную нервную систему, однако отмечено некоторое влияние препарата дыхательную систему и почки после введения доз ≥10 мг/кг и на желудочно-кишечный тракт после введения доз 100 мг/кг.

В исследованиях при однократном введении тикагрелор оказался малотоксичным соединением. В исследованиях при многократном введении основное воздействие наблюдалось на кожу и желудочно-кишечный тракт. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, в среднем составляло около 10.

У тикагрелора не было выявлено генотоксичности. Канцерогенность не выявлена в исследованиях на мышах, в исследованиях на крысах отмечена повышенная частота гемангиом и гемангиосарком у самцов при экспозиции в 2 раза превышающей клиническую, клиническое значение этого наблюдения неизвестно. Тикагрелор не оказал влияния на спаривание, фертильность или функцию половых желез у самцов и самок крыс. В исследованиях на крысах и кроликах не было выявлено тератогенного действия. В исследовании перинатальной и постнатальной токсичности у крыс наблюдалось снижение постнатальной выживаемости и массы тела потомства. Тикагрелор не оказывает местного раздражающего действия на кожу или глаза, а также не является кожным сенсибилизатором.

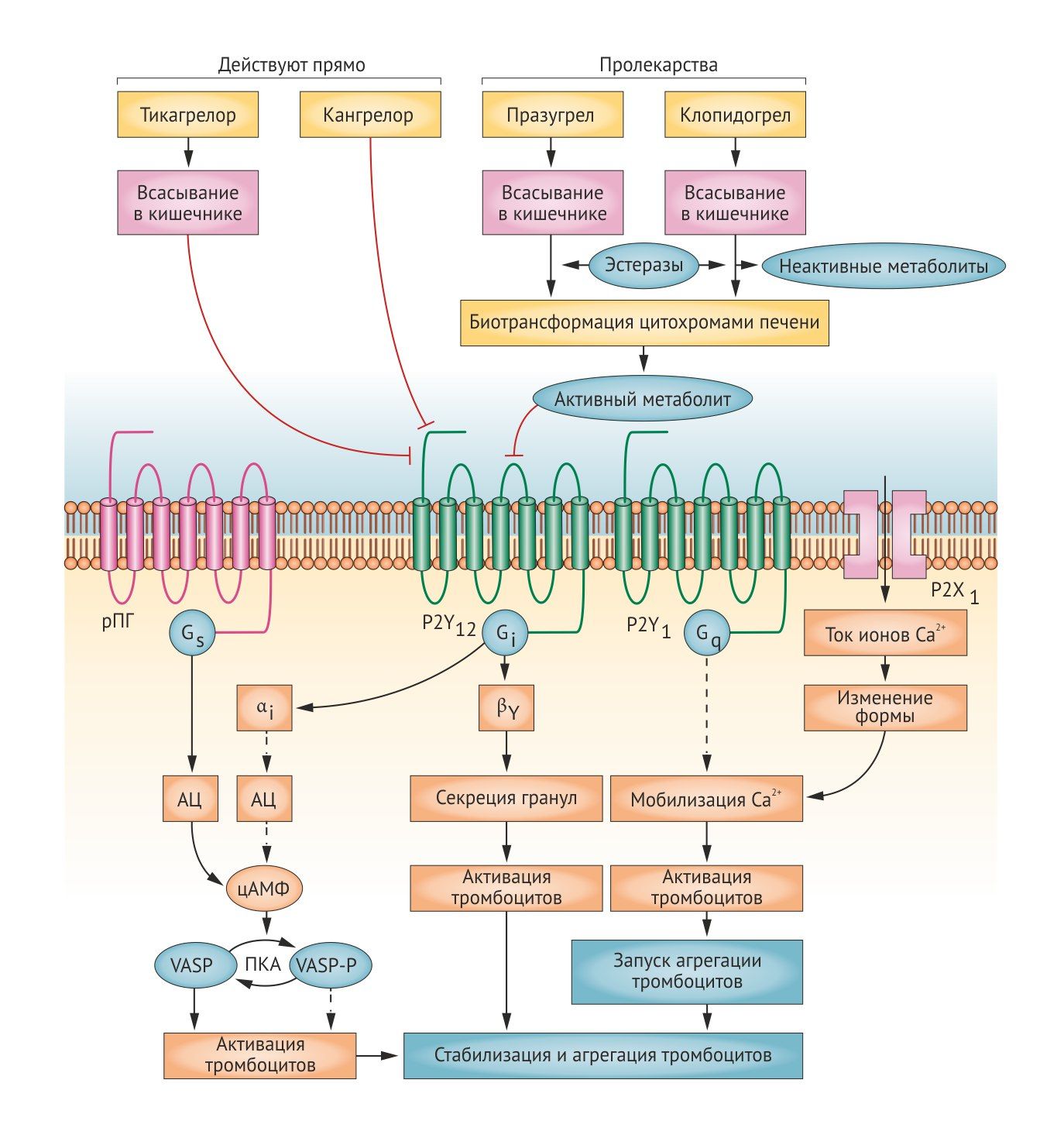
## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Тикагрелор - обратимый антагонист P2Y12-рецепторов прямого действия. P2Y12 относится к классу рецепторов, связанных с G-белками, и активируется АДФ. Активация P2Y12-рецептора приводит к ингибированию аденилациклазы (АЦ) и снижению уровня цАМФ (циклического аденозинмонофосфата) в тромбоцитах. Это в свою очередь снижает фосфорилирование белка VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein, стимулируемый сосудорасширяющими средствами фосфопротеин) и в итоге приводит к активации IIb/IIIa-рецепторов. Их активация повышает синтез тромбоксана и пролонгирует агрегацию тромбоцитов. Таким образом, ингибирование P2Y12-рецепторов будет нарушать связывание фибриногена с рецепторами IIb/ IIIa и оказывать антиагрегантный эффект (рис. 3-1).

По сравнению с другими изученными антагонистами P2Y12-рецепторов, являющимися производными тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством и ингибирует тромбоциты исходной молекулой, хотя 30-40% своей активности он обязан метаболиту (AR C124910XX), образующемуся при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор оказывает более быстрый, устойчивый и предсказуемый эффект, а также вызывает меньший риск кровотечений [1, 18].

**Рисунок 3-1.** Механизм действия Тикагрелора и других антиагрегантов [21].



**3.1.3. Первичная фармакодинамика**

*In vivo*

Влияние тикагрелора отдельно и в сочетании с АСК изучали, используя модель артериального тромбоза у анестезированных собак. Бедренные артерии собак были обнажены и оснащены датчиками потока. Для создания тромба и уменьшения потока в одной бедренной артерии использовали переменный окклюдер. Неповрежденная артерия была контрольной. Анестезия у собак проводилась и поддерживалась пентобарбиталом. Для оценки эффекта максимального ингибирования P2Y12 тикагрелором отдельно и в сочетании с высокой дозой АСК (50 мг/кг/мин) использовали пять собак (кобели), для изучения субмаксимального ингибирования P2Y12 провели четыре эксперимента с 2-мя животными. После 30-ти минутного воздействия вводили тикагрелор в виде болюсной инфузии в течение одной минуты с последующей непрерывной инфузией. Через 60 минут вводили внутривенно АСК в течение 1 минуты. Образцы крови для оценки агрегации тромбоцитов, концентрации лекарственного средства в плазме отбирали каждые 20 мин. Отдельно для определения рН, гемоглобина, глюкозы и лактата брали кровь перед началом и в конце эксперимента. Агрегацию тромбоцитов оценивали методом агрегометрии в разбавленной (цельная кровь и физиологический раствор 1:1) цельной крови с использованием прибора Multiplate®. В качестве агонистов агрегации тромбоцитов использовали АДФ, арахидоновую кислоту и коллаген. Сосудистое сопротивление рассчитывали, как отношение среднего давления в аорте к потоку бедренной артерии.

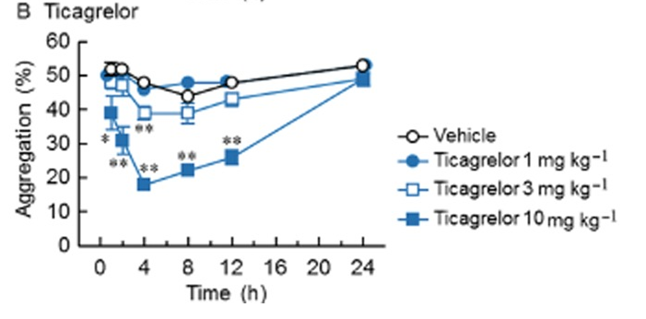
Результаты эксперимента показали, что добавление АСК увеличивало процент агрегации тромбоцитов в условиях максимального ингибирования тикагрелором P2Y12, но при АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов наблюдали противоположный эффект. В случае субмаксимального ингибирования P2Y12 тикагрелором добавление АСК приводило к некоторому увеличению антитромботических эффектов, вызванных арахидоновой кислотой или коллагеном. Сосудистое сопротивление уменьшилось в поврежденной ноге. Эти результаты демонстрируют антитромботический эффект испытуемого препарата [1].

*Ex vivo*

Оценку влияния тикагрелора на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов изучали в эксперименте *ex vivo* у самцов крыс [17]. Тикагрелор вводили перорально однократно в диапазоне доз 1-10 мг/кг. Агрегацию индуцировали АДФ в концентрациях 5 и 20 мкмоль/л. Определение ингибирующего эффекта проводили в образцах крови, взятых через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после приема.

Разовое пероральное введение тикагрелора (1-10 мг/кг) вызывало дозозависимый ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор в самой высокой дозе (10 мг/кг) значительно игибировал агрегацию тромбоцитов через 1 час после введения дозы, а пик ингибирования наблюдался через 4 часа после введения дозы. Ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов продолжался в течение 12 часов после введения дозы, но через 24 часа вернулся к контрольным значениям (Рисунок 3-2). Для агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ в концентрации 5 мкмоль/л, наблюдались аналогичные изменения эффекта во времени, хотя уровень ингибирования тромбоцитов был немного выше по сравнению с уровнем, наблюдаемым при концентрации АДФ 20 мкмоль/л. Значения ED50 через 4 ч после введения тикагрелора составляло 6,0 мг/кг (АДФ 5 мкмоль/л) и 8,0 мг/кг (АДФ 20 мкмоль/л) [17].

**Рисунок 3-2.** Эффект однократных доз тикагрелора на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у крыс [17].

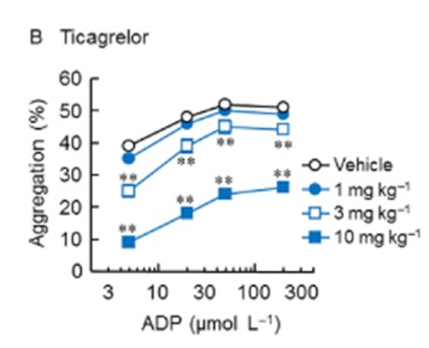


**Примечание:** \*p<0,05, \*\*p<0,01

Ингибирующее действие тикагрелора на агрегацию тромбоцитов, вызванную более высокими концентрациями АДФ (50 и 200 мкмоль/л) определяли во время развития максимального эффекта, через 4 ч после введения дозы. Тикагрелор (3 или 10 мг/кг) в значительной степени ингибировал агрегацию тромбоцитов в присутствии АДФ при всех использованных концентрациях. Эффект тикагрелора оказался значительным в отсутствии АДФ, полностью тормозящим ингибирование (Рисунок 3-3) [17].

В дополнение к АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов определяли ингибирующее действие тикагрелора на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов (5 мкг/мл-1) через 4 часа после введения в дозе 1-10 мг/кг. Тикагрелор ингибировал коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов в зависимости от дозы, причем существенные ингибирующие эффекты наблюдались после введения 3 и 10 мг/кг [17].

**Рисунок 3-3.** Кривая «концентрация-эффект» АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у крыс, получавших тикагрелор [17].



**Примечание:** *Ex vivo* агрегация тромбоцитов в обогащенной плазме была индуцирована АДФ в концентрациях 5, 20, 50 и 200 мкмоль/л. Результаты представлены в виде среднего арифметического ± стандартная ошибка среднего (n =5). \*\*p <0.01, различия значимы по сравнению с контролем (тест Даннета).

При равном антитромботическом эффекте тикагрелор оказывает значительно меньшее повреждающее действие на гомеостаз, чем антагонист GPIIb/IIIa-рецепторов орбофибан и обладает немного лучшей селективностью в сравнении с клопидогрелом, относящемуся к тиенопридинам. Выраженность эффекта у тикагрелора и его главных метаболитов AR-C124910XX и AR-C133913XX считается сходной у человека и двух релевантных видов животных – крыс и обезьян-мармозеток. AR-C124910XX у них может обладать более мощным эффектом, чем сам тикагрелор [12, 18].

Таким образом, тикагрелор и его основной циркулирующий метаболит AR-C124910XX являются мощными антагонистами рецептора P2Y12 тромбоцитов, которые вызывают обратимую, зависимую от концентрации АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, как *in vivo*, так и *ex vivo*. При анализе агрегации, не опосредованной рецептором P2Y12, тикагрелор не оказывал влияния на агрегацию тромбоцитов. Исходя из этого был сделан вывод, что тикагрелор действует как аллостерический модулятор P2Y12-рецепторов.

**3.1.4.** **Вторичная фармакодинамика**

Для изучения вторичной фармакодинамики тикагрелора были проведены исследования *in vitro* и *in vivo* на препаратах клеток гладких мышц сосудов, экспрессирующих рецепторы P2Y12.

Тикагрелор ингибирует вазоконстрикцию, индуцированную АДФ, что позволяет предположить, что тикагрелор может оказывать двойной антиишемический эффект, ингибируя как образование тромба, так и вазоспазм.

Тикагрелор не проявлял значительной агонистической или антагонистической активности против любых других типов рецепторов P2.

Тикагрелор показал низкое сродство (Ki>10 мкМ) к человеческим аденозиновым рецепторам A1, A2A и A2B, но более высокое сродство (Ki=104 нМ) к рецептору A3. Данные *in vitro* и *ex vivo* не дают четкого заключения о том, является ли взаимодействие тикагрелора с рецептором аденозина A3 агонистическим или антагонистическим.

Учитывая сродство тикагрелора к P2Y12-рецептору (Ki, 2,0 нМ), он продемонстрировал в 50 раз меньшее сродство к подтипам человеческого рецептора P1.

Тикагрелор ингибировал поглощение аденозина эритроцитами человека, что скорее всего, достигалось путем ингибирования независимых от натрия переносчиков аденозина.

В условиях гипоксии тикагрелор усиливает ингибирование поглощения аденозина. Это позволяет предположить, что тикагрелор может проявлять повышенную потенцию у пациентов, страдающих гипоксическими заболеваниями, такими как ОКС.

Тикагрелор усиливал увеличение коронарного кровотока, индуцированное аденозином, как после эндогенной индукции через временную окклюзию левой передней нисходящей коронарной артерии, так и местного введения аденозина.

Тикагрелор и его метаболит являются слабыми ингибиторами аденозин-дезаминазы (фермент, катализирующий превращение аденозина в инозин), таким образом, они не оказывают значительного влияния на метаболизм аденозина.

Наряду с рецепторами аденозина А3 и переносчиками аденозина, тикагрелор значительно ингибировал GPR17, рецептор, связанный с G-белком, активируемый как урацильными нуклеотидами, так и цистеинил-лейкотриенами. GPR17 высоко экспрессируется в мозге, сердце и почечной ткани и участвует в распространении вторичного ишемического повреждения. Следовательно, выраженное ингибирование GPR17 тикагрелором в наномолярном диапазоне концентраций может привести к уменьшению площади инфаркта, как ранее было продемонстрировано на модели инсульта у крыс, хотя это не подтверждено в данный момент. В настоящее время нет никаких оснований сомневаться в отношении безопасности при действии тикагрелора на рецептор GPR17.

**3.1.5. Фармакологическая безопасность**

Фармакологические исследования безопасности проводились для изучения потенциального влияния тикагрелора на сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, центральную, периферическую и вегетативную нервную системы и желудочно-кишечный тракт.

Тикагрелор не влиял на длительность потенциала действия в изолированных волокнах Пуркинье у собак. В исследованиях in vivo не наблюдалось удлинения интервала QT при лечении тикагрелором. Хотя тикагрелор довольно выраженно ингибирует калиевые hERG-каналы, удлинения интервала QT у людей не ожидается, поскольку концентрация полумаксимального ингибирования IC50=1,72 мкМ, что примерно в 80 раз выше максимальной концентрации в плазме, наблюдаемой у людей (0,025 мкМ).

После введения 1, 10 или 100 мг/кг тикагрелора in vivo не наблюдалось значительных эффектов на сердечно-сосудистую, центральную, периферическую или вегетативную нервную систему. После введения доз ≥10 мг/кг наблюдались неблагоприятные эффекты на дыхательную систему и почки, а после введения доз 100 мг/кг – на желудочно-кишечный тракт.

**3.1.6. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Совместное применение тикагрелора с аспирином и ингибитором тромбина мелагатраном или другими антагонистами P2Y12 клопидогрелом и кангрелором не влияло на агрегацию тромбоцитов, вызванную тикагрелором, и не увеличивало время кровотечения. Кроме того, одновременное применение десмопрессина или ингибиторов фибринолиза не оказывало значительного влияния на увеличение длительности кровотечения или антитромботических эффектов, вызванных тикагрелором.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетика тикагрелора была изучена в ходе серии исследований на мышах, крысах, кроликах и собаках при пероральном и внутривенном введении с использованием немеченого и [14С]-тикагрелора. Концентрацию тикагрелора в плазме и сыворотке крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Определение радиоактивно меченого материала в биологических образцах проводили с помощью жидкостной сцинтилляции или авторадиографии. Профилирование и идентификация метаболитов тикагрелора проводили методом ВЭЖХ с радиохимическим и УФ-детектированием, жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) со встроенным радиохимическим детектированием, жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МСМС) и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) [2]. Фармакокинетические параметры тикагрелора приведены в таблице 3-1.

**Таблица 3-1.** Фармакокинетические параметры [12].

| **Вид** | **Доза,**  **мг/кг** | **CL,**  **мл/мин/кг** | **Vss,**  **л/кг** | **T ½ ,**  **ч** | **F,**  **%** | **AUC,**  **нг/мл** | **Cmax, нг/мл** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | 3 | 27 | 4,8 | 2,8 | - | 2090 | - |
| 20 | - | - | 2,6 | 88 | 12900 | 1620 |
| Собаки | 5 | - | - | 9,2 | - | 9020 | 1590 |
| Мармозетки | 3 | 11 | 3.7 | 4.9 | - | 4870 | - |
| 20 | - | - | 7.5 | 37 | 21600 | 1940 |
| Яванские макаки | 5 | - | - | 1.9 | - | 239 | 62 |

**Абсорбция**

В исследованиях на собаках показано, что отношение экспозиции AR C124910XX/тикагрелор после перорального приема было ниже у этих животных по сравнению с другими протестированными видами [12, 18].

Отношение AUC AR-C124910XX/тикагрелор после однократного перорального введения составило 0,43 у крыс, 0,09 у собак, 0,38 у мармозеток и 1,35 у яванских макак [12].

**Распределение**

Тикагрелор и метаболит AR-C124910XX связываются с белками плазмы (≥99%). Уровень связывания белка ниже для ARC133913XX, чем для AR-C124910XX и тикагрелора (40-57%). Исследования связывания белка плазмы *in vitro* показали, что у мышей были очень разные уровни связывания белка. Связывание тикагрелора с клетками крови была низкой: от 16% в крови человека до 48% у кроликов. Эти данные указывают на то, что отношение степени связывания тикагрелора с клетками крови к степени связывания с белками плазмы у людей ниже по сравнению с различными видами экспериментальных животных, что указывает на различия в связывании с эритроцитами. Данное отношение составляет <1, значит, связывание с эритроцитами является неспецифическим, и поэтому разница в соотношении связывания тикагрелора с клетками крови к связыванию с белками плазмы между людьми и различными видами экспериментальных животных считается несущественной [12, 18].

Стационарный объем распределения тикагрелора низкий, что указывает на то, что он не распределяется в тканях и не связывается с ними. Объем распределения у экспериментальных животных и у человека очень различен: 4-5 л/кг у крыс и обезьян Marmoset, и 1,25 л/кг у человека.

После внутривенного и перорального введения тикагрелора мармозеткам наблюдалось быстрое и обширное распространение радиоактивной метки. Самые высокие уровни накопления общей радиоактивности наблюдались в органах выведения (печень и почки) и железистых тканях (например, надпочечниках, гипофизе и щитовидной железе). Также поджелудочная железа, увеальный тракт, сердце и секреторная область желудочно-кишечного тракта содержали относительно высокие уровни радиоактивности. Очень низкие уровни радиоактивности наблюдались в мозге. Было мало доказательств меланин-специфического связывания радиоактивности в пигментированных тканях (увеальный тракт и пигментированная кожа). После однократного приема тикагрелора элиминация радиоактивно меченых компонентов из всех тканей было относительно быстрым без видимого накопления в какой-либо ткани, включая пигментированную кожу и ткани глаза [12, 18].

**Метаболизм**

Тикагрелор умеренно метаболизируется цитохромами печени, в основном CYP3A4 и 3A5 до AR-C124910XX (потеря гидроксиэтильной боковой цепи в результате окисления) и AR-C133913XX (потеря дифторфенилциклопропильной группы) и выводится в виде исходного соединения и метаболита, что соответствует короткому периоду полувыведения 3-4 ч [12].

Тикагрелор метаболизируется в гепатоцитах, микросомах печени и вызванной ароклором фракции S9 печени крысы в разной степени у разных видов. В гепатоцитах собаки и микросомах яванских макак тикагрелор метаболизируется более чем на 60%, тогда как в микросомах крысы <10%. У мармозеток образуется на 12 метаболитов больше, а у крыс на 11 метаболитов больше, по сравнению с человеком. Кроме того, 2 метаболита (HM3 и HM4) не были обнаружены у крыс. Метаболит HM9 присутствовал в моче человека, но присутствовал в виде RM13 в фекалиях крыс. Эти данные указывают на различия в метаболизме между видами. Однако основные метаболиты были одинаковыми у крыс, мармозеток и людей, за исключением метаболита HM9, который образовывался в большей степени у мармозеток по сравнению с крысами и человеком [12, 18].

**Экскреция (выведение)**

У крыс рассчитывали плазменный клиренс (27 мл/мин/кг) и объем распределения (4,8 л/кг). Установлено, что конечный период полувыведения составляет около 3 часов. Биодоступность составила 88% после перорального введения дозы 20 мг/кг в виде суспензии. Самки крыс, как правило, подвергались большему воздействию тикагрелора, чем самцы крыс [12, 18].

У мармозеток период полувыведения тикагрелора составлял 5-7,5 часов с плазменным клиренсом 11 мл/мин/кг и объемом распределения в 3,7 л/кг. Биодоступность после перорального приема составила 37% [12, 18].

Период полувыведения короче у экспериментальных животных по сравнению с человеком – 4 часа против 7 часов.

Основной путь выведения тикагрелора и его метаболитов осуществляется через фекалии и не зависит от пути введения или пола. Выведение через фекалии у мышей, крыс и мармозеток составило ≥92%, ~85% и ~60% соответственно. Тикагрелор был основным компонентом, выделяемым с фекалиями (40% у крыс, 25% у мармозеток). Был обнаружен метаболит ARC124910XX (~5% у крыс и обезьян) и ARC133913XX (3-5% у крыс, обезьян), но также присутствовали некоторые другие метаболиты (≥3% от введенной дозы). В желчи основными компонентами были кетон тикагрелора (~15%) и продукты окисления исходного вещества и метаболит ARC124910XX (общее количество ~20%). Другими значимыми компонентами, идентифицированными в желчи, были исходное соединение (7%), ARC133913XX (5%), соединение с потерей гидроксиэтильной боковой цепи от ARC133913XX (5%) и сульфатный конъюгат окисленного ARC124910XX (5%). Характер метаболита в желчи отличается от метаболита в фекалиях, что указывает на метаболизм в кишечнике до исходного соединения. После внутривенной дозы крысам с канюлированными желчными протоками около 70% общей радиоактивности было восстановлено в желчи и около 11% было выделено с калом, что указывает на активную секрецию через желудочно-кишечную стенку. У мармозеток экскреция была относительно медленной: около 40% и 50% выделялось с фекалиями к 24 часам после введения перорально и внутривенно соответственно [12, 18].

Радиоактивно меченый препарат выделялся через молоко, и поэтому общая радиоактивность хорошо распределялась у щенков после кормления. В образцах молока были обнаружены значительно более высокие уровни общей радиоактивности, чем в материнской плазме в течение всего периода отбора проб. Общая радиоактивность в молоке выводится с той же скоростью, что и общая радиоактивность в плазме. Большая часть радиоактивности, обнаруженная в пробах молока (~75%), была неизменной в течение 1 ч после введения дозы тикагрелора. Всего в образцах молока было идентифицировано семь метаболитов, из которых AR-C144910XX был основным метаболитом, на его долю приходилось около 10% общей радиоактивности [12, 18].

**3.2.1.** **Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Проведено исследование для сравнения влияния АСК в низких и высоких дозах, назначаемого совместно с тикагрелором, на реактивность клеток гладких мышц сосудов. Эксперименты проводились на изолированных перфузированных хвостовых артериях крыс линии Вистар. Крысам массой 250–350 г перорально вводили тикагрелор (10 мг/кг) и/или АСК (2 или 10 м/кг) или плацебо за 12 и 2 часа до эксперимента. Дозы тикагрелора и АСК (2 мг/кг) были эквивалентны типичным антиагрегантным дозам для человека, тогда как доза АСК (10 мг/кг) была сопоставима с противовоспалительной и жаропонижающей дозой, используемой в исследованиях на людях. [7, 10].

После вскрытия канюлировали из окружающих тканей сегменты хвостовых артерий крысы длиной 2,5-3 см и подключали к перфузионному устройству. Дистальная часть была взвешена с весом 500 мг, и артерии были помещены в 20 мл контейнер, заполненный насыщенным кислородом раствором Кребса при 37°С. Непрерывно измерялось перфузионное давление. Поток перфузионного раствора постепенно увеличивали до 1 мл/мин с использованием перистальтического насоса. Сокращения сосудов, вызванные фенилэфрином (PHE), полным агонистом α1-рецептора, в присутствии 2-MeS-ADP (стабильный аналог АДФ, 10 мкМ/л) измеряли при повышении перфузионного давления [7, 10, 6].

Кривые концентрация-ответ (CRC), рассчитанные для артерий с эндотелием, полученным от крыс, предварительно обработанных АСК в высоких дозах, были сдвинуты влево от контроля с увеличением максимальной реакции, тогда как CRC, полученные для артерий, полученных от крыс, предварительно обработанных АСК в низких дозах, были сопоставимы с контролем (Таблица 3-2). Значения EC50 для крыс, получавших АСК в низких дозах, и для крыс, получавших АСК в высоких дозах, составляли 7,34(±0,8)×10-8 м/л, 7,33(±1,4)×10-8 м/л и 2,62(±1,4)×10–8 м/л) соответственно [8].

**Таблица 3-2.** Максимальный относительный ответ на фенилэфрин в отношении 2-MeS-ADP, тикагрелора и аспирина [8].

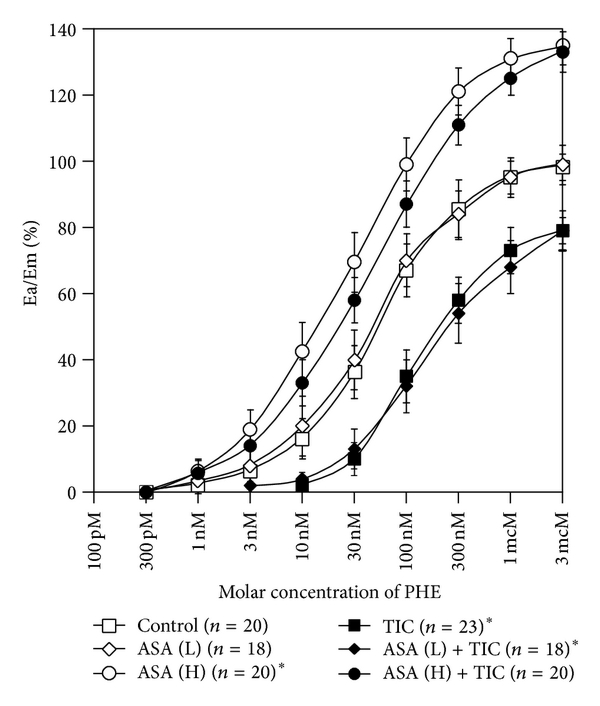
| **Параметр** | **n1** | **Emax [%]2** | **p-значение** |
| --- | --- | --- | --- |
| Контроль: PHE (10 микроМ/л) | 20 | 99,0±2,4 | 0,0001 |
| Тикагрелор: PHE (10 микроМ/л) + тикагрелор (1 микроМ/л) + 2MeS-ADP (10 микроМ/л) | 23 | 79,0±4,7 | 0,0001 |
| Низкие дозы аспирина: PHE (10 µМ/л) | 18 | 99,0±9,8 | 0,0001 |
| Тикагрелор и низкие дозы аспирина: PHE (10 микроМ/л) + тикагрелор (1 микроМ/л) + 2MeS-ADP (10 микроМ/л) | 18 | 79,0±11,4 | 0,0001 |
| Высокие дозы аспирина: PHE (10 микроМ/л) | 20 | 135,0±12,5 | 0,0001 |
| Тикагрелор и высокие дозы аспирина: PHE (10 микроМ/л) + тикагрелор (1 микроМ/л) + 2MeS-ADP (10 микроМ/л) | 20 | 133,0±11,7 | 0,0001 |
| **Примечание:**  1 - Количество кривых концентрация-ответ, используемых для расчетов;  2 - Emax- рассчитывается как процент максимального ответа для PHE. | | | |

Значения EC50 в артериях, лишенных эндотелия, у крыс, получавших АСК в низких дозах, и у крыс, получавших АСК в высоких дозах, составляли 1,9(±1,5)×10-8 М/л, 2,72(±1,3)×10-8 М/л, и 2,32(±0,9)×10–8 М/л соответственно [8].

Во второй части эксперимента сравнивали CRC в отсутствие и в присутствии 2-MeS-ADP и тикагрелора. В артериях с сохраненным эндотелием CRC, зарегистрированные в присутствии 2-MeS-ADP и тикагрелора, показали сдвиг вправо с заметным снижением максимального ответа по сравнению с контрольными CRC (Рисунок 3-4). EC50, рассчитанный для PHE в присутствии 2-MeS-ADP и тикагрелора (2,35±0,9×10-7 М/л), был значительно выше, чем EC50 в контроле (7,34±0,8×10-8 М/л;). Ингибирующий эффект тикагрелора выявлялся в артериях с сохраненным эндотелием, после предварительного воздействия низких доз АСК. Значения EC50, рассчитанные для PHE в присутствии 2-MeS-ADP и тикагрелора в артериях с предварительным воздействием АСК в низких и высоких дозах, составили 2,03±0,8×10-7 М/л и 3,50±1,5×10–8 М/л соответственно [8].

Основным выводом из настоящего исследования является то, что высокие дозы АСК ослабляют вазодилятирующий эффект тикагрелора на АДФ-индуцированное сокращение гладкомышечных клеток сосудов в модели на крысах. Во второй части исследования наблюдали, что тикагрелор подавляет 2-MeS-ADP-индуцированное сокращение клеток гладких мышц сосудов в артериях с эндотелием и без него [20]. Ингибирующий эффект тикагрелора выявлялся в артериях с эндотелиальной оболочкой, после предварительного воздействия низких доз АСК. В экспериментах с использованием сосудов, лишенных эндотелия, у животных, получавших АСК в низкой дозе, наблюдалось значительное снижение максимального эффекта тикагрелора без какого-либо правого сдвига кривой концентрация-ответ для фенилэфрина. Однако у животных, получавших высокие дозы АСК, тикагрелор не оказывал антиконтрактильного эффекта [8].

**Рисунок 3-4.** Кривые концентрация-ответ в артериях с эндотелием [8].



**Примечание:** ASA (H) –высокая доза аспирина; ASA (L) – низкие дозы аспирина; TIC – тикагрелор. \* р <0,05.

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Токсичность тикагрелора считается низкой. Результаты исследований в «остром» эксперименте с однократной дозой на мышах CD-1 и крысах Sprague-Dawley показали, что тикагрелор хорошо переносится при пероральном введении через зонд в дозах до 2000 мг/кг (самая высокая испытанная доза). Эта доза приблизительно в 550 раз превышает рекомендуемую суточную дозу для человека в мг/кг [15].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования многократных доз проводили на мышах, крысах и мартышках. Последовательные наблюдения между видами в исследованиях многократных доз были замечены в основном в желудочно-кишечном тракте, но были противоречивы относительно местонахождения, тяжесть и типа наблюдений. Признаки субклинического кровотечения также наблюдались у разных видов [15].

Увеличение веса печени в высоких дозах произошло у грызунов. У крыс это сопровождалось центрилобулярной гипертрофией и индукцией ферментов печени цитохрома P450 и было обратимым после отмены лечения [15].

Вес надпочечников увеличивался при более высоких дозах в субхронических исследованиях на грызунах, но изменения были обратимыми после прекращения лечения [15].

### 3.3.3. Генотоксичность

Тикагрелор и активный метаболит AR-C124910XX не проявляют какого-либо генотоксического потенциала в клетках лимфомы мышей *in vitro* и в микроядерном тесте костного мозга крыс *in vivo*. Активный метаболит AR-C124910XX не был генотоксичным в тех же тестах *in vitro* [15].

### 3.3.4. Канцерогенность

В двухлетнем исследовании мышам перорально вводили тикагрелор в дозах до 250 мг/кг/день (>18-кратное максимальное терапевтическое воздействие на человека), при этом не наблюдалось развития опухолей, связанных с приемом препарата. Не наблюдалось увеличения частоты развития опухолей у самцов крыс при пероральном введении в дозах до 120 мг/кг/сутки (>15-кратное максимальное терапевтическое воздействие на человека). Наблюдалось увеличение числа аденокарцином матки и гепатоцеллюлярных аденом с аденокарциномой, а также снижение числа аденом гипофиза и фиброаденом молочной железы у самок крыс, подвергавшихся воздействию только высоких доз (>25-кратное максимальное терапевтическое воздействие на человека) [15].

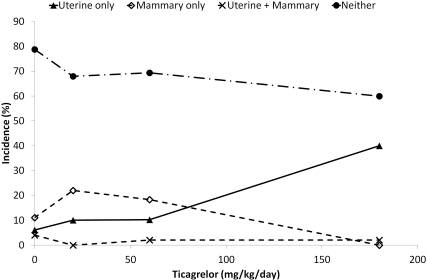
При дозе 60 мг/кг/сутки не наблюдалось изменений в частоте возникновения отдельных опухолей (8-кратное отличие от максимального терапевтического воздействия на человека). Связь тикагрелора с развитием и ростом комбинированных опухолей пуповины/стромы яичника является неопределенной из-за низких значений заболеваемости, но она не может быть окончательно исключена. Было обнаружено, что опухоли матки, возникновение которых наблюдалось только у крыс, являются проявлением негенотоксического эндокринного эффекта в результате гормонального дисбаланса, вызванного ингибированием секреции пролактина, при получении высоких доз тикагрелора. Этот механизм образования опухоли матки у крыс не имеет отношения к человеку. Считается, что доброкачественные опухоли печени связаны с плейотропным ответом, который включает увеличение массы печени, гепатоклеточную гипертрофию и индукцию микросомальных ферментов [15].

В двухлетнем испытании оценивал канцерогенность тикагрелора у крыс в дозах: 0, 20, 60 и 120, 180 мг/кг/сутки, при этом высокая доза для самок составляла 180, а для самцов – 120 мг/кг/сутки. Препарат вводился перорально через зонд. Воздействие тикагрелора на AUC у самок крыс в высоких дозах оставалось относительно постоянным в течении 1-го дня, 26-й недели и 52-й недели, тогда как воздействие метаболита увеличивалось между 1-м и 26-м неделями и затем было сходным между 26-й и 52-й неделями. В дозе 60 мг/кг/сутки самцы крыс имели более низкое воздействие тикагрелора и более высокое воздействие метаболитов по сравнению с самками крыс (Таблица 3-3, рисунок 3-5) [3].

**Таблица 3-3.** Воздействие тикагрелора/метаболита (AUC) в исследовании канцерогенности [3].

| **Пол животного** | **Препарат** | **Доза (мг/кг/сутки)** | **AUC (мкмоль/л; среднее значение)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1 день** | **26 неделя** | **52 неделя** |
| F | тикагрелор | 20 | 21,1 | 23,2 | 31,3 |
| F | тикагрелор | 60 | 191 | 131 | 163 |
| F | тикагрелор | 180 | 545 | 589 | 595 |
| F | метаболит | 20 | 5,4 | 7,2 | 9,3 |
| F | метаболит | 60 | 30,8 | 30,5 | 39,4 |
| F | метаболит | 180 | 66,4 | 195 | 195 |
| M | тикагрелор | 20 | 11,9 | +16,8 | 24,7 |
| M | тикагрелор | 60 | 85,5 | 98,8 | 129 |
| M | тикагрелор | 120 | 200 | 222 | 311 |
| M | метаболит | 20 | 6,9 | 16,3 | 20,0 |
| M | метаболит | 60 | 45,8 | 77,6 | 102,0 |
| M | метаболит | 120 | 93,1 | 211 | 257 |
| **Примечание:**  F- самки, M – самцы. | | | | | |

**Рисунок 3-5.** Заболеваемость и сопутствующие опухоли матки и молочной железы у крыс [3].



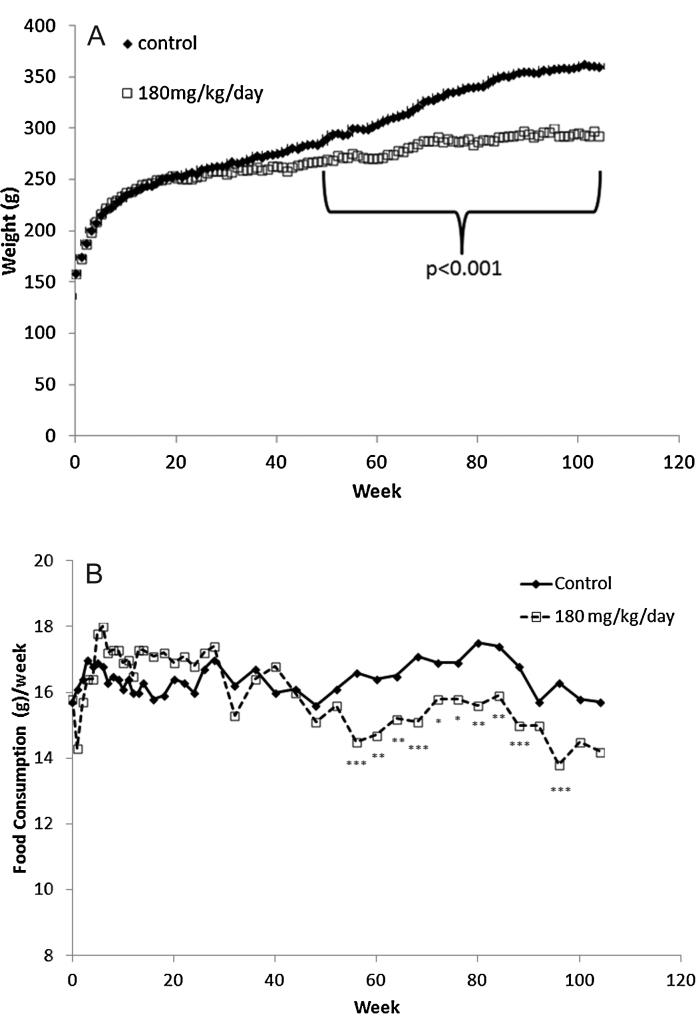
Микроскопическое исследование тканей показало, что получавшие высокие дозы самки крыс (180 мг/кг/сутки) имели статистически значимо повышенную частоту аденокарциномы матки, в то время как статистически значимо уменьшались случаи опухолей/гиперплазии в гипофизе и молочных желез (Таблица 3-4) [3].

Связанное с влиянием высокой дозы (180 мг/кг/сутки) у крыс на частоту возникновения опухолей молочной железы (снижение) и опухолей матки (увеличение) показано на Рисунке 3-5. Совпадение между опухолями молочной железы и матки показало обратную зависимость в том, что у крыс с опухолью матки не было опухолей молочной железы, а у крыс с опухолями молочной железы не было опухоли матки [3].

**Таблица 3-4.** Количество (%) опухолей в исследовании канцерогенности тикагрелора [3].

|  | **0 мг/кг/сутки** | **20 мг/кг/сутки** | **60 мг/кг/сутки** | **180 мг/кг/сутки** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Аденокарцинома матки | 10 | 10 | 12 | 42\*\*\* |
| Аденосквамозная карцинома матки | 0 | 0 | 2 | 4 |
| Плоскоклеточный рак молочной железы | 14 | 22 | 16 | 2 |
| Фиброаденома молочной железы | 14 | 22 | 16 | 2\* |
| Гиперплазия гипофиза и аденома | 66 | 64 | 73 | 50\* |
| Аденома передней доли гипофиза у умерших крыс | 64 | 55 | 53 | 35\* |
| **Примечание:**  \**p <*0,05, \*\*\**p <*0,001 | | | | |

**Рисунок 3-6.** Масса тела и потребление корма в исследовании канцерогенности у крыс [3].



Самцы и самки крыс в контрольной группе и группе, получавшей тикагрелор, равномерно набирали массу тела на протяжении всего исследования. У самцов крыс, получавших тикагрелор, набор массы тела происходил с меньшей скоростью, чем у контрольных животных в течение всего периода исследования. При этом в группе, получавшей высокую дозу тикагрелора, масса тела отличалась в пределах 10% по сравнению с контролем на момент окончания исследования. Масса тела самок крыс, получавших низкую и среднюю дозу, была сопоставима с контрольной группой, но у животных, получавших высокую дозу (180 мг/кг/сутки), масса тела в среднем была значительно меньше (*р* <0,001), чем у контрольных крыс, начиная примерно с 50-й недели и до конца исследования. При завершении исследования масса тела самок крыс в среднем была примерно на 20% ниже, чем у контрольной группы (Рисунок 3-6) [3].

Не было различий в потреблении корма у самцов крыс, получавших тикагрелор, однако, у самок крыс, получавших высокую дозу тикагрелора (180 мг/кг/сутки), потребление корма было повышено в начале исследования, а затем значительно уменьшилось (р <0,05) (Рисунок 3-6). Таким образом, снижение потребления корма, начиная с 52-й недели (потребление измерялось каждые 4 недели после 28 недели), соответствовало уменьшению прироста массы тела, начиная с 50 недели [3].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Установлено, что тикагрелор не оказывает влияния на фертильность самок крыс при пероральном введении в дозах до 200 мг/кг/сутки (примерно в 20 раз больше максимального терапевтического воздействия на человека) и не влияет на фертильность самцов крыс в дозах до 180 мг/кг/сутки (в 15,7 раза больше максимального терапевтического воздействия на человека) [15].

Тикагрелор, вводимый перорально в течение периода органогенеза, не оказывал влияния на развитие плода в дозах до 100 мг/кг/сутки у крыс (в 5,1 раза больше максимального терапевтического воздействия на человека) и до 42 мг/кг/сутки у кроликов (эквивалентно максимальному терапевтическому воздействию на человека). Эффекты, которые считались вариантами развития или задержками развития, наблюдались у плодов, полученных от самок крыс, которым вводили тикагрелор в дозе 300 мг/кг (снижение массы тела, 27 пре-тазовых позвоночных дуг, дополнительные 14-е ребра и неполная оссификация различных скелетных структур). Данные эффекты, как считается, могут быть вызваны материнской токсичностью. Задержки развития плода также наблюдались у кроликов, которым тикагрелор вводили в дозе 63 мг/кг. При этом наблюдали увеличение числа случаев обнаружения прозрачного содержимого желчного пузыря, неполное окостенение подъязычной и лобковой кости, неполное окостенение различных скелетных структур, при этом материнская токсичность отсутствовала в явном виде [15].

Тикагрелор не оказывал влияния на роды или постнатальное развитие у крыс в дозах до 60 мг/кг/сутки (в 4,6 раза больше максимального терапевтического воздействия на человека), но влиял на беременных самок (снижение прироста массы тела и потребления корма) и на развитие потомства (снижение послеродовой жизнеспособности, снижение массы тела при рождении и задержка роста и физического развития) при введении в дозе 180 мг/кг [15].

### 3.3.6. Местная переносимость

В исследованиях местной переносимости тикагрелора при накожном нанесении мышам и при внутривенном введении крысам не было выявлено местно-раздражающего действия [2].

## Список литературы

1. Assessment report for Brilique. Procedure No. EMEA/H/C/1241. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brilique-epar-public-assessment-report\_en.pdf
2. Australian Public Assessment Report for Тикагрелорagrelor. July 2011.
3. Brott D.A., Andersson A.S. Håkan, Stewart J., Ewart L., Christoph G., Harleman J., Armstrong D., Kinter B. L. A peripherally restricted P2Y12 receptor antagonist altered rat tumor incidences with no human relevance: Mode of action consistent with dopamine agonism. Toxicology Reports 1 (2014) 1202–1212.
4. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al, for PLATO investigators. Comparison of тикагрелорagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — Р. 283-293.
5. Center for drug evaluation and research. Pharmacology review(s): Brilinta® (тикагрелорagrelor), Astra Zeneca. Application number: 022433Orig1s000.
6. Giachini F. R. C., Osmond D. A., Zhang S. et al. Clopidogrel, independent of the vascular P2Y12 receptor, improves arterial function in small mesenteric arteries from AngII-hypertensive rats. Clinical Science, vol. 118, no. 7, pp. 463–471, 2010.
7. Grzesk G., Kozinski M., Navarese E. P. et al. Тикагрелорagrelor, but not clopidogrel and prasugrel, prevents ADP-induced vascular smooth muscle cell contraction: a placebo-controlled study in rats. Thrombosis Research, vol. 17, no. 2, pp. 164–172, 2012.
8. Grześk G.,Kozinski M.,Tantry U. S.,Wicinski M.,Fabiszak T.,Navarese E.P., Grzesk E.,Jeong Y.H.,Gurbel P.A.,Kubica J. High-Dose, but Not Low-Dose, Aspirin Impairs Anтикагрелорontractile Effect of Тикагрелорagrelor following ADP Stimulation in Rat Tail Artery Smooth Muscle Cells. BioMed Research International V.013, P-8.
9. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S. at al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal. — 2011. — Vol. 32. — Р. 2999-3054.
10. Högberg C., Svensson H., Gustafsson R., Eyjolfsson A., Erlinge D., The reversible oral P2Y12 antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and human vasculature. International Journal of Cardiology, vol. 142, no. 2, pp. 187–192, 2010.
11. Husted S, van Giezen JJ. Тикагрелорagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist. Cardiovasc Ther. 2009;27:259–74.
12. Ingall AH, Dixon J, Bailey A, et al. Antagonists of the platelet P2T receptor: a novel approach to antithromboтикагрелор therapy.J Med Chem.1999; 42:213–20.
13. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Ап Drugs // Chest. — 2008. — 133 (6 suppl). — 199S-233S. Antithromboтикагрелор Trialists’ (ATT) Collaboration // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — Р. 1849-60.
14. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — Р. 1682-1687.
15. Product monograph of Brilinta®. Date of Preparation: June 25, 2019. Submission Control No: 225812.
16. Springthorpe B, Bailey A, Barton P, et al. From ATP to AZD6140: the discovery of an orally active reversible P2Y12 receptor antagonist for the prevention of thrombosis. Bioorg Med Chem Lett. 2007;17:6013–8.
17. Sugidachi A, Ohno K, Ogawa T, JakubowskJA i, Hashimoto M, Tomizawa A. A comparison of the pharmacological profiles of prasugrel and тикагрелорagrelor assessed by platelet aggregation, thrombus formation and haemostasis in rats. Br J Pharmacol. 2013 May; 169(1): 82–89.
18. Summary of product characterics Brilique 60 mg film-coated tablets https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brilique-epar-product-information
19. van Giezen JJ, Nilsson L, Berntsson P, et al. Тикагрелорagrelor binds to human P2Y(12) independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. J Thromb Haemost. 2009; 7:1556–65.
20. Wihlborg A., Wang L., Braun O. Ö. et al. ADP receptor P2Y12 is expressed in vascular smooth muscle cells and stimulates contraction in human blood vessels. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 24, no. 10, pp. 1810–1815, 2004.
21. https://medach.pro/post/1334

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Так как препарат DT-TCG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тикагрелора, ожидается, что его клинические свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Брилинта®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АстраЗенека АБ, Швеция), которому DT-TCG полностью соответствует по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах тикагрелора у человека, полученные в исследованиях препарата Брилинта®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-TCG пока не проводились.

Клиническая разработка тикагрелора включает 41 клиническое исследование I фазы, 4 исследования II фазы по клинической фармакологии (ФК и/или ФД), два исследования II фазы по подбору дозы и 2 исследования III фазы: исследование PLATO – для оценки пользы и риска тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов с ОКС в течение 24 часов до включения в исследование; исследование PEGASUS – для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов с ИМ в анамнезе.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев тикагрелор хорошо переносился в дозах до 900 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. В исследовании однократной возрастающей дозы желудочно-кишечная токсичность лимитировала максимальную переносимую дозу. У пациентов тикагрелор применялся в виде нагрузочной дозы до 270 мг с дальнейшим двукратным приемом доз до 180 мг или двукратных доз до 400 мг. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, тикагрелор быстро абсорбируется со средней Tmax примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней Tmax примерно 2,5 часа. Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Тикагрелор можно назначать вне зависимости от времени приема пищи. Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит связываются с белками плазмы крови (>99%). CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 варьирует от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами гликопротеина Р (P-gp). Системная экспозиция активного метаболита AR-C124910XX составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора. Для тикагрелора охарактеризовано в общей сложности 10 метаболитов из мочи, кала и плазмы. 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. Неизменный тикагрелор, обнаруженный в фекалиях, составил 27%. Выведение тикагрелора и активного метаболита (а также его глюкуронидного конъюгата) 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 [1, 3].

К настоящему моменту доступны данные о безопасности тикагрелора, полученные в ходе клинических исследований тикагрелора и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 575 добровольцев 21 клинического исследования I фазы, на данных 1412 пациентов, получавших тикагрелор в 4 клинических исследованиях фазы II, на данных 39786 пациентов, получавших тикагрелор в 2 клинических исследованиях фазы III, а также на данных 9006 пациентов, получавших тикагрелор, в исследовании IV фазы.

В регистрационных исследованиях тикагрелора приняло участие в общей сложности 39786 пациентов. В базовом исследовании PLATO сравнивали назначение тикагрелора и клопидогрела как в дополнение к лечению низкими дозами АСК в профилактике тромботических событий у пациентов с ОКС, включая пациентов, находящихся на медикаментозном лечении, так и у пациентов, получающих ЧКВ или АКШ. В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), и которые лечились консервативно, либо посредством ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Препарат Брилинта® снижает относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,77-0,92; р=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21% (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал 0,69-0,91; р=0,0013), инфаркта миокарда на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,75-0,95; р=0,0045).

Исследование PEGASUS-TIMI 54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с АСК в низкой дозе по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1-3 лет до рандомизации), и с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст > 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарного русла или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии. Препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска на 16% и снижению абсолютного риска на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению относительного риска на 15% и снижению абсолютного риска на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): кровотечение, связанное с заболеваниями крови, гиперурикемия и одышка.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были подагра/ подагрический артрит, головокружение, обморок, головная боль, вертиго, артериальная гипотензия, кровотечение из органов дыхательной системы, желудочно- кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор, подкожная или кожная геморрагия, кожный зуд, кожная сыпь, кровотечение из мочевыводящих путей, повышение концентрации креатинина в крови, кровотечение после проведения манипуляций, травматические кровотечения, кровотечение из опухоли, гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, спутанность сознания, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в глаз, кровоизлияние в ухо, ретроперитонеальное кровотечение, кровоизлияние в мышцы, кровотечение из половых путей.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Фармакокинетические данные были получены из 21 исследования фазы I с участием 575 добровольцев и 2 исследований фазы II с участием 219 пациентов. В дополнение к 21 исследованию фазы 1 было проведено 15 исследований лекарственных взаимодействий тикагрелора.

Популяционный фармакокинетический анализ тикагрелора и его основного метаболита AR-C124910XX был проведен с использованием данных исследований фазы IV D5130C00002 (DISPERSE2) и исследования D5130C05262 (PLATO), включая данные 7090 субъектов [1].

***Всасывание***

Тикагрелор быстро абсорбируется со средней Tmax примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней Tmax примерно 2,5 часа. После приема натощак тикагрелора в дозе 90 мг Cmax составляет 529 нг/мл и AUC – 2451 нг\*ч/мл.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи не влияет на Cmax тикагрелора или AUC активного метаболита, но приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% Cmax активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость, поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от времени приема пищи.

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток препарата Брилинта® (AUC и Cmax тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80-125%.

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 Брилинта®, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым [1,3].

***Распределение***

Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит связываются с белками плазмы крови (>99%) [1,3].

***Метаболизм***

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 варьирует от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами гликопротеина Р (P-gp).

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 [1,3].

***Выведение***

Для тикагрелора охарактеризовано в общей сложности 10 метаболитов из мочи, кала и плазмы. 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. Неизменный тикагрелор, обнаруженный в фекалиях, составил 27%. Выведение тикагрелора и активного метаболита (а также его глюкуронидного конъюгата) 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 [1,3].

**4.1.1.1. Линейность фармакокинетики**

После нагрузочной дозы тикагрелора 180 мг в исследованиях фазы II с участием пациентов Cmax тикагрелора и AR-C124910XX составляли приблизительно 1200 и 240 нг/мл. AUC0-∞ тикагрелора и AR-C124910XX составляли примерно 5000 и 1200 нг\*ч/мл. В равновесном состоянии при рекомендуемой клинической дозе тикагрелора 90 мг два раза в день Cmax тикагрелора и AR-C124910XX после последней поддерживающей дозы составляла примерно 750 и 210 нг/мл. AUC0-∞ тикагрелора AR-C124910XX составляли примерно 4000 и 1325 нг\*ч/мл. Фармакокинетика тикагрелора была пропорциональна дозе вплоть до суточной дозы 600 мг. Индивидуальная вариабельность системной экспозиции тикагрелора относительно низка с коэффициентами вариации от 16% до 44%. Индивидуальная вариабельность составляет примерно 20% для AUC и 30% для Cmax и аналогична между пациентами и здоровыми добровольцами [1].

**4.1.1.2. Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пациенты с нарушением функции почек***

Тяжелая почечная недостаточность не оказывала существенного влияния на AUC и Cmax тикагрелора и AR-C124910XX, как и ожидалось в силу небольшого количества препарата, выводимого почками (менее 1% дозы). Связывание тикагрелора и его метаболитов с белками плазмы не изменяется у добровольцев с нарушением функции почек [1].

***Пациенты с нарушением функции печени***

Легкая печеночная недостаточность не оказывала клинически значимого влияния на AUC и Cmax тикагрелора и AR-C124910XX. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (умеренное или сильное повышение одного или нескольких показателей функции печени) концентрация тикагрелора в плазме была такой же или немного выше. Коррекция дозы у данных пациентов не требуется. Тикагрелор не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому тикагрелор противопоказан этим пациентам [1,2].

***Пол, возраст, масса тела, раса, курение***

Фармакокинетика тикагрелора и AR-C124910XX не зависит от курения и веса. Экспозиция тикагрелора у пациентов старше 75 лет примерно на 21% (мужчины) и на 25% (женщины) выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Это не считается клинически значимым отличием.

У пациентов азиатского происхождения средняя биодоступность выше на 39%, чем у пациентов европеоидной расы, а у пациентов негроидной расы – ниже на 18%, чем у пациентов европеоидной расы. Экспозиция тикагрелора (AUC и Cmax) у японцев выше примерно на 40% (с поправкой на массу тела – на 20%), чем у лиц кавказского происхождения. AUC и Cmax у латиноамериканцев были такими же как у лиц кавказского происхождения [1, 2].

**4.1.1.3. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Исследования *in vitro* показали, что тикагрелор и AR-C124910XX не обладают или имеют низкий потенциал для индукции CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6 и CYP3A4. Исследования *in vitro* показали, что тикагрелор и AR-C124910XX могут умеренно ингибировать активность CYP3A4, CYP2C9, CYP3A5 и CYP2D6. Кроме того, было показано, что тикагрелор не проявляет склонности к ингибированию CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. Тикагрелор может воздействовать на субстраты, транспортируемые P-gp, URAT1 или OAT3.

Было проведено несколько исследований клинического взаимодействия.

Кетоконазол (сильный ингибитор CYP3A4) увеличивал Cmax тикагрелора в 2 ,4 раза и AUC в 7,3 раза и снижал Cmax AR-C124910XX на 89% и AUC на 56%. Одновременный прием сильных ингибиторов CYP3A4 с тикагрелором противопоказан.

Рифампицин (индуктор CYP3A) снижал Cmax тикагрелора на 73% и AUC на 86%. Рифампицин и другие индукторы CYP3A4, как ожидается, уменьшат экспозицию тикагрелора и могут привести к снижению эффективности тикагрелора. Хотя тикагрелор по-прежнему эффективен в комбинации с индукторами CYP3A4, частота первичных событий эффективности выше у пациентов, получавших мощные индукторы CYP3A4 в какой-то момент во время рандомизации, по сравнению с теми, кто не получал сопутствующие индукторы CYP3A4 (12,5% против 8,8% в группе тикагрелора). Не рекомендуется применять тикагрелор в сочетании с мощными индукторами CYP3A4.

Дигоксин (субстрат Р-гликопротеина) при одновременном применении с тикагрелором повышал средние минимальные уровни дигоксина примерно на 30%, а некоторые индивидуальные максимальные у ровни возрастали примерно на 200%. Фармакокинетика тикагрелора не изменилась. Другие препараты-субстраты P-gp могут иметь аналогичные изменения экспозиции в присутствии тикагрелора. По мнению Заявителя, рекомендуется соответствующий клинический или лабораторный мониторинг при назначении узкого терапевтического индекса P gp-зависимого лекарственного средства дигоксина одновременно с тикагрелором.

Дилтиазем (умеренный ингибитор CYP3A4) не оказывал существенного влияния на фармакокинетику тикагрелора, однако наблюдалось небольшое увеличение риска кровотечения.

Одновременное применение с тикагрелором не влияло на фармакокинетику аторвастатина (субстрат CYP3A4) и мидазолама (субстрат CYP3A4/3A5) в клинически значимой степени. Не наблюдалось взаимодействия между толбутамидом, субстратом CYP2C9, и тикагрелором. Этот результат можно экстраполировать на другие субстраты CYP2C9, но не на производные кумарина, поскольку может иметь место фармакодинамическое взаимодействие. Тикагрелор не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику левоноргестрела и этинилэстрадиола. Ожидается, что контрацептивная эффективность не изменится при одновременном применении с тикагрелором. Фармакокинетика тикагрелора и его метаболита AR-C124910XX не изменилась при совместном применении с мидазоламом, аторвастатином, АСК, гепарином, эноксопарином и десмопрессином. АСК, гепарин, эноксопарин и десмопрессин не влияют на связывание тикагрелора и AR-C124910XX с белками плазмы. При оценке фармакокинетики популяции при одновременном применении тикагрелора с нитратами или ингибиторами протонной помпы взаимодействий не наблюдалось. Взаимодействие с субстратами Р-gp оценивали с использованием популяционных данных фармакокинетики при одновременном применении тикагрелора и верапамила, экспозиция тикагрелора несколько выше (30-40%) в этой популяции. Поскольку данные о верапамиле не позволяют провести различие между взаимодействием, обусловленным ингибированием CYP3A или ингибированием транспортной системы Р-gp, а взаимодействия Р-gp, как известно, являются двунаправленными.

Тикагрелор является ингибитором CYP2D6 *in vitro*, но исследования взаимодействия с субстратами CYP2D6 не проводились [1].

**4.1.2. Фармакодинамика**

Тикагрелор относится к химическому классу циклопентилтриазолопиримидинов, которые являются селективными антагонистами рецепторов АДФ, действующими на АДФ-рецепторы P2Y12, которые могут предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор активен при пероральном приеме и обратимо взаимодействует с АДФ-рецептором P2Y12 тромбоцитов. Тикагрелор не взаимодействует с самим сайтом связывания АДФ, но взаимодействует с АДФ-рецептором P2Y12 тромбоцитов, предотвращая передачу сигнала.

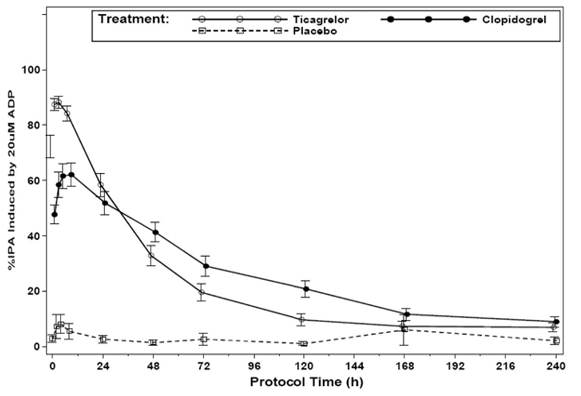
Клиническая разработка тикагрелора включает 41 клиническое исследование I фазы, 4 исследования II фазы по клинической фармакологии (ФК и/или ФД), два исследования II фазы по подбору дозы и 2 исследования III фазы: исследование PLATO – для оценки пользы и риска тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов с ОКС в течение 24 часов до включения в исследование; исследование PEGASUS – для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов с ИМ в анамнезе [1,3].

**4.1.2.1. Исследования первичной и вторичной фармакодинамики**

Основными исследованиями клинической фармакодинамики были исследования II фазы OFFSET и RESPOND.

В исследовании OFFSET оценивали начало и окончание действия тикагрелора по сравнению с клопидгрелом. Тикагрелор продемонстрировал более быстрое начало действия со статистически значимым ингибированием агрегации тромбоцитов (ИАТ) на всех этапах (от 0,5 часа до максимального ответа через 8 часов) при приеме тикагрелора в дозе 180 мг по сравнению с клопидогрелом в дозе 600 мг. Начало максимального процента ИАТ было выше для тикагрелора, чем для клопидогрела (примерно 85% против 50%). Наклон кривой смещения тикагрелора значительно отличается от кривой смещения клопидогрела (–1,037 против – 0,482% в час; p <0,0001). Поскольку средний конечный показатель процента ИАТ был выше для тикагрелора в дозе 90 мг по сравнению с клопидогрелом 75 мг, ИАТ было выше до 24-часовой временной точки и начало значительно снижаться после этого, с уровнями, приближающимися к исходному уровню через 5 дней для тикагрелора и 7 дней для клопидогрела (Рисунок 4-1).

**Рисунок 4-1.** Средняя конечная степень ИАТ, индуцированная 20 мкМ АДФ после последней дозы.



В исследовании RESPOND оценивали, приведет ли переход с клопидогрела на тикагрелор или наоборот у пациентов, ответивших (респондеры) или не ответивших (нереспондеры) на терапию клопидогрелом, к разной степени ингибирования агрегации тромбоцитов. Установлено, что у респондеров степень ИАТ составляет более 10% и менее 10% ИАТ – у нереспондеров. Этот дизайн не смог показать статистически значимую разницу между тикагрелором и клопидогрелом для первичной оценки доли нереспондеров, которые стали респондерами после перехода с клопидогрела на тикагрелор. Однако, это привело к более высокому % ИАТ (26,6–36,6%). Респонденты, перешедшие с клопидогрела на тикагрелор в равновесной дозе, показали увеличение %ИАТ в среднем на 26,4%. И наоборот, при переходе с тикагрелора на клопидогрел у пациентов, ответивших на лечение, наблюдалось снижение %ИАТ в среднем на 24,5%.

Проведены исследования, включившие 200 пациентов, для оценки связи между концентрацией в плазме и эффектом однократной дозы и равновесного состояния. У пациентов применяли дозы 50, 100, 200 и 400 мг. Было обнаружено, что максимальная ИАТ достигает плато от Cmax и AUC, соответствующих дозе 100 мг и выше.

Фармакодинамическое взаимодействие тикагрелора с АСК, гепарином и эноксапарином оценивали как вторичные конечные точки в 3 отдельных небольших исследованиях с участием соответственно 16, 30 и 30 пациентов. На ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов не влияло одновременное введение 300 мг АСК с тикагрелором в дозах 50 и 200 мг. Однако время кровотечения удлинялось при одновременном применении с АСК. Не было выявлено статистически значимого различия ИАТ после применения тикагрелора с гепарином и без него. Однако конечная степень ИАТmax и AUEC были немного снижены (4,0% и 7,3% соответственно), а максимальная степень ИАТmax была немного меньше (на 4,0%) при одновременном применении гепарина с тикакгрелором. Тикагрелор (180 мг) с эноксапарином и без него (1 мг/кг подкожно) показал сходные профили «концентрация-эффект» и оценки параметров для тикагрелора с эноксапарином и без него.

Генетические различия параметров фармакодинамики были оценены у 71 пациента (28 пациентов, не ответивших на клопидогрел, и 43 ответивших) в исследовании RESPOND. Не наблюдалось статистически значимых различий между тикагрелором в дозе 90 мг и клопидогрелом в дозе 75 мг для категорий интенсивных метаболизаторов, средних метаболизаторов и слабых метаболизаторов CYP2C19 в отношении фармакологического ответа агрегации тромбоцитов и ИАТ.

Тикагрелор продемонстрировал дозозависимый эффект с максимальным эффектом между дозами 100 мг и 200 мг как при однократном, так и при постоянном приеме. Минимальная доза ингибирования тромбоцитов точно не определена, поскольку заявитель стремился определить максимальную дозу. Дальнейшие исследования проводились с дозой 90 мг из-за сверхбиодоступности новой лекарственной формы. В исследовании с участием пациентов, не ответивших на терапию клопидогрелом, не было прямо очевидно, что переход с клопидогрела на тикагрелор приведет к увеличению числа пациентов, ответивших на лечение, поскольку количество пациентов с более 10% ИАТ существенно не отличалось между клопидогрелом и тикагрелором. Однако максимальный процент ИАТ увеличился на 26,6-36,6% при переходе пациентов-нереспондеров к клопидогрелу на тикагрелор. Компенсация ингибирования агрегации тромбоцитов происходит быстрее при применении тикагрелора, чем при применении клопидогрела, согласно данным о маркерах ингибирования тромбоцитов. Однако, как и в случае с предлагаемой дозой тикагрелора, ингибирование агрегации тромбоцитов выше, и, следовательно, уровень при отмене препарата выше. Несмотря на этот более высокий начальный уровень при прекращении приема препарата, полное возмещение составляет 5 дней вместо 7 дней при применении тикагрелора по сравнению с клопидогрелом на основе АДФ-индуцированного ингибирования тромбоцитов. Однако, поскольку ИАТ не всегда считается хорошим маркером риска кровотечения в клинической ситуации, оценивались и другие маркеры. С маркерами концентрации гемоглобина и дренированием плевральной полости не было выявлено различий в возмещении риска кровотечения между тикагрелором и клопидогрелом. Любые заявления о меньшей вариабельности, основанные на метаболических различиях между тикагрелором по сравнению с клопидогрелом, не подтверждаются генетическими различиями. Хотя нельзя полностью исключить тенденцию к меньшей эффективности и большему кровотечению при применении тикагрелора у лиц с интенсивным метаболизмом, статистически значимого взаимодействия не наблюдалось.

При введении варфарина или нестероидных противовоспалительных препаратов не наблюдалось явного влияния увеличения частоты кровотечений. Однако при добавлении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина наблюдалась более высокая частота больших и малых кровотечений.

Заявитель использовал ИАТ в качестве метода демонстрации антикоагулянтной эффективности, хотя его значимость для клинического эффекта иногда подвергается сомнению. Было продемонстрировано, что оптимальная доза составляет от 100 до 200 мг. Переход с клопидогрела на тикагрелор приводит к увеличению ИАТ, хотя и не приводит к значительным изменениям у субъектов, определенных как респондеры. Заявленное более быстрое смещение на основе ИАТ может быть поставлено под сомнение, поскольку другие маркеры показали такие же результаты смещения, как и с клопидогрелом [1].

**4.1.2.2. Исследования доза-ответ**

Дозозависимая реакция оценивается в исследованиях II фазы DISPERSE и DISPERSE2.

Исследование DISPERSE представляло собой 28-дневное рандомизированное, двойное слепое, двойное плацебо, многоцентровое исследование с параллельными группами, в основном сравнивающее фармакокинетику нескольких доз тикагрелора (50 мг 2 раза в сутки, 100 мг 2 раза в сутки, 200 мг 2 раза в сутки и 400 мг 1 раз в сутки), АСК с клопидогрелом (75 м г один раз в день) и АСК у пациентов с подтвержденным атеросклеротическим заболеванием. Начальная доза тикагрелора демонстрировала большее ингибирование агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел, для всех доз тикагрелора, выраженное в % ИАТ.

В равновесном состоянии (14 и ли 28 день) тикагрелор в дозе 50 мг два раза в день вызывал ингибирование агрегации тромбоцитов, сравнимое с клопидогрелом в дозе 75 мг один раз в день; более высокие дозы вызывали большее ингибирование агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел, с небольшой разницей в уровне ИАТ между этими более высокими дозами тикагрелора. Для тикагрелора наблюдалась зависимость от дозы для общего числа НЯ (58, 63, 73 и 88 НЯ для доз 50, 100, 200 и 400 мг 1 раз в день соответственно). Хотя среднее время кровотечения было больше для всех уровней доз тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, не было простой дозовой зависимости и наблюдалась значительная вариабельность индивидуальных данных.

Второе исследование DISPERSE2 представляло собой двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование с двойными фиктивными параллельными группами, в котором сравнивали безопасность и переносимость двух доз тикагрелора (90 и 180 мг) с клопидогрелом 75 мг (все в комбинации с АСК) у 990 пациентов с ОКСбпST (в предшествующие 48 часов). Кумулятивная общая частота кровотечений оказалась выше в группе тикагрелора 90 мг два раза в день в течение первых 6 недель, чем в других 2 группах, но эта разница не сохранялась в течение оставшейся части исследования. На 4-й неделе частота серьезных кровотечений с летальным исходом/угрожающих жизни и других серьезных кровотечений была одинаковой для всех групп. Наблюдалась очевидная дозозависимая тенденция к увеличению числа малых кровотечений: тикагрелор 90 мг 2 раза в день у 9 (2,7%), тикагрелор 180 мг 2 раза в день 12 (3,7%) и клопидогрел 75 мг 4 (1,2%) пациентов. Количество пациентов с одышкой в группах тикагрелора 90 мг 2 раза в день и 180 мг 2 раза в день составило 26 (8%) и 38 (12%), соответственно, и больше, чем у клопидогрела 75 мг 1 раз в день, у 15 (5%) пациентов.

По-видимому, в группах тикагрелора наблюдалось небольшое увеличение числа пациентов с аритмиями. Хотя в холтеровском субисследовании в общей сложности у 24% пациентов наблюдались эпизоды ишемии ^1 ,0 мм, депрессии или подъема сегмента ST по данным холтеровского мониторирования, явных различий между группами лечения не было [1].

## 4.2. Безопасность и эффективность

## 4.2.1. Эффективность применения тикагрелора в рамках регистрационных исследований

Клинические данные об эффективности и безопасности тикагрелора получены в двух исследованиях III фазы:

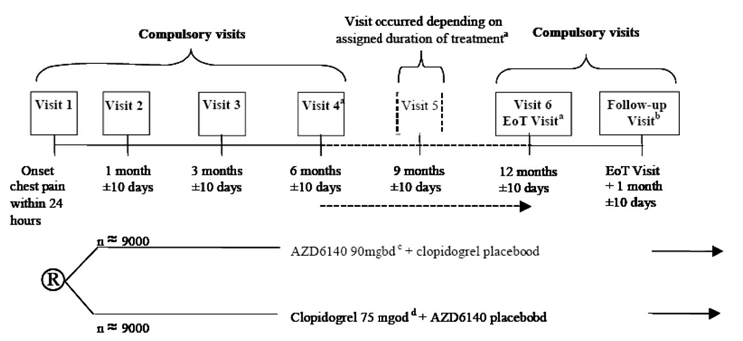
• Исследование PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes) - сравнение тикагрелора с клопидогрелом, которые назначались в комбинации с АСК, и другой стандартной терапией.

• Исследование PEGASUS TIMI-54 (Профилактика вторичных тромботических событий с помощью тикагрелора у пациентов с высоким риском ОКС) – сравнение тикагрелора в сочетании c АСК с монотерапией АСК [2].

## 4.2.1.1. Эффективность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с комбинацией клопидогрела с АСК

В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, ИМбпST или ИМпST, и которые лечились консервативно, либо посредством ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки продемонстрировал превосходство над 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[2]. Дизайн исследования представлен на рисунке 4-2.

**Рисунок 4-2.** Дизайн исследования PLATO [1].



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. Лечение 54 пациентов с ОКС тикагрелором вместо клопидогрела предотвратит 1 атеротромботическое событие, а лечение 91 человека – смерть от ССЗ (Таблица 4-1).

**Таблица 4-1**. Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности в исследовании PLATO [2].

| **Параметр** | **Тикагрелор 90 мг 2 раза в день**  **(% пациентов с событиями)**  **N = 9333** | **Клопидогрел 75 мг 1 раз в день**  **(% пациентов с событиями)**  **N = 9291** | **САР (%)** | **СОР (%)**  **(95% ДИ)** | **р-значение** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сердечно-сосудистая смерть, ИМ (кроме немого ИМ) | 9,3 | 10,9 | 1,9 | 16  (8-23) | 0,0003 |
| Инвазивное вмешательство | 8,5 | 10,0 | 1,7 | 16  (6-25) | 0,0025 |
| Медикаментозное лечение | 11,3 | 13,2 | 2,3 | 15  (0,3-27) | 0,0444 |
| Сердечно-сосудистая смерть | 3,8 | 4,8 | 1,1 | 21  (9-31) | 0,0013 |
| ИМ (кроме немого ИМ) | 5,4 | 6,4 | 1,1 | 16  (5-25) | 0,0045 |
| Инсульт | 1,3 | 1,1 | -0,2 | -17  (-52-9) | 0,2249 |
| Летальность от всех причин, ИМ (кроме немного ИМ), инсульта | 9,7 | 11,5 | 2,1 | 16  (8-23) | 0,0001 |
| Сердечно-сосудистая смерть от тотального ИМ, инсульта, повторной ишемии, транзиторной ишемической атаки или от других артериальных тромбозов | 13,8 | 15,7 | 2,1 | 12  (5-19) | 0,0006 |
| Летальность от всех причин | 4,3 | 5,4 | 1,4 | 22  (11-31) | 0,0003 |
| Тромбоз стента | 1,2 | 1,7 | 0,6 | 32  (8-49) | 0,0123 |

Эффективность тикагрелорапоказана 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 IIb/Ша рецепторов, ингибиторы протонной помпы, окончательного диагноза (ИМбпST, ИМпST и НС) и лечения, запланированного при рандомизации (инвазивное или консервативное).

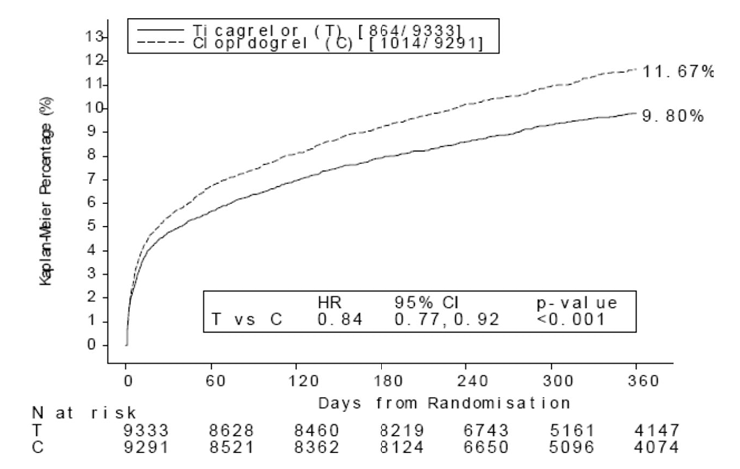
Терапевтический эффект тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, по-видимому, согласуется во многих подгруппах пациентов по демографическим характеристикам и по окончательному индексу диагноза события (НС, ИМбпST и ИМпST). Значимое значение p для в заимодействия было обнаружено для региона (p = 0,045), веса в зависимости от медианы пола (p = 0 ,038) и исходного уровня использования гиполипидемических препаратов (p = 0 ,039). Для пациентов, не получавших гиполипидемического препарата, была получена точечная оценка – 1,02 (незначительная).

Дальнейшая оценка региона по взаимодействию лечения показала, что наблюдение в Северной Америке было обусловлено главным образом результатами в США (ОР 1,27, 95% ДИ 0,92-1 ,75). Эти анализы указывают на возможную связь между дозой АСК и первичными результатами эффективности, например, снижение эффективности наблюдалось при применении тикагрелора при повышении дозы АСК. Руководящие рекомендации по АСК у пациентов, которым проведено стентирование, гласят, что следует вводить дозу 325 мг один раз в день в течение 6 месяцев. В PLATO эта доза преимущественно вводилась пациентам в Северной Америке.

Только у 16% североамериканских пациентов, принимавших АСК в дозе 325 мг, доза была снижена через 6 месяцев (пациенты, участвовавшие в исследовании более 6 месяцев). Другие регионы преимущественно придерживались хронической дозы от 75 до 100 мг АСК один раз в день.

Оценка риска первого возникновения любого события в комбинированной конечной точке эффективности представлена на рисунке 4-3.

**Рисунок 4-3.** Анализ первичной клинической комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в исследовании PLATO [1, 2].



Тикагрелор снижает относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16% (отношение рисков (ОР) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-0,92; р=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; р=0,0013), инфаркта миокарда на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75-0,95; р=0,0045) [2, 3].

***Генетическое субисследование PLATO***

Генотипирование по CYP2C9 и ABCB1 у 10285 пациентов выявило ассоциации групп генотипов с исходами. Преимущество тикагрелора над клопидогрелом в снижении частоты серьезных сердечно-сосудистых событий не зависело от генотипа пациентов по CYP2C9 и ABCB1. Как и в общем исследовании PLATO, общее количество больших кровотечений не отличалось между тикагрелором и клопидогрелом, независимо от генотипа. При применении тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов с одним или несколькими аллелями потери функции CYP2C9 частота больших кровотечений была выше, но аналогична клопидогрелу у пациентов без потери функции данного фермента [2].

## 4.2.1.2. Эффективность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с монотерапией АСК

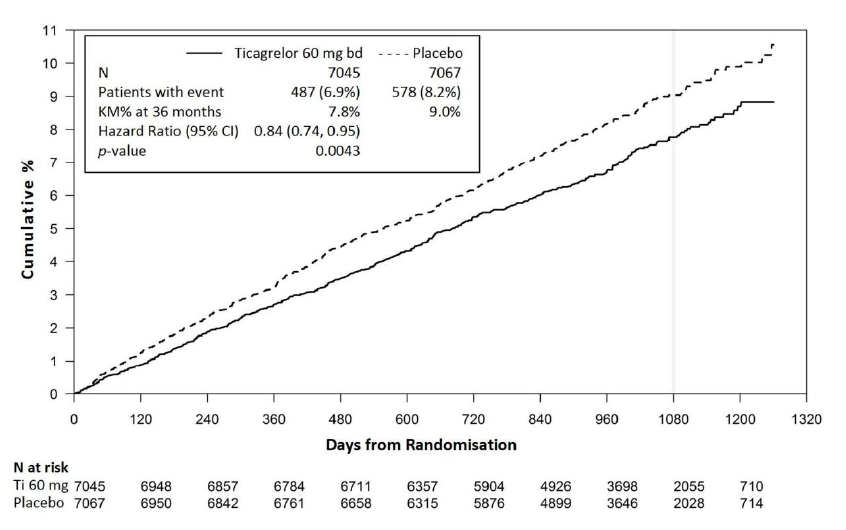
В исследовании PEGASUS TIMI-54 участвовало 21 162 пациента, управляемое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое с параллельными группами, международное многоцентровое исследование для оценки профилактики атеротромботических явлений с применением тикагрелора в 2 дозах (90 мг два раза 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 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 многососудистая ИБС или хроническую не терминальную стадию почечной дисфункции.

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.

Обе схемы применения тикагрелора, как 60 мг два раза в день, так и 90 мг два раза в день в комбинации с АСК показали преимущество в сравнении с монотерапией АСК в качестве профилактики атеротромботических явлений (комбинированная конечная точка: летальный исход от ССЗ, инфаркт миокарда и инсульт) с постоянным лечебным эффектом в течение всего периода исследования, 16% СОР и 1,27% АСР для тикагрелора 60 мг и 15% СОР и 1,19% АСР для тикагрелора 90 мг. Анализ первичной клинической комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в исследовании PEGASUS представлены на рисунке 4-4 и в таблице 4-2.

**Рисунок 4-4**. Анализ первичной клинической комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в исследовании PEGASUS [2].



**Таблица 4-2**. Анализ первичных и вторичных конечных точек эффективности в исследовании PEGASUS [2].

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки + АСК N = 7045** | | | **Только АСК**  **N = 7067** | | **р-значение** |
| **Характеристика** | **Пациенты с событи-ями** | **KM %** | **ОР**  **(95% ДИ)** | **Пациенты с событи-ями** | **KM %** |
| *Первичная конечная точка* | | | | | | |
| Комбинированная конечная точка | 487 (6,9%) | 7,8% | 0,84  (0,74-0,95) | 578  (8,2%) | 9,0% | 0,0043 |
| 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% | - |
| Летальность по всем причинам | 289 (4,1%) | 4,7% | 0,89  (0,76-1,04) | 326  (4,6%) | 5,2% | - |
| П**римечание**:  КМ % – процент выживаемости по методу Каплана-Майера | | | | | | |

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 ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта) у пациентов с ИМ в анамнезе и высоким риском развития атеротромботического события рекомендуется только для тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день в комбинации с АСК.

По сравнению с монотерапией АСК, прием тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день значительно снижает первичную комбинированную конечную точку смертельных явлений от ССЗ, ИМ 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.

Нет 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 день у клинически стабильных пациентов более 2 лет после ИМ, или более чем через год после прекращения предыдущего лечения ингибитором АДФ.

## 4.2.2. Безопасность применения тикагрелора в рамках регистрационных исследований

## 4.2.1.2. Безопасность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с комбинацией клопидогрела с АСК

***Сочетание эффективности и безопасности***

В исследовании PLATO комбинация эффективности и безопасности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или общее количество больших кровотечений) указывает на то, что польза в эффективности тикагрелора по сравнению с клопидогрелом не компенсируется случаями больших кровотечений через 12 месяцев после ОКС (СОР 8%, САР 1,4%, ОР 0,92; р=0,0257) [27].

***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 имели желудочковые паузы при применении тикагрелора (6,0%), по сравнению с клопидогрелом (3,5%) в острой фазе; 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 ХСН (хроническая сердечная недостаточность) 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 в течение одного месяца у 2,0% против 2,1% пациентов, принимавших тикагрелор с и без ХСН в анамнезе, соответственно; и у 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 [27].

## 4.2.2.2. Безопасность применения комбинации тикагрелора с АСК в сравнении с монотерапией АСК

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

По сравнению с плацебо тикагрелор не оказал положительного влияния на частоту вазооклюзионных кризов [2].

## Список литературы

1. EMA. Assesment report for Brilique

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brilique-epar-public-assessment-report\_en.pdf

1. EMA. Anex I. Brilique. Summary of product characterics. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brilique-epar-product-information_en.pdf>
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг. <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=645ec9c9-6466-4960-834e-b0b9295db485>

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-TCG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тикагрелора, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату Тикагрелора Брилинта® (владелец РУ - АстраЗенека АБ, Швеция), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ, что позволяет ожидать, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-TCG, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата Тикагрелора. Поскольку лекарственный препарат DT-TCG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований тикагрелора включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Тикагрелор – обратимый селективный антагонист P2Y12-рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y12-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов как *in vivo*, так и ex vivo. По сравнению с другими изученными антагонистами P2Y12-рецепторов, являющимися производными тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством и ингибирует тромбоциты исходной молекулой, хотя 30-40% своей активности он обязан метаболиту (AR C124910XX), образующемуся при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор оказывает более быстрый, устойчивый и предсказуемый эффект, а также вызывает меньший риск кровотечений [1, 18].

После перорального введения тикагрелор довольно быстро всасывается, хорошо связывается с белками плазмы. Основными общими для всех видов путями биотрансформации при 4-часовой инкубации были: окисление, N- и О-деалкилирование и сульфатная конъюгация. Гепатоциты мыши, крысы, обезьяны и человека дали качественно сходные профили метаболитов, отличающиеся, прежде всего, степенью метаболизма. В плазме [14C]-Тикагрелор был наиболее представленным радиоактивным соединением у всех видов животных. Тикагрелор подвергался более экстенсивному метаболизиму у самцов крыс, чем у самок, однако метаболические профили были сходными. У собак и человека, [14C]-Тикагрелор был единственным присутствующим радиоактивным соединением, поддающимся количественному определению. Преобладающий путь выведения у мышей, крыс и собак – с фекалиями.

Тикагрелор не влияет на сердечно-сосудистую, центральную, периферическую или вегетативную нервную систему, однако отмечено некоторое влияние препарата дыхательную систему и почки после введения доз ≥10 мг/кг и на желудочно-кишечный тракт после введения доз 100 мг/кг.

В исследованиях при однократном введении Тикагрелор оказался малотоксичным соединением. В исследованиях при многократном введении основное воздействие наблюдалось на кожу и желудочно-кишечный тракт. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, в среднем составляло около 10.

У Тикагрелора не было выявлено генотоксичности. Канцерогенность не выявлена в исследованиях на мышах, в исследованиях на крысах отмечена повышенная частота гемангиом и гемангиосарком у самцов при экспозиции в 2 раза превышающей клиническую, клиническое значение этого наблюдения неизвестно. Лапитиниб не оказал влияния на спаривание, фертильность или функцию половых желез у самцов и самок крыс. В исследованиях на крысах и кроликах не было выявлено тератогенного действия. В исследовании перинатальной и постнатальной токсичности у крыс наблюдалось снижение постнатальной выживаемости и массы тела потомства. Тикагрелор не оказывает местного раздражающего действия на кожу или глаза, а также не является кожным сенсибилизатором.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что тикагрелор имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Лекарственный препарат DT-TCG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Р-Фарм», Россия), является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Брилинта®. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату тикагрелора Брилинта® (владелец РУ - АстраЗенека АБ, Швеция), имея отличия в количественном и качественном составе вспомогательных веществ. Препарат DT-TCG продемонстрировал эквивалентность референтному препарату Брилинта® в сравнительном тесте кинетики растворения, и, следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата Брилинта®, и рекомендовать препарат DT-TCG для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-TCG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тикагрелора, ожидается, что его клинические свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Брилинта®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АстраЗенека АБ, Швеция), которому DT-TCG полностью соответствует по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах Тикагрелора у человека, полученные в исследованиях препарата Брилинта®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-TCG пока не проводились.

Клиническая разработка тикагрелора включает 41 клиническое исследование I фазы, 4 исследования II фазы по клинической фармакологии (ФК и/или ФД), два исследования II фазы по подбору дозы и 2 исследования III фазы: исследование PLATO – для оценки пользы и риска тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов с ОКС в течение 24 часов до включения в исследование; исследование PEGASUS – для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов с ИМ в анамнезе.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев тикагрелор хорошо переносился в дозах до 900 мг. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось. В исследовании однократной возрастающей дозы желудочно-кишечная токсичность лимитировала максимальную переносимую дозу. У пациентов тикагрелор применялся в виде нагрузочной дозы до 270 мг с дальнейшим двукратным приемом доз до 180 мг или двукратных доз до 400 мг. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, тикагрелор быстро абсорбируется со средней Tmax примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней Tmax примерно 2,5 часа. Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Тикагрелор можно назначать вне зависимости от времени приема пищи. Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит связываются с белками плазмы крови (>99%). CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 варьирует от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами гликопротеина Р (P-gp). Системная экспозиция активного метаболита AR-C124910XX составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора. Для тикагрелора охарактеризовано в общей сложности 10 метаболитов из мочи, кала и плазмы. 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. Неизменный тикагрелор, обнаруженный в фекалиях, составил 27%. Выведение тикагрелора и активного метаболита (а также его глюкуронидного конъюгата) 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 [1,3].

К настоящему моменту доступны данные о безопасности тикагрелора, полученные в ходе клинических исследований тикагрелора и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 575 добровольцев 21 клинического исследования I фазы, на данных 1412 пациентов, получавших тикагрелор в 4 клинических исследованиях фазы II, на данных 39786 пациентов, получавших тикагрелор в 2 клинических исследованиях фазы III, а также на данных 9006 пациентов, получавших тикагрелор, в исследовании IV фазы.

В регистрационных исследованиях тикагрелора приняло участие в общей сложности 39786 пациентов. В базовом исследовании PLATO сравнивали назначение тикагрелора и клопидогрела как в дополнение к лечению низкими дозами АСК в профилактике тромботических событий у пациентов с ОКС, включая пациентов, находящихся на медикаментозном лечении, так и у пациентов, получающих ЧКВ или АКШ. В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), и которые лечились консервативно, либо посредством ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Препарат Брилинта® снижает относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,77-0,92; р=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21% (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал 0,69-0,91; р=0,0013), инфаркта миокарда на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,75-0,95; р=0,0045).

Исследование PEGASUS-TIMI 54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с АСК в низкой дозе по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1-3 лет до рандомизации), и с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст > 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарного русла или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии. Препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска на 16% и снижению абсолютного риска на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению относительного риска на 15% и снижению абсолютного риска на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): кровотечение, связанное с заболеваниями крови, гиперурикемия и одышка.

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были подагра/ подагрический артрит, головокружение, обморок, головная боль, вертиго, артериальная гипотензия, кровотечение из органов дыхательной системы, желудочно- кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор, подкожная или кожная геморрагия, кожный зуд, кожная сыпь, кровотечение из мочевыводящих путей, повышение концентрации креатинина в крови, кровотечение после проведения манипуляций, травматические кровотечения, кровотечение из опухоли, гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, спутанность сознания, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в глаз, кровоизлияние в ухо, ретроперитонеальное кровотечение, кровоизлияние в мышцы, кровотечение из половых путей.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата DT-TCG, как и препарата сравнения Брилинта®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований терапии тикагрелором в комбинации с АСК и опыт постмаркетингового применения тикагрелора). При применении тикагрелора, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались следующие нежелательные явления (в том числе и не связанные с применением тикагрелора):

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* нечастые – кровотечения из опухоли.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечастые – гиперчувствительность, включая ангионевротический отек*.*

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* частые – кровотечения, связанные с заболеваниями крови, частота неизвестна – тромботическая и тромбоцитопеническая пурпура.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень частые – гиперурикемия; частые – подагра/подагрический артрит.

*Нарушения психики:* нечастые – спутанность сознания.

*Нарушения со стороны нервной системы:* частые – головокружение, обморок, головная боль; нечастые – внутричерепное кровоизлияние; частота неизвестна – центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса.

*Нарушения со стороны органа зрения:* нечастые – кровоизлияние в глаз.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечастые - головокружение.

*Нарушения со стороны сердца:* частые – вертиго; нечастые – кровоизлияние в ухо.

*Нарушения со стороны сердца:* частота неизвестна – брадиаритмия, атриовентрикулярная блокада.

*Нарушения со стороны сосудов:* частые – артериальная гипотензия (сниженное давление).

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* частые – одышка; частые – кровотечение из органов дыхательной системы.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* очень частые - одышка; частые – кровотечение из органов дыхательной системы.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* частые – желудочно-кишечное кровотечение, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечастые – ретроперитонеальное кровотечение.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частые – подкожная или кожная геморрагия, кожный зуд, кожная сыпь.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*: нечасто – кровоизлияние в мышцы.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* частые - кровотечение из мочевыводящих путей.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечастые – кровотечение из половых путей.

*Лабораторные и инструментальные данные:* частые – повышение концентрации креатинина в крови.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* частые – кровотечения после проведения манипуляций, травматические кровотечения (например, ушиб, гематома).

Учитывая, что лекарственный препарат DT-TCG, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат тикагрелора, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Брилинта®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АстраЗенека АБ, Швеция), в связи с этим, предполагается, что соотношение риска и пользы для DT-TCG является положительным.

В планируемом исследовании по протоколу № CB01821133 каждый доброволец получит по 2 дозы тикагрелора 90 мг натощак. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности тикагрелора и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев.[[1]](#footnote-1), [[2]](#footnote-2) С целью обеспечения максимальной безопасности применения тикагрелора у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению тикагрелора у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема тикагрелора беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом тикагрелора. Также тест на беременность будет выполнен на 15(±1) день исследования, соответствующий периоду наблюдения, с целью подтверждения ненаступления беременности в течение исследования.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с тикагрелором, в исследовании будет запрещен.

Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевая кислота, АЛТ, АСТ, креатинин, общий билирубин), общий анализ мочи и ЭКГ. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

***Для дозировки 90 мг:***

Тикагрелор, применяемый одновременно с ацетилсаллициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI], включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чреcкожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию, (АКШ).

***Для дозировки 60 мг:***

Тикагрелор, применяемый одновременно с ацетилсаллициловой кислотой, показан:

- для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;

- для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ.

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата;
* Активное патологическое кровотечение;
* Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
* Печеночная недостаточность тяжелой степени;
* Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром);
* Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов);
* Беременность и период грудного вскармливания.

**С осторожностью:**

Предрасположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы.

Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®.

Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.

Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию.

Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Пациенты в возрасте 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом.

Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Женщины репродуктивного возраста**

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.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. Тикагрелор не рекомендован во время беременности.

**Период грудного вскармливания**

Неизвестно, проникает ли Тикагрелор в грудное молоко. В связи с тем, что многие препараты поступают в грудное молоко, во время терапии Тикагрелором и в течение как минимум 5 дней после применения последней дозы рекомендовано прекратить грудное вскармливание из-за возможного возникновения характерных нежелательных реакций у грудного ребенка.

**Фертильность**

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Для приёма внутрь. Тикагрелор можно принимать вне зависимости от времени приёма пищи.

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

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

Пациенты, принимающие тикагрелор, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания.

Рекомендуется проводить терапию тикагрелором в течение 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. После 12 месяцев терапии пациенты, принимавшие тикагрелор 90 мг два раза в сутки, могут быть переведены на прием тикагрелора 60 мг два раза в сутки без перерыва в терапии.

*Пропуск приема дозы*

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием тикагрелора, должен принять только одну таблетку 90 мг (следующая доза) в намеченное время.

*Преждевременная отмена терапии*

У пациентов с ОКС досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая тикагрелор, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания.

Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

*Перевод на терапию*

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

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

*Пожилые пациенты*

Не требуется коррекции дозы.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не проводились исследования препарата Брилинта® у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому его применение у этих пациентов противопоказано.

*Дети*

Безопасность и эффективность тикагрелора у детей младше 18 лет по одобренному у взрослых показанию не установлена.

### 5.3.5. Побочное действие

Безопасность тикагрелора оценена в ходе клинических исследований как при монотерапии, так и при применении в комбинации с АСК, НЛР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой частотной категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

**Таблица 5-1.** Частота возникновения НРЛ при терапии тикагрелором с АСК.

| **Поражение органов**  **и систем органов** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | Нечасто | Кровотечения из опухоли1 |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Очень часто | Кровотечение, связанное с заболеваниями крови2; тромботическая и тромбоцитопеническая пурпура3 |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Нечасто | Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек3 |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Очень часто | Гиперурикемия4 |
| Часто | Подагра/подагрический артрит |
| Нарушения психики | Нечасто | Спутанность сознания |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Головокружение; обморок; головная боль |
| Нечасто | Внутричерепное кровоизлияние5 |
| Частота неизвестна | Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса3 |
| Нарушения со стороны органа зрения | Нечасто | Кровоизлияние в глаз6 |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | Часто | Вертиго |
| Нечасто | Кровоизлияние в ухо |
| Нарушения со стороны сердца | Частота неизвестна | Брадиаритмия3; атриовентрикулярная блокада3 |
| Нарушения со стороны сосудов | Часто | Артериальная гипотензия |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто | Одышка |
| Часто | Кровотечение из органов дыхательной системы7 |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Часто | Желудочно-кишечное кровотечение8; диарея; тошнота; диспепсия; запор |
| Нечасто | Ретроперитонеальное кровотечение |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто | Подкожная или кожная геморрагия9; кожный зуд; кожная сыпь3 |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Нечасто | Кровоизлияние в мышцы10 |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Часто | Кровотечение из мочевыводящих путей11 |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы | Нечасто | Кровотечение из половых путей12 |
| Лабораторные и инструментальные данные | Нечасто | Повышение концентрации креатинина в крови4 |
| Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций | Часто | Кровотечения после проведения манипуляций; травматические кровотечения13 |
| **Примечание:**  1 Например, кровотечение из опухоли (рак) мочевого пузыря, из опухоли (рак) желудка, из опухоли (рак) толстой кишки.  2 Например, склонность к образованию кровоподтеков, спонтанная гематома, геморрагический диатез.  3 Отмечено при постмаркетинговом применении.  4 Приведена частота отклонений лабораторных показателей (повышение концентрации мочевой кислоты выше верхней границы нормы от исходного значения, которое было в пределах нормы или менее нижней границы нормы; повышение концентрации креатинина >50% от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.  5 Т. е. Спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.  6 Например, конъюнктивальное, ретинальное, внутриглазное кровоизляние.  7 Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.  8 Например, кровотечение из десен, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка.  9 Наример, экхимоз, кожная геморрагия, петехия.  10 Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.  11 Например, гематурия, геморрагический цистит.  12 Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.  13 Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение. | | |

### 5.3.6. Передозировка

***Симптомы***

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт было дозолимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными явлениями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы. В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является ожидаемым фармакологическим действием передозировки препаратом.

***Лечение***

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

В настоящее время антидот для устранения эффектов тикагрелора неизвестен, тикагрелор не выводится при гемодиализе. При передозировке следует проводить симптоматическую терапию в соответствие с локальными стандартами. При развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Влияние других лекарственных препаратов на тикагрелор***

*Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 Ингибиторы CYP3A4*

Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает Сmax и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза, соответственно. Сmax и AUC активного метаболита понижается на 89% и 56%, соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с тикагрелором противопоказано.

Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает Сmax тикагрелора на 69%, a AUC в 2,7 раз, и снижает Сmax активного метаболита на 38%, a AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) также можно назначать одновременно с тикагрелором.

*Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A4)*

Совместное применение циклоспорина (600 мг) с тикагрелором увеличивает Сmax и AUC тикагрелора в 2,3 и 2,8 раз, соответственно. При этом отмечается увеличение AUC активного метаболита на 32% и снижение Сmax на 15%. Тикагрелор не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

*Индукторы CYP3A4*

Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает Сmах и AUC тикагрелора на 73% и 86%, соответственно. Сmax активного метаболита не меняется, a AUC понижается на 46%. Другие индукторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию тикагрелора. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора.

*Другие*

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином 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 тикагрелором.

Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью.

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 тикагрелора на другие лекарственные препараты***

*Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4*

* Симвастатин: сопутствующее применение тикагрелора и симвастатина повышает Сmax и AUC симвастатина на 81% и 56%, соответственно, и увеличивает Сmax 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/сут. с тикагрелором может приводить к развитию побочных эффектов симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином и ловастатином в дозе свыше 40 мг.21
* Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает Сmax и AUC аторвастатиновой кислоты на 23% и 36%, соответственно. Подобное увеличение значений Сmax 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 отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93% пациентов, принимавших эту группу препаратов.

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

*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.

*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 тикагрелора.

*Субстраты P-gp (включая дигоксин и циклоспорин)*

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышало Сmax 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. Сmax и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении тикагрелораи P-gp- зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

Не отмечено влияния тикагрелора на концентрацию циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-gp не изучалось.

*Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию*

При совместном применении тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию, должна соблюдаться осторожность. 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 II в рамках длительного приема, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований не выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

Совместное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессином 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 тикагрелором.

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

### 5.3.8. Особые указания

*Риск развития кровотечения*

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

При наличии клинических показаний тикагрелор должен применяться 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) или пациенты с повышенным риском травмы. Применение тикагрелорапротивопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточностью.

• 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 исследовании с участием здоровых добровольцев трансфузия тромбоцитов не приводила к прекращению антитромбоцитарного эффекта тикагрелораи, 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.

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

*Хирургические операции*

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

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся 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. Если пациент подвергается плановой операции, и не желателен антитромботический эффект, то терапию тикагрелором следует прекратить за 5 дней до операции.

*Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом*

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

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

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени. Следует соблюдать осторожность у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, учитывая ограниченный опыт применения препарата у пациентов этой группы.

*Брадиаритмия*

При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях фазы III по оценке безопасности и эффективности тикагрелора явления брадиаритмии регистрировали со схожей частотой для тикагрелора и препаратов сравнения (плацебо, клопидогрел и АСК).

Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада сердца 2-ой или 3-ей степени или обморок, связанный с брадикардией) были исключены из исследований тикагрелора по изучению исходов. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих пациентов, рекомендуется с осторожностью назначать им препарат Брилинта®.

Также следует соблюдать осторожность при совместном применении тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако в исследовании PLATO не отмечалось клинически значимых побочных 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). В ходе под-исследования с применением суточного мониторирования 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 мониторирования 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).

При постмаркетинговом применении тикагрелора отмечены случаи брадиаритмии и атриовентрикулярной блокады, преимущественно у пациентов с ОКС, при котором ишемия миокарда и сопутствующий прием препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений или влияющих на проводимость, потенциально могли оказывать влияние. Клиническое состояние пациента и сопутствующие лекарственные препараты следует оценивать в качестве потенциальных причин до корректировки терапии.

*Одышка*

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших препарат Брилинта®. Одышка при применении тикагрелора обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки на приеме тикагрелора. У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор должен использоваться с осторожностью.

Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения тикагрелора, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости, прием препарата следует прекратить.

*Центральное апноэ сна*

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

*Повышение концентрации креатинина*

На фоне терапии тикагрелоромконцентрация креатинина может увеличиться. Механизм этого эффекта неизвестен. У пациентов с ОКС оценку функции почек необходимо проводить 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. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

*Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)*

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

*Влияние на результаты лабораторного анализа*

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

У пациентов, принимавших тикагрелор, были получены ложноотрицательные результаты анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Это связано с ингибированием тикагрелором рецепторов P2Y12 тромбоцитов здоровых доноров при проведении теста в сыворотке/плазме крови пациента.

При интерпретации результатов анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики ГИТ следует учитывать информацию о сопутствующей терапии тикагрелором.

Перед рассмотрением возможности отмены приема тикагрелора следует оценить пользу и риск продолжения терапии, принимая во внимание и протромботическое состояние вследствие ГИТ, и повышенный риск кровотечения на фоне совместного применения антикоагулянта и тикагрелора.

*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 тикагрелора не рекомендуется.

Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора.

Совместное применение тикагрелорас мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, так как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение тикагрелораи субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендовано, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов.

Совместное применение тикагрелорас симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется.

При совместном применении дигоксина и тикагрелорарекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и, при наличии клинических показаний, также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).

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

*Прекращение терапии*

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

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось исследований влияния тикагрелора на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Брилинта® не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортом и механизмами. Во время терапии препаратом сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности тикагрелора, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. 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 инициировании 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. По сравнению с другими изученными антагонистами P2Y12-рецепторов, являющимися производными тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством и ингибирует тромбоциты исходной молекулой, хотя 30-40% своей активности он обязан метаболиту (AR C124910XX), образующемуся при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор оказывает более быстрый, устойчивый и предсказуемый эффект, а также вызывает меньший риск кровотечений. В России препарат зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2011 г.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, а также *ex vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства тикагрелора. У тикагрелора не было выявлено генотоксичности и тератогенности, однако препарат способен оказывать канцерогенное и эмбриотоксическое действие. В настоящий момент тикагрелор зарегистрирован для применения одновременно с АСК для профилактики атеротромботических событий у пациентов с ОКС (НС, ИМБПST или ИМпST), включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых ЧКВ или АКШ. К настоящему моменту доступны данные о безопасности тикагрелора, полученные в ходе клинических исследований тикагрелора и в ходе постмаркетингового наблюдения. Профиль безопасности основан на объединенных данных 575 добровольцев 21 клинического исследования I фазы, на данных 1412 пациентов, получавших тикагрелор в 4 клинических исследованиях фазы II, на данных 39786 пациентов, получавших тикагрелор в 2 клинических исследованиях фазы III, а также на данных 9006 пациентов, получавших тикагрелор, в исследовании IV фазы.

В регистрационных исследованиях III фазы тикагрелора приняло участие в общей сложности 39786 пациентов. Препарат Брилинта® 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК снижает относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,77-0,92; р=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21% (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал 0,69-0,91; р=0,0013), инфаркта миокарда на 16% (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,75-0,95; р=0,0045) в сравнении с комбинацией клопидогрела с АСК. Также тикагрелор как 60 мг два раза в день, так и 90 мг два раза в день в комбинации с АСК показали преимущество в сравнении с монотерапией АСК в качестве профилактики атеротромботических явлений (комбинированная конечная точка: летальный исход от ССЗ, инфаркт миокарда и инсульт) с постоянным лечебным эффектом в течение всего периода исследования, 16% СОР и 1,27% АСР для тикагрелора 60 мг и 15% СОР и 1,19% АСР для тикагрелора 90 мг.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат тикагрелора (препарат Брилинта®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-TCG - воспроизведенный препарат тикагрелора, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология Лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату тикагрелора Брилинта® (владелец РУ - АстраЗенека АБ, Швеция), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-TCG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Брилинта® (АстраЗенека АБ, Швеция) в дозировке 90 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,2% раствор полисорбата 80). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-TCG эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Брилинта®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов, а также рекомендовать препарат DT-TCG для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата тикагрелора позволит снизить цену современной терапии острого коронарного синдрома и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. Wang, J., Zhang, H., Wang, R., &amp; Cai, Y. (2021). Pharmacokinetics, bioequivalence and safety evaluation of two ticagrelor tablets under fasting and fed conditions in healthy Chinese subjects. Drug Design, Development and Therapy, Volume 15, 1181–1193. https://doi.org/10.2147/dddt.s297918. [↑](#footnote-ref-1)
2. Teng R, Carlson G, Hsia J. An open-label, randomized bioavailability study with alternative methods of administration of crushed ticagrelor tablets in healthy volunteers. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015;53(02):182-189. doi:10.5414/cp202202 [↑](#footnote-ref-2)