

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

Катилорикс, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка содержит 90 мг тикагрелора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, с риской на одной стороне, покрытые оболочкой от желтого до желтого с сероватым оттенком цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

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

Препарат Катилорикс, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК) показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет с соответствующими заболеваниями:

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

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

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

ОКС

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

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

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

После 12 месяцев терапии пациенты, принимавшие препарат Катилорикс в дозе 90 мг два раза в сутки, могут быть переведены на прием препарата Катилорикс в дозе 60 мг 2 раза в сутки без перерыва в терапии.

Острый ишемический инсульт или ТИА

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

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

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

Перевод на терапию

Пациентам с ОКС нагрузочную дозу препарата Катилорикс в дозе 180 мг следует назначить как можно скорее независимо от любой предшествовавшей антиагрегантной терапии. При переводе пациентов, перенесших ОКС, на препарат Катилорикс первую дозу следует назначить в течение 24 часов после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, поэтому применение тикагрелора у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Катилорикс можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное патологическое кровотечение.
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 (НПВП), пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики), в течение 24 часов до приема препарата Катилорикс.
- Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести.
- Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой и 3-ей степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию.
- Пациенты с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).
- Пациенты в возрасте 75 лет и старше.
- Пациенты с нарушением функции почек умеренной или тяжелой степени тяжести.
- 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 и хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5).

Риск развития кровотечений

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

При наличии клинических показаний препарат Катилорикс 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 препарата Катилорикс противопоказано у пациентов с активным патологическим

кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

- Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, НПВП, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема препарата Катилорикс).

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

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

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

Хирургические операции

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

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 (см. раздел 4.8). Если пациент подвергается плановой операции и нежелателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Катилорикс следует прекратить за 5 дней до операции.

Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС с предшествующим ишемическим инсультом могут принимать препарат Катилорикс в течение до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследованиях PEGASUS (ИМ в анамнезе) не были включены пациенты с предшествующим ишемическим инсультом. Поэтому, при отсутствии данных следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года (для пациентов с ИМ в анамнезе).

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести

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

Брадиаритмия

При суточном мониторингировании электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В клинических исследованиях фазы 3 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 Катилорикс (см. раздел 5.1).

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

дигоксин) (см. раздел 4.5). В ходе подисследования с применением суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе ОКС имели желудочковые паузы ≥ 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторингирования по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии и не по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (обмороки и установка электрокардиостимулятора).

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

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка при применении препарата обычно слабая или умеренная по своей интенсивности часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с БА/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки при приеме тикагрелора (см. раздел 4.8). У пациентов с БА и/или ХОБЛ в анамнезе тикагрелор должен использоваться с осторожностью. Механизм одышки при приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Катилорикс, 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 тикагрелором концентрация креатинина может увеличиться (см. раздел 4.8). 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 (см. раздел 4.8). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

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 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 взаимосвязи 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, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром) противопоказано (см. раздел 4.3), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5).

Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином и фенобарбиталом) не рекомендуется, так

как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5).

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

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

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

Прекращение терапии

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тикагрелор, главным образом, является субстратом изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Тикагрелор также является субстратом P-гликопротеина (P-gp) и слабым ингибитором P-gp и может увеличивать экспозицию субстратов P-gp.

Влияние других лекарственных препаратов на тикагрелор

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4

– Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита понижаются 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 (см. разделы 4.3 и 4.4).

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

Индукторы CYP3A4

Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает C_{max} и AUC тикагрелора на 73% и 86% соответственно. C_{max} активного метаболита не меняется, а AUC понижается на 46%. Другие индукторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию тикагрелора. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому следует избегать их совместного применения с тикагрелором.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A4)

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

Другие

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессинном не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны использоваться с осторожностью в комбинации с тикагрелором (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

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 (ЖКТ) 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 $C_{\max}$ и AUC симвастатина на 81% и 56% соответственно, и увеличивает $C_{\max}$ и AUC симвастатиновой кислоты на 64% и 52% соответственно, при этом в некоторых случаях эти показатели повышаются в 2-3 раза. Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг/сут с тикагрелором может приводить к развитию нежелательных реакций симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не влияет на плазменную концентрацию тикагрелора. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином и ловастатином в дозе свыше 40 мг.

– Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает $C_{\max}$ и AUC аторвастатиновой кислоты на 23% и 36% соответственно. Подобное увеличение значений $C_{\max}$ и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически незначимыми.

– Схожее влияние на другие статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4, не может быть исключено. 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 тикагрелора и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Субстраты P-gp (включая дигоксин, циклоспорин)

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышало $C_{\max}$ и AUC дигоксина на 75% и 28% соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение самой низкой концентрации дигоксина увеличивалось на 30%, в некоторых индивидуальных случаях в два раза. $C_{\max}$ и AUC тикагрелора и его активного метаболита при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг (ЧСС и, при наличии клинических показаний, также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови) при

одновременном применении тикагрелора и P-гp-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-гp не изучалось.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

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

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.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

В связи с выявлением в основном бессимптомных желудочковых пауз и брадикардии, следует с осторожностью принимать тикагрелор одновременно с лекарственными препаратами, которые способны вызвать брадикардию (см. раздел 4.4). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных реакций при совместном применении с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например, 96% пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% – 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 для лечения сопутствующих заболеваний, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований 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 применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам) рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с тикагрелором, поскольку возможно повышение риска развития кровотечения.

Грейпфрутовый сок

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

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

Беременность

Данные о применении тикагрелора у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у самок, снижение жизнеспособности новорожденного животного и его массы тела, замедление роста. Препарат Катилорикс противопоказан во время беременности.

Лактация

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом Катилорикс необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери. Препарат Катилорикс противопоказан в период кормления ребенка грудью.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

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

Тикагрелор не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о случаях развития головокружения и спутанности сознания при терапии тикагрелором. Поэтому пациенты, испытывающие подобные симптомы, должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора изучался в масштабной программе клинических исследований, в которой более 58000 пациентов и здоровых добровольцев получали тикагрелор. Ниже представлены данные о нежелательных лекарственных реакциях, отмеченных в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, включая информацию из клинических исследований, относящихся к одобренным показаниям (PLATO, PEGASUS и THALES). Информация об этих исследованиях приведена в разделе 5.1.

В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за развития нежелательных реакций, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4% по сравнению с 5,4%). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших тикагрелор, частота отмены терапии из-за нежелательных реакций была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (16,1% в группе тикагрелора 60 мг в комбинации с АСК и 8,5% в группе монотерапии АСК). В исследовании THALES у пациентов, получавших тикагрелор в комбинации с АСК, частота отмены терапии из-за нежелательных реакций была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (9,7% в группе тикагрелора 90 мг в комбинации с АСК и 7,6% в группе монотерапии АСК).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, распределены по классу систем органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечение из опухоли ²	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови ³			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ¹³
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, включая ангионевротический отёк ¹³	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперурикемия ¹	Подагра/подагрический артрит		
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние ¹²	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса ¹³
Нарушения со стороны органа			Кровоизлияние в глаз ⁴	

зрения			Вертиго	Кровотечение из уха	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта					
Нарушения со стороны сердца					Брадиаритмия ¹³ , атривентрикулярная блокада ¹³
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечения из дыхательных путей ⁵			
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечные кровотечения ⁶ , диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожная или кожная геморрагия ⁷ , кожный зуд, кожная сыпь ¹³			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцы ⁸		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечения из мочевыводящих путей ⁹			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечения из половых путей ¹⁰		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови ¹			
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Кровотечение после проведения манипуляций, травматические кровотечения ¹¹			

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

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

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

⁴ Например, конъюнктивальное, ретинальное, внутриглазное кровоизлияние.

⁵ Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.

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

⁷ Например, экхимоз, кожная геморрагия, петехия.

⁸ Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

⁹ Например, гематурия, геморрагический цистит.

¹⁰ Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.

¹¹ Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.

¹² Т.е. спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

¹³ Отмечено при постмаркетинговом применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

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

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или с гиповолемическим шоком или тяжелой артериальной гипотензией, требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитов.

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

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

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

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

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

Большое иное кровотечение по определению TIMI: не летальное, не внутричерепное большое кровотечение по определению TIMI.

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

Только для исследования THEMIS.

Малое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л или снижением гематокрита на $\geq 10\%$ до $< 15\%$, или при отсутствии наблюдаемой кровопотери, снижение концентрации гемоглобина на ≥ 40 г/л или снижение гематокрита на $\geq 12\%$.

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

Летальное кровотечение: приводит к смерти пациента в течение 7 суток.

Тяжелое кровотечение по определению GUSTO: любое из перечисленных: летальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (исключая бессимптомные геморрагические трансформации ишемических инфарктов головного мозга и исключая микрокровоизлияния < 10 мм, наблюдаемые только на магнитно-резонансной томографии с градиентным эхо), кровотечение, которое вызвало нарушение гемодинамики, требующее вмешательства (например, систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., что потребовало восполнения кровопотери или восстановления объема жидкости, или вазопрессорной/инотропной поддержки, или хирургического вмешательства).

Умеренное кровотечение по определению GUSTO: кровотечение, требующее трансфузии цельной крови или эритроцитной массы, без нарушения гемодинамики (согласно определению выше).

Данные о случаях кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплан-Мейер (%) к 12 месяцу)

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

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

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

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами: тикагрелор и клопидогрел не отличались по частоте случаев большого летального/угрожающего жизни кровотечения, не связанного с АКШ по критериям PLATO, но при применении тикагрелора чаще развивались большие кровотечения в целом по критериям PLATO (4,5% по сравнению с 3,8%; $p=0,0264$). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось

определа (2,3%; $p=0,0058$). Прекраще

определа (2,3%; $p=0,0058$). Прекраще

определа (2,3%; $p=0,0058$). Прекраще

определа (2,3%; $p=0,0058$). Прекраще

определа (2,3%; $p=0,0058$). Прекраще

определа (2,3%; $p=0,0058$). Прекраще

(например, в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы, географического региона, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и истории болезни).

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

Данные о случаях кровотечения в исследовании THALES

Общие данные по кровотечениям в исследовании THALES представлены ниже.

Анализ случаев кровотечений: частота кровотечений в группах терапии через 30 дней, оценка по Каплан-Мейер (THALES)^a

	Тикагрелор два раза в сутки +АСК N=5523			Монотерапия АСК N=5493		
Конечные точки безопасности	Пациенты с событиями	КМ%	Отношение рисков (95% ДИ)	Пациенты с событиями	КМ%	p-значение
Категории кровотечений по определению GUSTO						
Тяжелое кровотечение по определению GUSTO	28 (0,5%)	0,5%	3,99 (1,74, 9,14)	7 (0,1%)	0,1%	0,001
Тяжелое или умеренное кровотечение по определению GUSTO	36 (0,7%)	0,6%	3,27 (1,67, 6,43)	11 (0,2%)	0,2%	<0,001

^aПопуляция для полного анализа – анализ согласно назначенному лечению: включал всех рандомизированных пациентов независимо от соблюдения ими протокола и продолжения участия в исследовании.

В исследовании THALES частота тяжелых кровотечений по определению GUSTO в группе тикагрелора в дозе 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК была выше, чем в группе монотерапии АСК. Схожая картина наблюдалась для категории тяжелых или умеренных кровотечений по определению GUSTO (см. таблицу 2). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотечений по определению GUSTO нельзя сделать каких-либо выводов относительно риска кровотечения в различных подгруппах. Прекращение терапии вследствие кровотечения было более частым при применении тикагрелора в дозе 90 мг с АСК, чем при монотерапии АСК (2,9% и 0,6% соответственно).

Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотечение: всего произошло 21 внутричерепное кровоизлияние (19 спонтанных, 1 травматическое, 1 связанное с

процедурами) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и 6 внутримозговых кровоизлияний (3 спонтанных, 2 травматических, 1 связанное с процедурами) в группе монотерапии АСК. Летальные кровотечения произошли у 11 пациентов (10 летальных внутримозговых кровоизлияний, 1 летальное желудочно-кишечное кровотечение) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и у 2 пациентов (2 летальных внутримозговых кровоизлияния) в группе монотерапии АСК.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные реакции в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор в дозе 90 мг два раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2% пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми и умеренными по своей интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87% пациентов возникала в виде однократного эпизода. Одышка в виде серьезной нежелательной реакции отмечалась у 0,7% пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4% пациентов, принимавших клопидогрел.

Пациенты, у которых отмечали развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором была отмечена одышка, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ или БА. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота одышки на фоне тикагрелора связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких. Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания (см. раздел 4.4).

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2% пациентов, получавших тикагрелор в дозе 60 мг два раза в сутки, и у 5,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, в большинстве случаев одышка была слабой или умеренной степени выраженности (см. раздел 4.4).

В исследовании THALES развитие одышки привело к отмене исследуемого препарата у 1,0% и 0,2% пациентов, получивших тикагрелор в дозе 90 мг в комбинации с АСК, и монотерапию АСК, соответственно.

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты

В исследовании PLATO концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась выше верхней границы нормы у 22% пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13% пациентов, получавших клопидогрел. Соответствующее количество в исследовании

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

Также при применении тикагрелора были отмечены:

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

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

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э.
Габриеляна»

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

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на ЖКТ было дозозимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы. В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет этих нежелательных реакций и проводить мониторинг ЭКГ.

Лечение

В настоящее время антидот для устранения эффектов тикагрелора неизвестен, тикагрелор не выводится при гемодиализе (см. раздел 5.2). При передозировке следует проводить симптоматическую терапию в соответствии с локальными стандартами. В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является ожидаемым фармакологическим действием передозировки препаратом Катилорикс. При развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24

Механизм действия

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

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

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Тикагрелор ингибирует ENT-1 и продлевает период полувыведения аденозина, тем самым увеличивая его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A1, A2A, A2B, A3) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя: вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора. Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной человеческой крови) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

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

Конец действия

При планировании АКШ риск кровотечений возрастает, если тикагрелор прекращают менее чем за 96 часов до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

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

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

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

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

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

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

Тикагрелор продемонстрировал статистически значимое СОР по совокупному критерию: сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт – у пациентов с ОКС, которым запланировано инвазивное вмешательство (СОР 16%, САР 1,7%, $p = 0,0025$). В поисковом анализе тикагрелор также продемонстрировал СОР по первичной конечной точке у пациентов с ОКС, которым назначалась консервативная терапия (СОР 15%, САР 2,3%, номинальное $p = 0,0444$). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечалось снижение частоты подтвержденного тромбоза стентов (СОР 32%, САР 0,6%, номинальное $p = 0,0123$).

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

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

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности

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

Исследование PEGASUS (ИМ в анамнезе)

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в дозе 90 мг два раза в сутки или в дозе 60 мг два раза в сутки в комбинации с АСК в низкой дозе по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИМ в анамнезе.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИМ 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 ИМ, подтвержденное многососудистое поражение коронарного русла или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии.

Тикагрелор в дозе 60 мг два раза в сутки и в дозе 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению (СОР) на 16% и снижению САР на 1,27% при применении тикагрелора в дозе 60 мг и снижению СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора в дозе 90 мг.

Исследование THALES (острый ишемический инсульт или ТИА)

Исследование THALES – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах международное многоцентровое управляемое событиями исследование 3 фазы с участием 11016 пациентов – проводилось для проверки гипотезы, что тикагрелор в дозе 90 мг в комбинации с АСК превосходит монотерапию АСК в предотвращении инсульта и смерти у пациентов с острым ишемическим инсультом или ТИА.

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

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

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

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

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

Запланированный поисковый анализ был проведен у пациентов с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом $> 30\%$, у которых было отмечено меньшее число событий первичной конечной точки (комбинированной конечной точки, включающей инсульт и смерть) при терапии тикагрелором в дозе 90 мг с АСК по сравнению с монотерапией АСК (92 (8,1%) против 132 (10,9%) соответственно).

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

Дети

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы основная цель в снижении частоты вазоокклюзионных кризов у детей в возрасте от 2 до 18 лет с серповидно-клеточной анемией не была достигнута.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Соотношение C_{max} и AUC метаболита к тикагрелору составляет 0,28 и 0,42 соответственно. Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита, но приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% C_{max} активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от 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 тикагрелора (AUC и C_{max} тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80-125%).

В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток тикагрелора, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченого изотопом тикагрелора в среднем выделяется примерно 84% радиоактивности

(57,8% с фекалиями, 26,5% с мочой). Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний период полувыведения тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 часов соответственно.

Линейность (нелинейность)

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Нарушение функции почек

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

У пациентов с терминальным нарушением функции почек, находящихся на гемодиализе, AUC и $C_{\max}$ тикагрелора в дозе 90 мг, полученного в день без диализа, были соответственно на 38% и 51% выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Схожее увеличение экспозиции отмечено при применении тикагрелора непосредственно перед диализом, показывая, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У пациентов с терминальным нарушением функции почек влияние тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

$C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, и его использование у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.2 и 4.3). Фармакокинетические параметры тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести не изучены (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

Лица пожилого возраста

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

Пол

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

Этнические группы

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Кальция гидрофосфат безводный

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) низкозамещенная

Магния стеарат

Композиция для пленочного покрытия:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350/4000

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (Срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке, состоящей из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 4, 12, 14 контурных ячейковых упаковок (по 14 таблеток) или по 6, 16, 17, 20 контурных ячейковых упаковок (по 10 таблеток) помещают вместе с листком-вкладышем в пачку из картона коробочного.

На рынке могут быть представлены не все объемы упаковок.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: г. Москва, Внуково район, шоссе Внуковское, км 5-й, двлд. 1, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Кыргызская Республика, Республика Армения, Республика Беларусь

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: г. Москва, Внуково район, шоссе Внуковское, км 5-й, двлд. 1, стр. 1.

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST (Лекарственная безопасность)»

Адрес: 050047, Казахстан, город Алматы, Алатауский район, Микрорайон Саялы, д. 16, кв. 8

Телефон: +7 (777) 064 27 02; +7 (499) 504-15-19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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