МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003779-171121
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
БРИЛИНТА®

Регистрационный номер: ЛП-003779

Торговое наименование: Брилинта®

Международное непатентованное наименование: тикагрелор

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: тикагрелор 60 мг

Вспомогательные вещества: маннитол 84 мг, кальция гидрофосфат 42 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 6 мг, гипролоза 6 мг, магния стеарат 2 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 4,4 мг, титана диоксид (Е 171) 2,2 мг, макрогол 400 0,4 мг, краситель железа оксид черный 0,001 мг, краситель железа оксид красный 0,01 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой розового цвета, с гравировкой 60 на одной стороне.

Т

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство

Код АТХ: B01AC24

Фармакологические свойства

Механизм действия

Препарат Брилинта® содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную $P2Y_{12}$-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с $P2Y_{12}$ 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 сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

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

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Поскольку расщепление аденозина в сущности ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полувыведения аденозина и, тем самым, увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3) 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 острым коронарным синдромом (ОКС) тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (например, показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамика

Начало действия

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

Конец действия

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

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела 75 мг один раз в сутки на препарат Брилинта® 90 мг два раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно, или посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг дважды 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.

Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)

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 низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1-3 лет до рандомизации), и с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий 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 (СОР) на 16% и снижению абсолютного

риска (САР) на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

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

Препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта, со снижением каждого ее компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти на 17%, СОР инфаркта миокарда на 16% и СОР инсульта на 25%.

Тикагрелор 60 мг в комбинации с АСК снижал число случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, хотя статистическая значимость не была достигнута.

Эффективность препарата Брилинта® 60 мг два раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, и не зависит от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Исследование THEMIS (ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа)

Исследование THEMIS с участием 19220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении препарата Брилинта® в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, определяемой как ЧКВ в анамнезе (58% популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29%), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с ангиографически подтвержденным стенозом просвета ≥ 50% не менее 1 коронарной артерии (20%), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе не включали в исследование.

В общей популяции исследования THEMIS препарат Брилинта® два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с АСК: отношение рисков (ОР) 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,81, 0,99, p=0,0378), что соответствует СОР на 10% и САР на 0,73%. Эффект был

обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, инфаркта миокарда и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти.

У пациентов исследования THEMIS, перенесших ЧКВ (n=11154), терапия препаратом Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт): ОР 0,85 (95% ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение p=0,0133), что соответствует СОР на 15%, САР на 1,19% с более благоприятным соотношением польза-риск, чем в общей популяции исследования THEMIS. При терапии препаратом Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было зарегистрировано меньше событий для каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть: 174 (3,1%) против 183 (3,3%), ОР 0,96 (95% ДИ 0,78, 1,18); инфаркт миокарда: 171 (3,1%) против 216 (3,9%), ОР 0,80 (95% ДИ 0,65, 0,97); инсульт: 96 (1,7%) против 131 (2,3%), ОР 0,74 (95% ДИ 0,57, 0,96)).

Эффект терапии препаратом Брилинта® был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол, медицинский анамнез и географический регион.

Фармакокинетика

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

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 с медианой T_{max} примерно 2,5 часа. После приема натощак 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 приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% C_{max} активного метаболита, но не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC 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 препарата Брилинта® (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 препарата Брилинта®, 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 (> 99,0%).

Биотрансформация

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. 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 $P2Y_{12}$ рецептором АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора.

Выведение

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного 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.

Особые популяции пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) с ОКС 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 «Способ применения и дозы»).

Дети

Не проводилась оценка тикагрелора у детей (см. раздел «Противопоказания»).

Пол

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

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 терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и C_{max} препарата Брилинта® 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 препарата Брилинта® непосредственно перед диализом, показывая, что препарат Брилинта® не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние препарата Брилинта® на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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, однако влияние препарата Брилинта® на ИАТ было сопоставимым в обеих группах. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, и отсутствует информация о параметрах фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Этнические группы

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

Показания к применению

Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с ацетилсалициловой 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 чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому вспомогательному веществу препарата.
- Активное патологическое кровотечение.
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром).
- 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, нарушением функции печени средней степени тяжести, 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®.
- Ранее перенесенный ишемический инсульт при длительности терапии более одного года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).
- Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести.
- Пациенты с риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обмороком, связанным с

брадикардией); совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию (см. раздел «Особые указания»).

- Пациенты с бронхиальной астмой и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе.
- 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 и хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста

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

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 Брилинта® не рекомендован во время беременности.

Период грудного вскармливания

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 Брилинта® необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Препарат Брилинта® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Брилинта® 60 мг следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (CH8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

Дозирование

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

Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать низкую поддерживающую дозу АСК (75-150 мг), если отсутствуют специфические противопоказания.

Инфаркт миокарда в анамнезе

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

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

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

Пациенты, начавшие прием препарата Брилинта® 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки без перерывов.

Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД2, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесшим ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел «Фармакодинамика»).

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

Преждевременная 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.

Перевод на терапию

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

Не проводились исследования препарата Брилинта® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, применение препарата у этих пациентов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Информация о терапии пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Не требуется коррекции дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Брилинта® у детей младше 18 лет по одобренному у взрослых показанию не установлены (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Краткий обзор профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Брилинта® оценивали в трех исследованиях фазы 3 (PLATO, PEGASUS и THEMIS), включавших более 58000 пациентов, из которых более 32000 принимали тикагрелор (см. раздел «Фармакологические свойства»). Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в этих клинических исследованиях.

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

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечения и одышка (см. раздел «Особые указания»).

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, изложены по классу системы органов и частоте развития и перечислены в порядке убывания серьезности. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неуточненной частоты (невозможно оценить по полученным данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте развития и классу системы органов

Класс систем органов	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Частота неизвестна**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечения из опухоли[a]	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечения, связанные с заболеваниями крови[b]			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[c]
Нарушения со стороны иммунной			Реакции гиперчувствител	

системы			ьности, включая ангионевротический отек[c]	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперурикемия[d]	Подагра/подагрический артрит		
Нарушения психики			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние[m]	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса[c]
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз[e]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	Ушное кровотечение	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[c], атриовентрикулярная блокада[c]
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечения из органов дыхательной системы[f]		

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Желудочно-кишечное кровотечение[g], диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожное или кожное кровотечение[h], кожный зуд, кожная сыпь		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Мышечные кровотечения[i]	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей[j]		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			Кровотечение из половых органов[k]	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови[d]		
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Кровотечение после манипуляций, травматическое кровотечение[l]		

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

[b] например, повышенная склонность к образованию кровоподтеков, спонтанная гематома, геморрагический диатез.

[c] отмечено при постмаркетинговом применении.

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

[e] например, конъюнктивальное, ретинальное, интраокулярное кровоизлияние.

[f] например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.

[g] например, гингивальное кровотечение, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка.

[h] например, экхимоз, кожная геморрагия, петехия.

[i] например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

[j] например, гематурия, геморрагический цистит.

[k] например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.

[l] например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.

[m] т.е. спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

Описание некоторых нежелательных реакций

Кровотечение

В исследованиях PLATO, PEGASUS 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 ≥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 концентрации гемоглобина на 30-50 г/л.

Только для исследования THEMIS. *Малое кровотечение по определению TIMI:* клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30-50 г/л или снижением гематокрита на ≥10% до <15%, или при отсутствии наблюдаемой кровопотери, снижение концентрации гемоглобина на ≥40 г/л или снижение гематокрита на ≥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 дней.

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

Брилинта® 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, этническая принадлежность, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и несвязанных 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 различий в обеих группах лечения. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, отмечалось у 6 пациентов в каждой группе лечения (см. раздел «Особые указания»).

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами: Брилинта® 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 больше кровотечений (3,1%), чем в группе клопидогрела (2,3%; p=0,0058). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурами, было более частым на фоне тикагрелора (2,9%) по сравнению с клопидогрелом (1,2%, p<0,001).

Внутричерепное кровоизлияние: В группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (n=27 кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела (n=14 кровоизлияний, 0,2%), из которых 11 кровоизлияний на тикагрелоре и 1 на клопидогреле были летальными. Однако не было значимых различий по общему числу летальных кровотечений. Процент внутричерепных кровоизлияний был низким в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по Каплан-Мейер (%) на 36 месяц)

В исследовании PEGASUS большие кровотечения по определению TIMI при применении препарата Брилинта® 60 мг два раза в сутки возникали чаще (2,3%), чем при монотерапии АСК (1,1%). Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений, а только незначительное увеличение частоты внутричерепного кровоизлияния (0,6%) по сравнению с монотерапией АСК (0,5%). Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3%) в группе препарата Брилинта® 60 мг и 12 (0,3%) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск развития больших кровотечений по определению TIMI при применении препарата Брилинта® 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой других больших кровотечений по определению TIMI за счет явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения препарата Брилинта® 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI (3,4% при применении препарата Брилинта® 60 мг по сравнению с 1,4% при монотерапии АСК), больших кровотечений по определению PLATO (3,5% по сравнению с 1,4%) и больших или малых кровотечений по определению PLATO (15,2% по сравнению с 6,2%). Прекращение лечения вследствие кровотечений было более частым при приеме препарата Брилинта® 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2% и 1,5%, соответственно). Большинство этих кровотечений были менее тяжелыми (классифицировали как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы.

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

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанное внутричерепное кровоизлияние отмечали со схожей частотой при применении препарата Брилинта® 60 мг и монотерапии АСК (n=13 кровоизлияний, 0,2% в обеих группах лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы и процедуры была немного выше при применении препарата Брилинта® 60 мг (n=15 кровоизлияний, 0,2%) по сравнению с монотерапией АСК (n=10 кровоизлияний, 0,1%). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме препарата Брилинта® 60 мг и 5 – при монотерапии АСК. Частота внутричерепного

кровоизлияния была низкой в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

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

Данные по кровотечениям в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ случаев кровотечений: частота кровотечеиий в группах терапии через 36 месяцев, оценка по Каплан-Мейер (пациенты с ЧКВ, исследование THEMIS)

	Брилинта® два раза в сутки + АСК N=5536		**Монотерапия АСК N=5564**	
Конечные точки безопасности	**КМ%**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**КМ%**	**р-значение**
Категории кровотечений по TIMI				
Большое кровотечение по определению TIMI	2,4%	2,03 (1,48, 2,76)	1,3%	< 0,0001
Большое или малое кровотечение по определению TIMI	3,4%	2,23 (1,70, 2,92)	1,7%	< 0,0001
Большое или малое кровотечение, или требующее медицинского вмешательства по определению TIMI	13,1%	2,28 (1,99, 2,62)	6,3%	< 0,0001
Категории кровотечений по PLATO				
Большое кровотечение по определению PLATO	3,8%	2,22 (1,72, 2,86)	1,9%	< 0,0001
Летальное/угрожающее жизни кровотечение	2,5%	2,10 (1,54, 2,86)	1,3%	< 0,0001
Большое иное кровотечение по определению PLATO	1,5%	2,53 (1,64, 3,93)	0,6%	< 0,0001

Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 6 в группе препарата Брилинта® в комбинации с АСК и 6 в группе монотерапии АСК. Количество пациентов с

внутричерепным кровоизлиянием в группе препарата Брилинта® в комбинации с АСК составило 33, а в группе монотерапии АСК – 31.

Прекращение лечения вследствие кровотечений у пациентов, перенесших ЧКВ, было более частым при терапии препаратом Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7% и 1,3%, соответственно). Наиболее частыми типами кровотечений, приводившими к прекращению применения препарата Брилинта®, были носовое кровотечение и склонность к образованию кровоподтеков.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки развивались у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор 90 мг два раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. Большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87% пациентов представляла собой однократный эпизод. Одышка в виде серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,7% пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4% пациентов, принимавших клопидогрел. Пациенты, у которых отмечали развитие одышки, были более пожилыми и зачастую исходно с одышкой, застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота развития одышки на фоне препарата Брилинта® связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких. Препарат Брилинта® не влияет на показатели функции внешнего дыхания (см. раздел «Особые указания»).

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2% пациентов, принимавших препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки, и у 5,5% пациентов на монотерапии АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности (см. раздел «Особые указания»).

В исследовании THEMIS среди перенесших ЧКВ пациентов одышка отмечалась у 22,0% пациентов, принимавших препарат Брилинта® два раза в сутки в комбинации с АСК, и у 7,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. Большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности (см. раздел «Особые указания»).

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты: в исследовании PLATO концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась выше верхней границы нормы у 22% пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13% пациентов, получавших клопидогрел. Соответствующее количество в исследовании PEGASUS составило 9,1%,

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

Передозировка

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 реакциями, которые могут наблюдаться при передозировке, являются одышка и желудочковые паузы (см. раздел «Побочное действие»). В случае передозировки следует осуществлять наблюдение на предмет этих потенциальных нежелательных реакций с возможным мониторированием ЭКГ.

В настоящее время антидот для устранения эффектов тикагрелора неизвестен, тикагрелор не выводится при гемодиализе (см. раздел «Фармакокинетика»). 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 Брилинта®. При развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 препарат Брилинта®

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 совместное применение мощных ингибиторов CYP3A4 с препаратом Брилинта® противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
- Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69%, а AUC в 2,7 раза, 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) будут оказывать схожие эффекты, и их также можно назначать одновременно с препаратом Брилинта®.

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, также будут снижать экспозицию тикагрелора. Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A может уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому следует избегать их совместного применения с препаратом Брилинта®.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A)

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% в присутствии циклоспорина.

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

Другие

По результатам исследований фармакологических взаимодействий сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к

назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны применяться с осторожностью в комбинации с тикагрелором.

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

Отмечено замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов $P2Y_{12}$, 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 $P2Y_{12}$ считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора $P2Y_{12}$.

Влияние препарата Брилинта® 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 побочных эффектов симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не влиял на плазменную концентрацию тикагрелора. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином или 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 AUC и C_{max} наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Это повышение признано клинически не значимым.
- 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 изофермента 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 тикагрелора с дигоксином повышало C_{max} и AUC дигоксина на 75% и 28%, соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение минимальной концентрации дигоксина увеличивалось примерно 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 (частоты сердечных сокращений, и, при наличии клинических показаний, также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови) при одновременном применении тикагрелора и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина.

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

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

Сопутствующее применение тикагрелора и толбутамида не меняло плазменные концентрации ни одного из этих препаратов, что свидетельствует 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 препарат Брилинта® одновременно с лекарственными средствами, которые способны вызвать брадикардию (см. раздел «Особые указания»). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96% пациентов

одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, дилтиазем и верапамил, и 4% – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях препарат Брилинта® 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 препарата Брилинта® 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.

Особые указания

Риск развития кровотечения

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

При наличии клинических показаний препарат Брилинта® должен применяться с осторожностью в следующих ситуациях:

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушением функции печени средней степени тяжести, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы. Применение препарата Брилинта® противопоказано у пациентов с

активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»).

- 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 препарата Брилинта®).

В исследовании с участием здоровых добровольцев трансфузия тромбоцитов не приводила к прекращению антитромбоцитарного эффекта препарата Брилинта® и, вероятно, не окажет клинического эффекта у пациентов с кровотечением. Так как при сопутствующем применении препарата Брилинта® и десмопрессина не уменьшалось стандартизированное время кровотечения, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать клинически значимое кровотечение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Хирургические вмешательства

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

В исследовании PLATO у пациентов, подвергающихся АКШ, при применении препарата Брилинта® было больше кровотечений в сравнении с клопидогрелом при прекращении терапии за один день до хирургического вмешательства, но частота развития больших кровотечений после отмены терапии за 2 или более дней до хирургического вмешательства была схожей в сравнении с клопидогрелом (см. раздел «Побочное действие»). Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Брилинта® следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел «Фармакодинамика»).

Пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС с ранее перенесенным ишемическим инсультом могут принимать препарат Брилинта® в течение до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследования PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе) и THEMIS (ИБС и СД2) не были включены пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому, при отсутствии данных следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести

Опыт применения препарата Брилинта® у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность. Применение препарата Брилинта® противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

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 3 по оценке безопасности и эффективности препарата Брилинта® 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, обморок, связанный с брадикардией) были исключены из исследований препарата Брилинта® по изучению исходов. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих пациентов, рекомендуется с осторожностью назначать им тикагрелор (см. также раздел «Фармакодинамика»).

Дополнительная предосторожность должна соблюдаться при совместном применении препарата Брилинта® с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако 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, дилтиазем и верапамил, и 4% – дигоксин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В ходе подисследования PLATO с использованием 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 или по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (включая обмороки и установку электрокардиостимулятора).

При постмаркетинговом применении препарата Брилинта® отмечены случаи брадиаритмии и атриовентрикулярной блокады (см. раздел «Побочное действие»), 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 обычно слабой или умеренной интенсивности, часто проходит без прекращения терапии. У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ может быть повышен абсолютный риск одышки на приеме препарата Брилинта® (см. раздел «Побочное действие»). Тикагрелор следует принимать с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и/или ХОБЛ в анамнезе. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Брилинта®, 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 препарата Брилинта®. При подозрении на центральное апноэ сна следует оценить необходимость дальнейшего клинического обследования.

Повышение концентрации креатинина

На фоне терапии препаратом Брилинта® концентрация креатинина может увеличиться. Механизм этого эффекта неизвестен. Оценку функции почек необходимо проводить в соответствии с рутинной клинической практикой. У пациентов с ОКС оценку функции почек рекомендуется также проводить через месяц после начала терапии тикагрелором, 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 препаратом Брилинта® концентрация мочевой кислоты может повышаться (см. раздел «Побочное действие»). 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 препарата Брилинта® 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 $P2Y_{12}$ 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 относительной эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) не рекомендуется.

Совместное применение препарата Брилинта® с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции препарата Брилинта® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение препарата Брилинта® 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение препарата Брилинта® и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприда и алкалоидов спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов. Совместное применение препарата Брилинта® с симвастатином или ловастатином в дозе

более 40 мг не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован 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 CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. разделы «С осторожностью», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Досрочное 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 60 мг.

По 14 таблеток в блистере из Ал/ПВХ/ПВДХ. 4 или 12 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества

АстраЗенека АБ, Гартунаваген, 151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7 (495) 799 56 99

факс: +7 (495) 799 56 98

Брилинта – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2015-2021

Старший специалист по регистрации препаратов

подпись

Редико Е.

ФИО

Прошито и пронумеровано и скреплено печатью 31 листа(ов).

Старший специалист по регистрации препаратов
Редико Е.

(подпись)
«23» 07 2021 года

М.П.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003779-171121
СОГЛАСОВАНО

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ОГРН 1057746225830
ДЛЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ДОКУМЕНТОВ
«АстраЗенека Фармасьютикалз»
Limited liability company
AstraZeneca
Pharmaceuticals
МОСКВА