МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001059- 161121
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
БРИЛИНТА®

Регистрационный номер: ЛП-001059

Торговое наименование: Брилинта®

Международное непатентованное наименование: тикагрелор

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: тикагрелор 90 мг

Вспомогательные вещества: маннитол 126 мг, кальция гидрофосфат 63 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 9 мг, гипролоза 9 мг, магния стеарат 3 мг;

в составе плёночной оболочки таблетки: гипромеллоза 2910 5,6 мг, титана диоксид Е 171 1,7 мг, тальк 1,0 мг, макрогол 400 0,6 мг, краситель железа оксид жёлтый Е 172 0,1 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой 90 на одной стороне.

T

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 летальный исход, инфаркт миокарда 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 (A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает следующими 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; 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.

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 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

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, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, и которые лечились консервативно, либо посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда.

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.

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

Эффективность препарата Брилинта® показана у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, наличия в анамнезе сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки или негеморрагического инсульта, реваскуляризации, сопутствующей терапии (включая гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, ингибиторы протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)), окончательного диагноза (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия) и лечения, запланированного при рандомизации (инвазивное или консервативное).

Препарат Брилинта® продемонстрировал статистически значимое СОР по совокупному критерию: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт – у пациентов с

ОКС, которым запланировано инвазивное вмешательство (СОР 16%, САР 1,7%, p=0,0025). В поисковом анализе препарат Брилинта® 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).

Препарат Брилинта® вызывал статистически значимое СОР на 16% (САР 2,1%) по совокупному критерию смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт.

СОР смерти от всех причин на фоне приема препарата Брилинта® 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, инфаркт миокарда, 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 (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 АСК в низкой дозе по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1-3 лет до рандомизации), и с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарного русла или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии.

Препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению СОР на 16% и снижению САР на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

Фармакокинетика

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

Абсорбция

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

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

Тикагрелор 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 ч и 1 ч после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток препарата Брилинта®, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым.

Распределение

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

Метаболизм

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.

Экскреция

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

Особые популяции пациентов

Пожилые пациенты

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

Дети

Нет данных по применению тикагрелора у детей.

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.

Почечная недостаточность

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

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и C_{max} 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»).

Печеночная недостаточность

C_{max} и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и его использование у этих пациентов противопоказано (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»). Фармакокинетические параметры препарата Брилинта® у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не изучены (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

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

Противопоказания

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

С осторожностью

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

раздел «Особые указания»).

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

Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.

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

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

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

Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом.

Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста

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

Беременность

Данные о применении препарата Брилинта® у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. 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. Не рекомендуется применять препарат Брилинта® в период кормления ребенка грудью.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

Способ применения и дозы

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

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

Для пациентов с затруднением глотания таблетку (или 2 таблетки – в случае приема нагрузочной дозы) следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (CH8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

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

Рекомендуется проводить терапию препаратом Брилинта® в течение 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел «Фармакологические свойства»). После 12 месяцев терапии пациенты, принимавшие препарат Брилинта® 90 мг два раза в сутки, могут быть переведены на прием препарата Брилинта® 60 мг два раза в сутки без перерыва в терапии.

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

У пациентов с ОКС досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Брилинта®, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания (см. раздел «Особые указания»). Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

Перевод на терапию

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

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

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не проводились исследования препарата Брилинта® у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому его применение у этих пациентов противопоказано (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Противопоказания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Брилинта® у детей младше 18 лет по одобренному у взрослых показанию не установлена.

Побочное действие

Краткий обзор профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Брилинта® изучался в двух крупных исследованиях по изучению исходов (PLATO и PEGASUS), в которых приняли участие более 39000 пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»).

В исследовании PLATO пациенты, получавшие препарат Брилинта®, чаще прекращали терапию из-за нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4% по сравнению с 5,4%). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших препарат Брилинта®, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (16,1% в группе тикагрелора 60 мг в комбинации с АСК и 8,5% в группе монотерапии АСК). Самыми частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечение и одышка (см. также раздел «Особые указания»). Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные в этих исследованиях.

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: 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).

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 отек[13]	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперурикемия[1]	Подагра/подагрический артрит		
Нарушения психики			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 зрения			Кровоизлияние в глаз[4]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	Кровоизлияние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[13], атриовентрикулярная блокада[13]
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы[5]		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Желудочно-кишечное кровотечение[6], диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожная или кожная геморрагия[7], кожный зуд, кожная сыпь[13]		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и			Кровоизлияние в мышцы[8]	

соединительной ткани				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей[9]		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			Кровотечение 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 некоторых нежелательных реакций

Кровотечение

В исследованиях PLATO и PEGASUS 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 гиповолемический шок или тяжелая гипотония, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более, чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитов.
- *Большое иное кровотечение по определению PLATO:* вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л, или требующее трансфузии 2-3 единиц цельной крови или эритроцитов.
- *Малое кровотечение по определению PLATO:* требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.
- *Большое кровотечение по определению TIMI:* летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или клинически явные признаки кровотечения, связанного со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или, если данные о концентрации гемоглобина отсутствуют, то снижение гематокрита на ≥ 15%.
- *Большое иное кровотечение по определению TIMI:* не летальное, не внутричерепное большое кровотечение по определению TIMI.
- *Малое кровотечение по определению TIMI:* клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л.

- *Кровотечение, требующее медицинского вмешательства, по определению TIMI:* требует медицинского вмешательства или приводит к госпитализации, или неотложному обследованию.
- *Летальное кровотечение:* приводит к смерти пациента в течение 7 суток.

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

Кровотечение, связанное с АКШ: В исследовании PLATO у 42% пациентов из 1584 (12% из когорты), подвергнутых АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни кровотечения без значимых различий в 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 препарата Брилинта® чаще развивались большие кровотечения в целом по определению исследования PLATO (4,5% по сравнению с 3,8%; p=0,0264). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1%), чем в группе клопидогрела (2,3%; p=0,0058). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурой, было более частым на фоне тикагрелора (2,9%) по сравнению с клопидогрелом (1,2%, p<0,001).

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

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

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 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; отмечено лишь незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний (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 больших кровотечений по определению TIMI при применении препарата Брилинта® 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой других кровотечений по определению TIMI за счет явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения 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 терапии 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 больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений 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 (по 13 случаев, 0,2% в каждой группе лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния

вследствие травмы или процедуры была немного выше в группе препарата Брилинта® 60 мг (15 случаев, 0,2%) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1%). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме препарата Брилинта® 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний – при монотерапии АСК. Частота внутричерепного кровоизлияния была низкой в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8% пациентов, получавших препарат Брилинта® 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2% пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми или 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 серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,7% пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4% пациентов, принимавших клопидогрел.

Пациенты, у которых отмечалось развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором была отмечена одышка, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота 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, получавших препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки, и у 5,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, в большинстве случаев одышка была от слабой до умеренной степени выраженности (см. раздел «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.

Также при применении препарата Брилинта® 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.

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 явлениями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и

желудочковые паузы. В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет этих нежелательных явлений и проводить мониторирование 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

Воздействие 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 понижается на 89% и 56%, соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с препаратом Брилинта® противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).
- 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 препаратом Брилинта®.

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.

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 препарата Брилинта®. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность препарата Брилинта®.

Другие

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

Нет данных о совместном применении препарата Брилинта® 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», «Особые указания»).

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 $P2Y_{12}$.

<u>Влияние препарата Брилинта® на другие лекарственные средства</u>

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. Не рекомендуется совместное применение препарата Брилинта® 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 не значимыми.
- Сходные эффекты на другие статины, метаболизируемые CYP3A4, не могут быть исключены. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93% пациентов, принимавших эту группу препаратов.

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

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

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

Оральные контрацептивы

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

Субстраты P-gp (включая дигоксин и 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 при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении препарата Брилинта® и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

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

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

При совместном применении препарата Брилинта® с препаратами, способными вызвать брадикардию, должна соблюдаться осторожность. Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например, 96% пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4% – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях 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, 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 селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с препаратом Брилинта®.

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.

Особые указания

Риск развития кровотечения

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

При наличии клинических показаний препарат Брилинта® 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 Брилинта® противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточностью.
- Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема 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 кровотечение (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 Брилинта®.

Хирургические операции

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

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся АКШ, при применении препарата Брилинта® 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 «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 «Фармакологические свойства»).

Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом

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

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Брилинта® противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»). Следует соблюдать осторожность у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, учитывая ограниченный опыт применения препарата у пациентов этой группы (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

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 или 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 препарат Брилинта® (см. также раздел «Фармакологические свойства»).

Также следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Брилинта® с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако в исследовании PLATO не отмечалось клинически значимых побочных эффектов при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96% пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4% – дигоксин) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В ходе под-исследования с применением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе ОКС имели желудочковые паузы $\geq$ 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз,

зарегистрированных с помощью суточного мониторирования по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии и не по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (обмороки и установка электрокардиостимулятора).

При постмаркетинговом применении 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 при применении препарата Брилинта® обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки на приеме препарата Брилинта® (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор должен использоваться с осторожностью. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения 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 (см. раздел «Побочное действие»). 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 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 связи между поддерживающей дозой АСК и эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, совместное применение высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) и препарата Брилинта® не рекомендуется.

Совместное применение препарата Брилинта® с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) 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, рифампицин, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, так как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение препарата Брилинта® и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендовано, 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 изофермента 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»).

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, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 90 мг.

По 14 таблеток в блистере из Ал/ПВХ/ПВДХ. 1, 4 или 12 блистеров с инструкцией по

медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

(информация указывается только при упаковке на предприятии АстраЗенека АБ, Швеция):

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) и 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 компании 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 2009-2021

Или (информация указывается только при производстве и/или упаковке на предприятии ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия):

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель и фасовщик (первичная упаковка)

1. АстраЗенека АБ, Гартунаваген, 151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden

2. ООО «АстраЗенека Индастриз»

249006, Россия, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, 1-ый Восточный проезд, владение 8

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества

ООО «АстраЗенека Индастриз»

249006, Россия, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, 1-ый Восточный проезд, владение 8

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

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

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

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

Брилинта – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

©AstraZeneca 2015-2021

Старший специалист по регистрации препаратов

подпись

Редико Е.

ФИО

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП 001059- 161121

СОГЛАСОВАНО

Прошито и пронумеровано и скреплено печатью 10 листа(ов).

Старший специалист по регистрации препаратов

Редико Е.

(подпись)

«13» 07 2022 года

М.П.