

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БРИЛІНТА

(BRILINTA®)

-

Склад:

діюча речовина: тикагрелор;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 60 мг тикагрелору;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, натрію крохмальгліколят, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: рожеві, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіруванням на одному боці та гладкі на зворотному.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. Код АТХ В01А С24.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Брилінта містить тикагрелор, який належить до хімічного класу циклопентилтриазолопіримідинів (ЦПТП) і є пероральним, селективним і зворотно зв'язуючим антагоністом рецепторів P2Y₁₂ прямої дії, що запобігає аденозиндифосфат (АДФ)-опосередкованим P2Y₁₂-залежним активації та агрегації тромбоцитів. Тикагрелор не запобігає зв'язуванню АДФ, але будучи зв'язаним з рецептором P2Y₁₂, перешкоджає АДФ-індукованій передачі сигналів. Оскільки тромбоцити беруть участь в ініціації та/або розвитку тромботичних ускладнень атеросклерозу, пригнічення функції тромбоцитів, як було показано, зменшує ризик серцево-судинних (СС) подій, таких як смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт.

Тикагрелор також підвищує місцеві рівні ендогенного аденозину, пригнічуючи врівноважуючий нуклеозидний транспортер підтипу 1 (ENT-1).

Тикагрелор посилює такі індуковані аденозином ефекти у здорових осіб та у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС): вазодилатацію (що визначається за посиленням коронарного кровотоку у здорових добровольців та пацієнтів з ГКС; головний біль), пригнічення функції тромбоцитів (у цільній крові людини *in vitro*) і задишку. Однак зв'язок між спостережуваним підвищенням рівнів аденозину та клінічними результатами (наприклад, захворюваність-смертність) чітко не встановлений.

Фармакодинамічні ефекти

Початок дії

У пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), які отримували ацетилсаліцилову кислоту (АСК), фармакологічний ефект тикагрелору проявлявся швидко, про що свідчив середній показник пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) тикагрелором через 0,5 год. після застосування навантажувальної дози 180 мг на рівні приблизно 41%, з максимальним ефектом ПАТ на рівні 89% через 2–4 год. після застосування дози, який зберігався протягом 2–8 год.. У 90% пацієнтів остаточний показник ПАТ через 2 год. після застосування дози становив > 70%.

Кінець дії

Якщо планується процедура аортокоронарного шунтування (АКШ), ризик кровотечі у пацієнтів, які застосовують тикагрелор, є підвищеним у порівнянні з тими, хто отримує клопідогрель, у разі припинення терапії менш ніж за 96 годин до процедури.

Дані щодо переходу з одного лікарського засобу на інший

Перехід з прийому клопідогрелю у дозі 75 мг на тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу призводить до абсолютного збільшення ПАТ на 26,4%, а перехід з тикагрелору на клопідогрель призводить до абсолютного зниження ПАТ на 24,5%. Пацієнти можуть бути переведені з клопідогрелю на тикагрелор без переривання антитромбоцитарного ефекту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічна ефективність та безпека

Клінічні докази ефективності та безпеки тикагрелору були отримані у двох дослідженнях 3-ї фази:

Дослідження PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes – пригнічення тромбоцитів і наслідки для пацієнтів], в якому порівнювали тикагрелор і клопідогрель при застосуванні їх у комбінації з АСК та іншою стандартною терапією.

Дослідження PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients – Профілактика вторинних тромботичних подій у пацієнтів з ГКС із групи високого ризику за допомогою тикагрелору], в якому порівнювали тикагрелор у комбінації з АСК та лікування тільки АСК.

Дослідження PLATO (гострий коронарний синдром)

У дослідженні PLATO брали участь 18 624 пацієнти із симптомами нестабільної стенокардії (НС), інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (ІМбпST) або інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ІМпST), і яких спочатку лікували медикаментозно або за допомогою

ПКВ (перкутанне коронарне втручання), АКШ.

Клінічна ефективність

На фоні щоденного прийому АСК застосування тикагрелору 90 мг двічі на добу було більш ефективним, ніж клопідогрелю 75 мг на добу, у запобіганні первинної комбінованої кінцевої точки (ПККТ), що включала СС смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт, за рахунок різниці у показниках СС смерті та ІМ. Пацієнти отримували навантажувальну дозу 300 мг клопідогрелю (у випадку ПКВ – можливо 600 мг) або 180 мг тикагрелору.

Ефект досягався швидко та зберігався протягом усього 12-міс. періоду лікування, зі зниженням абсолютного ризику (АЗР) на 1,9% на рік і відносного ризику (ВЗР) на 16%. Лікування 54 пацієнтів з ГКС тикагрелором замість клопідогрелю дало змогу запобігти 1 атеротромботичній події; лікування тикагрелором 91 пацієнта дозволило запобігти 1 СС смерті.

Більша ефективність тикагрелору у порівнянні з клопідогрелем не залежала від маси тіла, статі, наявності цукрового діабету, транзиторної ішемічної атаки (ТІА), негеморагічного інсульту, реваскуляризації, супутньої терапії лікарськими засобами, включаючи гепарини, інгібітори GpIIb/IIIa та інгібітори протонної помпи (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ефективність не залежала від способу лікування, обраного на момент рандомізації (інвазивне чи медикаментозне), як у пацієнтів із НС, ІМбпST, так і у пацієнтів із ІМпST.

Відношення ризиків (ВР) для ПККТ свідчило на користь тикагрелору в інших країнах світу окрім Північної Америки, яка складала приблизно 10% від усієї популяції дослідження (р для взаємодії = 0,045). Пошуковий аналіз свідчить про можливу взаємодію з дозою АСК, оскільки збільшення дози АСК асоціювалося зі зменшенням ефективності тикагрелору. Дози АСК для постійного щоденного застосування одночасно з лікарським засобом Брилінта повинні становити 75–150 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Лікування лікарським засобом Брилінта зменшувало частоту ПККТ порівняно із клопідогрелем у всіх пацієнтів з ГКС (НС, ІМбпST, ІМпST). Отже, лікарський засіб Брилінта 90 мг двічі на добу у комбінації з низькими дозами АСК може бути призначений пацієнтам з ГКС (НС, ІМбпST, ІМпST), у тому числі пацієнтам, яким проводиться медикаментозне лікування, ПКВ або АКШ.

Генетичне піддослідження PLATO

Генотипування 10285 пацієнтів за CYP2C19 та ABCB1 у дослідженні PLATO встановило зв'язок між групами за генотипом і результатами дослідження PLATO. Переваги тикагрелору над клопідогрелем у зниженні частоти серйозних СС подій не залежали значною мірою від генотипу CYP2C19 або ABCB1 пацієнтів. Загальна частота великих кровотеч у дослідженні PLATO не відрізнялася між групами тикагрелору та клопідогрелю, незалежно від генотипу CYP2C19 або ABCB1. Частота не пов'язаних з АКШ великих кровотеч за визначенням дослідження PLATO була підвищеною при застосуванні тикагрелору в порівнянні із клопідогрелем у пацієнтів з відсутністю одного або кількох функціональних алелів CYP2C19, але подібною такій при застосуванні клопідогрелю у пацієнтів без втрати функціональних алелів.

Комплексна складова ефективності та безпеки

Комплексна складова ефективності та безпеки (СС смерть, ІМ, інсульт або загальна кількість

великих кровотеч за визначенням дослідження PLATO) вказує на те, що переваги ефективності тикагрелору порівняно із клопідогрелем не нівелюються випадками великих кровотеч (АЗР – 1,4 %, ВЗР – 8 %, ВР 0,92; $p = 0,0257$) протягом 12 міс. після ГКС.

Клінічна безпека

Холтерівське додаткове дослідження.

За даними холтерівського моніторингу у рамках дослідження PLATO, пацієнтів, з епізодами шлуночкової асистолії ≥ 3 с. у гострій фазі ГКС, було більше у групі тикагрелору, ніж у групі клопідогрелю; такі епізоди частіше спостерігалися у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) порівняно із загальною популяцією; однак статистично значущої різниці між групами тикагрелору та клопідогрелю через 1 міс. не відзначалося. Небажаних клінічних наслідків (у тому числі синкопе або необхідність встановлення кардіостимулятора), зумовлених такою розбіжністю, у цій популяції пацієнтів не спостерігалось.

Дослідження PEGASUS (інфаркт міокарда в анамнезі)

Дослідження PEGASUS TIMI-54 – рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, у паралельних групах, міжнародне багаточентрове дослідження типу "випадок-контроль" за участю 21162 пацієнтів, що проводилося для оцінки профілактики атеротромботичних подій за допомогою застосування тикагрелору у 2 дозах (90 мг двічі на добу або 60 мг двічі на добу) у комбінації з низькими дозами АСК (75–150 мг) порівняно з терапією тільки АСК у пацієнтів з ІМ в анамнезі та наявністю додаткових факторів ризику атеротромбозу.

Критерії включення у дослідження були наступні: вік ≥ 50 років, ІМ в анамнезі (за 1–3 роки до рандомізації), та хоча б один з наступних факторів ризику атеротромбозу: вік ≥ 65 років, цукровий діабет з необхідністю медикаментозного лікування, другий ІМ в анамнезі, ознаки ІХС з множинним ураженням судин або хронічна ниркова недостатність (НН) не у термінальній стадії.

Критеріями виключення було заплановане застосування антагоніста рецепторів P2Y₁₂, дипіридамолу, цилостазолу або антикоагулянтної терапії протягом періоду дослідження; порушення згортання крові, ішемічний інсульт чи внутрішньочерепний крововилив (ВЧК) в анамнезі, пухлина центральної нервової системи або аномалія внутрішньочерепних судин; шлунково-кишкова кровотеча протягом попередніх 6 місяців або велике хірургічне втручання протягом попередніх 30 днів.

Клінічна ефективність

Застосування тикагрелору 60 мг двічі на добу та 90 мг двічі на добу у комбінації з АСК було більш ефективним для профілактики атеротромботичних подій порівняно із застосуванням тільки АСК (комплексна кінцева точка: СС смерть, ІМ та інсульт) зі стабільним ефектом лікування протягом усього періоду дослідження, ЗВР на 16% та ЗАР на 1,27% для тикагрелору 60 мг і на 15% та 1,19 % відповідно для тикагрелору 90 мг.

На фоні подібності профілів ефективності доз 90 мг та 60 мг нижча доза продемонструвала кращий профіль безпеки стосовно ризику кровотечі та задишки. Тому тільки Брилінта 60 мг двічі на добу в комбінації з АСК рекомендується для профілактики атеротромботичних подій (СС смерті, ІМ та інсульту) у пацієнтів з ІМ в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій.

Відносно тільки АСК, тикагрелор 60 мг двічі на добу значуще знижував частоту ПККТ (СС

смерть, ІМ та інсульт). Зниження частоти ПККТ було зумовлене зниженням частоти кожного з компонентів (ВЗР СС смерті на 17%, ВЗР ІМ на 16% та ВЗР інсульту на 25%).

ВЗР комплексної кінцевої точки з 1-го по 360-й день (ВЗР на 17%) та з 361-го дня і далі (ВЗР на 16%) був практично однаковим. Дані щодо ефективності та безпеки тикагрелору у разі продовження лікування понад 3 роки обмежені.

Не було отримано доказів переваги (відсутність зниження частоти ПКТ (СС смерть, ІМ та інсульт) та зростання частоти великих кровотеч) застосування тикагрелору 60 мг двічі на добу у клінічно стабільних пацієнтів більш як через 2 роки після перенесеного ІМ або більш як через 1 рік після припинення попереднього лікування інгібітором рецепторів АДФ (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічна безпека

Частота передчасного припинення застосування тикагрелору 60 мг у зв'язку із кровотечею та задишкою була вищою у пацієнтів віком >75 років (42%) порівняно з пацієнтами молодшого віку (діапазон: 23–31%) з різницею у порівнянні з плацебо понад 10% (42% проти 29%) у пацієнтів віком >75 років.

Діти

У рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні III фази з паралельними групами (NESTIA 3) 193 пацієнти дитячого віку (від 2 до 18 років) із серпоподібноклітинною анемією були рандомізовані до групи плацебо або тикагрелору у дозах від 15 мг до 45 мг два рази на добу залежно від маси тіла. У групі застосування тикагрелору медіана пригнічення тромбоцитів складала 35 % до застосування лікарського засобу та 56 % через дві години після застосування лікарського засобу в рівноважному стані.

У порівнянні з плацебо не було виявлено переваги тикагрелору щодо впливу на частоту розвитку вазооклюзивних кризів.

Європейська агенція з лікарських засобів відмовилася від зобов'язання подавати результати досліджень лікарського засобу Брилінта в усіх підгрупах педіатричної популяції з гострим коронарним синдромом (ГКС) та інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі (див. розділ «Спосіб застосування та дози», щоб отримати інформацію про застосування дітям).

Фармакокінетика.

Фармакокінетика тикагрелору носить лінійний характер, а експозиція тикагрелору та його активного метаболіту (AR-C124910XX) приблизно пропорційні дозі до 1260 мг.

Абсорбція

Тикагрелор всмоктується швидко з медіаною $t_{\max}$ приблизно 1,5 год. Утворення основного циркулюючого метаболіту тикагрелору AR-C124910XX (також активного) відбувається швидко з медіаною $t_{\max}$ приблизно 2,5 год. Після перорального застосування разової дози 90 мг тикагрелору натще здоровими добровольцями $C_{\max}$ становила 529 нг/мл, а AUC – 3451 нг*год/мл. Співвідношення метаболіту та вихідної сполуки дорівнює 0,28 для $C_{\max}$ і 0,42 для AUC. Фармакокінетика тикагрелору і AR-C124910XX у пацієнтів з ІМ в анамнезі була загалом подібна до такої, що спостерігалася у популяції пацієнтів з ГКС. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу дослідження PEGASUS, медіана $C_{\max}$ тикагрелору становила 391 нг/мл, а AUC – 3801 нг*год/мл у рівноважному стані при застосуванні у дозі 60

мг. Для тикагрелору у дозі 90 мг $C_{\max}$ становила 627 нг/мл, а AUC – 6255 нг*год/мл у рівноважному стані.

Розраховано, що середня абсолютна біодоступність тикагрелору становить 36 %. Споживання багатої на жири їжі призводило до зростання AUC тикагрелору на 21 % та зниження $C_{\max}$ активного метаболіту на 22 %, але не впливало на $C_{\max}$ тикагрелору або AUC активного метаболіту. Ці зміни мають мінімальне клінічне значення; тому тикагрелор можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Тикагрелор та його активний метаболіт є субстратами P-гр.

Тикагрелор у вигляді подрібнених таблеток, змішаних з водою, у разі його перорального застосування або введення через назогастральний зонд у шлунок, має порівнянну до цілих таблеток біодоступність щодо AUC та $C_{\max}$ тикагрелору та його активного метаболіту. Початкова експозиція (через 0,5 та 1 год. після застосування дози) подрібнених і змішаних з водою таблеток тикагрелору була вище, ніж початкова експозиція цілих таблеток, з, як правило, однаковим профілем концентрацій надалі (через 2–48 год.).

Розподіл

Рівноважний об'єм розподілу тикагрелору становить 87,5 л. Тикагрелор та його активний метаболіт значним чином зв'язуються з білками плазми крові людини (> 99,0%).

Біотрансформація

CYP3A4 є основним ферментом, що відповідає за метаболізм тикагрелору та утворення активного метаболіту, а їх взаємодія з іншими субстратами CYP3A коливається від активації до пригнічення.

Основним метаболітом тикагрелору є AR-C124910XX, також активний, про що свідчить зв'язування *in vitro* із тромбоцитарними АДФ-рецепторами P2Y12. Системна експозиція активного метаболіту становить близько 30–40 % від системної експозиції тикагрелору.

Виведення

Основним шляхом виведення тикагрелору є печінковий метаболізм. При застосуванні міченого радіоактивним ізотопом тикагрелору середній рівень виведеної радіоактивної мітки становить приблизно 84 % (57,8 % у калі та 26,5 % у сечі). Вміст тикагрелору та активного метаболіту у сечі становив менше 1 % від дози. Основним шляхом виведення активного метаболіту, найбільш імовірно, є секреція з жовчу. Середній $t_{1/2}$ тикагрелору становив приблизно 7 год., активного метаболіту – 8,5 год..

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів літнього віку (віком ≥ 75 років) із ГКС спостерігалися вищі показники експозиції тикагрелору (приблизно на 25 % як для $C_{\max}$, так і для AUC) та активного метаболіту, ніж у пацієнтів молодшого віку. Ці відмінності не вважаються клінічно значущими (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Дані про застосування тикагрелору дітям із серпоподібноклітинною анемією обмежені (див.

розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

У дослідженні HESTIA 3 пацієнти віком від 2 до 18 років із масою тіла від ≥ 12 до ≤ 24 кг, від > 24 до ≤ 48 кг та > 48 кг отримували тикагрелор у формі дитячих таблеток для розсмоктування по 15 мг у дозах відповідно 15, 30 та 45 мг два рази на добу. За результатами фармакокінетичного аналізу у зазначеній популяції середнє значення AUC тикагрелору коливалося в діапазоні від 1095 нг*год/мл до 1458 нг*год/мл, а середнє значення $C_{\max}$ – від 143 нг/мл до 206 нг/мл у рівноважному стані.

Стать

У жінок відзначалися вищі експозиції тикагрелору та активного метаболіту, ніж у чоловіків. Ці відмінності не вважаються клінічно значущими.

Порушення функції нирок

Експозиція тикагрелору була приблизно на 20 % нижчою, а експозиція активного метаболіту – приблизно на 17 % вищою у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

У пацієнтів із термінальною стадією НН, які проходять гемодіаліз, значення AUC та $C_{\max}$ тикагрелору 90 мг, у разі застосування лікарського засобу у день, коли гемодіаліз не проводився, були на 38% та 51% вище, у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Подібне збільшення експозиції спостерігалось при застосуванні тикагрелору безпосередньо перед діалізом (49% та 61%, відповідно), що свідчить про те, що тикагрелор не виводиться з організму за допомогою діалізу. Експозиція активного метаболіту збільшувалася у меншій мірі (AUC 13-14% та $C_{\max}$ 17-36%). Інгібування агрегації тромбоцитів (ІАГ) тикагрелором не залежало від діалізу у пацієнтів із термінальною стадією ниркової хвороби та була подібною у пацієнтів із нормальною функцією нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози».)

Порушення функції печінки

$C_{\max}$ та AUC тикагрелору були відповідно на 12 % і 23 % вищими у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня порівняно із відповідними показниками у здорових добровольців, однак ефект ПАТ тикагрелору був подібним для обох груп. Корекція дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня не потрібна. Застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не вивчалось; інформації щодо фармакокінетики у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня немає. У пацієнтів з помірним або вираженим підвищенням одного або декількох лабораторних показників функції печінки на вихідному рівні плазмові концентрації тикагрелору у середньому були такими ж або дещо вищими у порівнянні з такими у пацієнтів без відхилень на вихідному рівні. Корекція дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня не потрібна (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Етнічна належність

У пацієнтів азійського походження середня біодоступність на 39 % вища, ніж у пацієнтів європеїдної раси. У пацієнтів негроїдної раси біодоступність тикагрелору була на 18 % нижчою, ніж у пацієнтів європеїдної раси; у ході дослідження клінічної фармакології експозиція ($C_{\max}$ та AUC) тикагрелору у японців була приблизно на 40 % (на 20 % після поправки на масу тіла) вищою, ніж у представників європеїдної раси. Експозиція лікарського засобу у пацієнтів іспанського або латиноамериканського походження, була подібною до такої

у пацієнтів європеоїдної раси.

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосування лікарського засобу Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з

- гострим коронарним синдромом (ГКС) або
- інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Побічні реакції»).

Активна патологічна кровотеча.

Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення функції печінки тяжкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодоном, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Тикагрелор переважно є субстратом СYP3A4 і помірним інгібітором СYP3A4. Тикагрелор також є субстратом Р-глікопротеїну (Р-gp) та слабким інгібітором Р-gp і може підвищувати експозицію субстратів Р-gp.

Вплив лікарських засобів та інших засобів на тикагрелор

Інгібітори СYP3A4

Потужні інгібітори СYP3A4 – одночасне застосування кетоконазолу і тикагрелору призводило до підвищення C_{max} та AUC тикагрелору у 2,4 та 7,3 раза відповідно. C_{max} та AUC активного метаболіту знижувалися на 89 % та 56 % відповідно. Очікується, що інші потужні інгібітори СYP3A4 (кларитроміцин, нефазодон, ритонавір та атазанавір) чинитимуть такий же вплив, а тому одночасне застосування потужних інгібіторів СYP3A4 з тикагрелором протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

- Помірні інгібітори CYP3A4 – одночасне застосування дилтіазему з тикагрелором призводило до збільшення C_{max} тикагрелору на 69 % і AUC у 2,7 раза, а також до зниження C_{max} активного метаболіту на 38 %, при цьому його AUC залишалася незмінною. Впливу тикагрелору на плазмові рівні дилтіазему не спостерігалось. Очікується, що інші помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад ампренавір, апрепітант, еритроміцин та флуконазол) чинитимуть такий же вплив, а тому їх можна застосовувати одночасно з тикагрелором.

- Після щоденного споживання грейпфрутового соку у великих кількостях (3 × 200 мл) спостерігалось збільшення експозиції тикагрелору у 2 рази. Не очікується, що таке збільшення експозиції матиме клінічне значення для більшості пацієнтів.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування рифампіцину з тикагрелором призводило до зниження C_{max} та AUC тикагрелору на 73 % та 86 % відповідно. C_{max} активного метаболіту залишалася незмінною, тоді як AUC знижувалася на 46 %. Очікується, що інші індуктори CYP3A (наприклад фенітоїн, карбамазепін та фенобарбітал) також будуть призводити до зниження експозиції тикагрелору. Одночасне застосування тикагрелору з потужними індукторами CYP3A може призводити до зниження експозиції та ефективності тикагрелору, а тому їх одночасне застосування з тикагрелором не рекомендується.

Циклоспорин (інгібітор P-gp та CYP3A)

Одночасне застосування циклоспорину (600 мг) і тикагрелору призводило до підвищення C_{max} та AUC тикагрелору у 2,3 та 2,8 раза відповідно. У присутності циклоспорину AUC активного метаболіту зростала на 32 %, а C_{max} знижувалася на 15 %.

Дані щодо одночасного застосування тикагрелору з іншими діючими речовинами, що також є потужними інгібіторами P-gp та помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад з верапамілом, хінідином) і можуть зумовлювати зростання експозиції тикагрелору, відсутні. Якщо комбінації неможливо уникнути, одночасне застосування цих лікарських засобів слід здійснювати з обережністю.

Інші

Дослідження клінічної фармакологічної взаємодії показали, що одночасне застосування тикагрелору з гепарином, еноксапарином та АСК чи десмопресином не впливає на фармакокінетику тикагрелору або його активного метаболіту, або на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів порівняно із застосуванням тільки тикагрелору. За наявності клінічних показань лікарські засоби, що впливають на гемостаз, слід з обережністю застосовувати у комбінації з тикагрелором.

У пацієнтів з ГКС, які отримували морфій, спостерігалася затримка і зменшення експозиції пероральних інгібіторів P2Y₁₂, у тому числі тикагрелору та його активних метаболітів (зменшення впливу тикагрелору на 35%). Ця взаємодія може бути пов'язана зі зниженою моторикою шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та застосовуватися до інших опіоїдних засобів. Клінічна значимість такої взаємодії невідома, але дані вказують на можливе зниження ефективності тикагрелору у пацієнтів, які отримують тикагрелор і морфій одночасно. У пацієнтів з ГКС, застосування морфію у яких не можна відкласти, а швидке інгібування P2Y₁₂ вважається життєво важливим, може бути розглянуто можливість застосування інгібітора P2Y₁₂ із парентеральним введенням.

Вплив тикагрелору на інші лікарські засоби

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4

- Симвастатин – одночасне застосування тикагрелору із симвастатином збільшувало $C_{\max}$ симвастатину на 81 % і AUC на 56 %, а також збільшувало $C_{\max}$ симвастатинової кислоти на 64 % та AUC на 52 % (в окремих випадках відзначалося збільшення у 2-3 рази). Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином у дозах понад 40 мг на добу може спричинити побічні ефекти симвастатину, що слід зважувати з можливою користю. Впливу симвастатину на плазмові рівні тикагрелору не спостерігалось. Тикагрелор може мати подібний вплив на ловастатин. Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином або ловастатином у дозах понад 40 мг не рекомендується.
- Аторвастатин – одночасне застосування аторвастатину та тикагрелору збільшувало $C_{\max}$ аторвастатинової кислоти на 23 % і AUC на 36 %. Подібне збільшення AUC та $C_{\max}$ було відзначено у всіх метаболітів аторвастатинової кислоти. Таке збільшення не вважають клінічно значущим.
- Не можна виключити подібний вплив на інші статини, що метаболізуються CYP3A4. Учасники дослідження PLATO, які отримували тикагрелор, приймали різні статини, і у 93 % таких пацієнтів жодних проблем з безпекою статинів не виникало.

Тикагрелор є слабким інгібітором CYP3A4. Одночасне застосування тикагрелору і субстратів CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (наприклад цизаприду або алкалоїдів ріжків) не рекомендується, оскільки тикагрелор може збільшувати експозицію цих лікарських засобів.

Субстрати P-гр (у тому числі дигоксин та циклоспорин)

Одночасне застосування тикагрелору збільшувало $C_{\max}$ дигоксину на 75 %, а AUC – на 28 %. Середні мінімальні рівні дигоксину збільшувалися приблизно на 30 % при одночасному застосуванні тикагрелору, а у деяких випадках спостерігалось максимальне збільшення у 2 рази. У присутності дигоксину $C_{\max}$ та AUC тикагрелору та його активного метаболіту залишалися незмінними. Тому у разі одночасного застосування P-гр-залежних лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як дигоксин, і тикагрелор рекомендується належний клінічний та/або лабораторний моніторинг.

Впливу тикагрелору на концентрацію циклоспорину у крові не спостерігалось. Вплив тикагрелору на інші субстрати P-гр не вивчали.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C9

Одночасне застосування тикагрелору з толбутамідом не змінювало плазмових рівнів обох лікарських засобів, що свідчить про те, що тикагрелор не є інгібітором CYP2C9, а тому мало ймовірно, що лікарський засіб впливатиме на CYP2C9-опосередкований метаболізм таких лікарських засобів, як варфарин і толбутамід.

Розувастатин

Тикагрелор може впливати на виведення нирками розувастатину, посилюючи ризик накопичення останнього. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до погіршення функції нирок, підвищення рівня КФК та рабдоміолізу.

Пероральні контрацептиви

Одночасне застосування тикагрелору і левоноргестрелу та етинілестрадіолу збільшувало експозиції етинілестрадіолу приблизно на 20 %, але не змінювало фармакокінетики левоноргестрелу. Не очікується клінічно значущого впливу на ефективність перорального контрацептиву у разі одночасного застосування левоноргестрелу та етинілестрадіолу з тикагрелором.

Лікарські засоби, здатні спричиняти брадикардію

Оскільки спостерігалися випадки переважно безсимптомної асистолії шлуночків і брадикардії, слід з обережністю застосовувати тикагрелор одночасно з лікарськими засобами, що здатні спричиняти брадикардію (див. розділ «Особливості застосування»). Однак у дослідженні PLATO не спостерігалось клінічно значущих побічних реакцій (ПР) після одночасного застосування одного чи більше лікарських засобів, здатних спричиняти брадикардію (наприклад, 96 % пацієнтів одночасно отримували бета-блокатори, 33 % – блокатори кальцієвих каналів дилтіазем і верапаміл та 4 % – дигоксин).

Інша супутня терапія

У ході клінічних досліджень тикагрелор часто застосовували разом з АСК, ІПП, статинами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) протягом тривалого часу, як того потребували супутні стани пацієнтів; а також з гепарином, низькомолекулярним гепарином і внутрішньовенним введенням інгібіторів GpIIb/IIIa протягом нетривалого періоду (див. розділ «Фармакодинаміка»). Ознак клінічно значущих небажаних взаємодій з цими лікарськими засобами не спостерігалось.

Одночасне застосування тикагрелору з гепарином, еноксапарином або десмопресином не впливало на активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ) або на результати кількісного визначення фактора Ха. Однак через можливі фармакодинамічні взаємодії слід з обережністю застосовувати тикагрелор одночасно з лікарськими засобами, здатними впливати на гемостаз.

У зв'язку з повідомленнями про патологічні шкірні кровотечі на фоні застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) (наприклад пароксетину, сертраліну та циталопраму) рекомендується з обережністю застосовувати СІЗС з тикагрелором, оскільки це може підвищити ризик кровотечі.

Особливості застосування.

Ризик кровотечі

Застосування тикагрелору пацієнтам з відомим підвищеним ризиком кровотечі слід зважувати, враховуючи користь від лікарського засобу у профілактиці атеротромботичних подій (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»). За наявності клінічних показань тикагрелор слід з обережністю застосовувати таким групам пацієнтів:

- Пацієнтам зі схильністю до кровотечі (наприклад, у зв'язку з нещодавніми травмами чи

хірургічними втручаннями, розладами згортання крові, активною або нещодавно перенесеною шлунково-кишковою кровотечею) або з підвищеним ризиком травматизму. Застосування тикагрелору протипоказане пацієнтам з активною патологічною кровотечею, із ВЧК в анамнезі та пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

• Пацієнтам, які одночасно (впродовж 24 год. після застосування тикагрелору) застосовують лікарські засоби, здатні підвищувати ризик кровотечі (наприклад нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ), пероральні антикоагулянти та/або фібринолітичні засоби).

Переливання тромбоцитарної маси не нівелювало антитромбоцитарний ефект тикагрелору у здорових добровольців і, ймовірно, не буде ефективним для лікування пацієнтів із кровотечею. Оскільки одночасне застосування тикагрелору з десмопресином не призводило до зменшення часу кровотечі за методом шаблону, малоймовірно, що десмопресин буде ефективним для лікування клінічної кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування антифібринолітичних засобів (амінокапронової кислоти або транексамової кислоти) та/або рекомбінантного фактора VIIa може підвищити гемостаз. Застосування тикагрелору можна поновити після того, як причина кровотечі буде встановлена та контрольована.

Хірургічне втручання

Пацієнтам необхідно порадити, щоб вони повідомляли лікарям і стоматологам, що приймають тикагрелор, до планування будь-якого хірургічного втручання та перед застосуванням будь-якого нового лікарського засобу.

У дослідженні PLATO у пацієнтів, яким проводилося АКІШ, у групі тикагрелору випадків кровотечі було більше, ніж у групі клопідогрелю, у разі припинення терапії за 1 добу до операції, але великі кровотечі спостерігалися з такою ж частотою, як і в групі клопідогрелю, у разі припинення терапії за 2 або більше діб до оперативного втручання (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнт потребує планового хірургічного втручання, і антитромбоцитарний ефект є небажаним, застосування тикагрелору слід припинити за 5 днів до операції (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт

Пацієнтів з ГКС, які перенесли ішемічний інсульт, можна лікувати тикагрелором до 12 місяців (дослідження PLATO).

У дослідження PEGASUS не включали пацієнтів з ІМ в анамнезі, які перенесли ішемічний інсульт. Тому, через відсутність даних, лікування тривалістю понад один рік таким пацієнтам не рекомендується.

Порушення функції печінки

Застосування тикагрелору протипоказане пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»). Досвід застосування

тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки середнього ступеня обмежений, а тому рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетичні властивості»).

Пацієнти з ризиком брадикардії

За результатами холтерівського моніторування ЕКГ виявлено підвищення частоти епізодів переважно безсимптомної асистолії шлуночків під час лікування тикагрелором у порівнянні з клопідогрелем. Пацієнтів з підвищеним ризиком брадикардії (наприклад пацієнтів без кардіостимулятора із синдромом слабкості синусового вузла, атріовентрикулярною блокадою 2-го чи 3-го ступеня або синкопе, зумовленим брадикардією) не включали в основні дослідження, в яких оцінювали безпеку та ефективність тикагрелору. Тому, у зв'язку з обмеженим клінічним досвідом, тикагрелор слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Одночасне застосування тикагрелору з лікарськими засобами, здатними спричиняти брадикардію, потребує обережності. Однак у дослідженні PLATO не спостерігалось ознак клінічно значущих ПР після одночасного застосування одного чи більше лікарських засобів, здатних спричиняти брадикардію (наприклад, 96 % пацієнтів приймали бета-блокатори, 33 % – блокатори кальцієвих каналів дилтіазем і верапаміл та 4 % – дигоксин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час холтерівського піддослідження у рамках дослідження PLATO епізоди асистолії шлуночків тривалістю ≥ 3 секунд протягом гострої фази ГКС частіше спостерігалися при застосуванні тикагрелору, ніж клопідогрелю. Збільшення частоти виявлених за допомогою холтерівського моніторингу епізодів шлуночкової асистолії при застосуванні тикагрелору було більш вираженим у пацієнтів з ХСН, ніж у загальній популяції дослідження під час гострої фази ГКС, але цієї різниці вже через один місяць лікування тикагрелором або порівняно з клопідогрелем не спостерігалось. Небажаних клінічних наслідків, пов'язаних з такою розбіжністю (у тому числі синкопе або виникнення необхідності встановлення кардіостимулятора), у цій популяції пацієнтів не спостерігалось (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У післяреєстраційний період у пацієнтів, які приймали тикагрелор, повідомлялося про випадки брадіаритмії та атріовентрикулярної блокади (див. розділи «Побічні реакції»), переважно у пацієнтів із ГКС, у яких ішемія серця та прийом супутніх лікарських засобів, що знижують частоту серцевих скорочень або впливають на серцеву провідність, є потенційними чинниками, що ускладнюють перебіг захворювання. Перед корекцією лікування необхідно оцінити клінічний стан пацієнта та супутні лікарські засоби як потенційні причини.

Задишка

У пацієнтів, які отримували тикагрелор, спостерігали задишку. Задишка зазвичай була легкою або помірно вираженою і часто минала без необхідності припинення лікування. У пацієнтів з бронхіальною астмою (БА)/хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) абсолютний ризик розвитку задишки при застосуванні тикагрелору може бути підвищеним. Слід з обережністю застосовувати тикагрелор пацієнтам з БА та/або ХОЗЛ в анамнезі. Механізм розвитку цього явища не з'ясований. Якщо пацієнт повідомляє про появу, більшу тривалість або посилення задишки, слід провести повне обстеження та, за наявності непереносимості лікарського засобу, слід припинити лікування тикагрелором. Детальну інформацію див. у розділі «Побічні реакції».

Центральне апное уві сні

Повідомлялося про центральне апное уві сні, включаючи дихання Чейна – Стокса, у післяреєстраційний період у пацієнтів, які приймали тикагрелор. Якщо є підозра на центральне апное уві сні, слід розглянути можливість подальшого клінічного обстеження.

Підвищення рівня креатиніну

Під час лікування тикагрелором може підвищуватися рівень креатиніну. Механізм розвитку цього явища не з'ясований. Слід перевіряти функцію нирок згідно зі стандартами медичної практики. У пацієнтів з ГКС рекомендується також перевірити функцію нирок через місяць після початку лікування тикагрелором, приділяючи особливу увагу пацієнтам віком ≥ 75 років, пацієнтам з порушенням функції нирок помірного/тяжкого ступеня, а також тим, хто одночасно застосовує БРА.

Підвищення рівня сечової кислоти

Під час лікування тикагрелором може виникати гіперурикемія (див. розділ «Побічні реакції»). При лікуванні пацієнтів з гіперурикемією або подагричним артритом в анамнезі слід дотримуватися обережності. Застосування тикагрелору пацієнтам із сечокислою нефропатією не рекомендується.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

Протягом застосування тикагрелору дуже рідко повідомляли про випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП), що характеризується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією, пов'язаною з результатами неврологічного обстеження, порушенням функції нирок або з лихоманкою. ТТП є потенційно летальним станом, який потребує невідкладного лікування з використанням плазмаферезу.

Вплив на результати аналізу функції тромбоцитів для діагностики гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ)

У тесті гепариніндукованої активації тромбоцитів (ГІАТ), що використовується для діагностування ГІТ, антитіла до комплексу антитромбоцитарний фактор 4/гепарин у сироватці крові пацієнта активують тромбоцити здорових донорів у присутності гепарину.

У пацієнтів, які отримували тикагрелор, повідомлялося про хибнонегативні результати аналізів функції тромбоцитів (зокрема тест ГІАТ, але не обмежуючись ним) для діагностування ГІТ. Це зумовлено пригніченням тикагрелором P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів здорового донора у тесті сироватки/плазми пацієнта. Для інтерпретації результатів аналізу функції тромбоцитів на діагностування ГІТ необхідна інформація про одночасне лікування тикагрелором.

У пацієнтів, у яких розвинулася ГІТ, необхідно провести оцінку співвідношення користь/ризик продовження лікування тикагрелором, враховуючи як протромботичний стан ГІТ, так і підвищений ризик виникнення кровотечі при одночасному лікуванні антикоагулянтними засобами та тикагрелором.

Інше

Враховуючи залежність між підтримувальною дозою АСК та відносною ефективністю тикагрелору порівняно з клопідогрелем, що спостерігалася у дослідженні PLATO, одночасне застосування тикагрелору та високих підтримувальних доз АСК (> 300 мг) не рекомендується.

(див. розділ «Фармакодинаміка»).

Лікарський засіб Брилінта містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Передчасне припинення лікування

Передчасне припинення застосування будь-якого антитромбоцитарного засобу, в тому числі лікарського засобу Брилінта, може призвести до підвищення ризику СС смерті, ІМ або інсульту внаслідок основного захворювання пацієнта. Тому передчасної відміни лікування слід уникати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати відповідні засоби контрацепції, щоб уникнути вагітності під час лікування тикагрелором.

Вагітність

Дані щодо застосування тикагрелору вагітним жінкам відсутні або обмежені. У ході досліджень на тваринах було відзначено репродуктивну токсичність. Тикагрелор не рекомендується для застосування під час вагітності.

Годування груддю

Дані досліджень фармакодинаміки/токсикології у тварин свідчать, що тикагрелор та його активний метаболіт виділяються у грудне молоко. Неможливо виключити ризик для новонародженої/грудної дитини. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від лікування тикагрелором необхідно приймати, враховуючи користь грудного годування для дитини та користь терапії для жінки.

Репродуктивна функція

Тикагрелор не впливав на фертильність самців та самок тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тикагрелор не впливає або впливає незначною мірою на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Повідомляли про випадки запаморочення та сплутаності свідомості під час лікування тикагрелором. Тому пацієнтам, в яких з'являються ці симптоми, слід бути обережними під час керування транспортними засобами або роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Пацієнтам, які приймають лікарський засіб Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75–150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань.

Гострий коронарний синдром

Лікування лікарським засобом Брилінта необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг двічі на добу. Рекомендована тривалість лікування лікарським засобом Брилінта у дозі 90 мг у пацієнтів з ГКС становить 12 міс. за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інфаркт міокарда в анамнезі

Рекомендована доза лікарського засобу Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг двічі на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»). Для пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій лікування можна починати без перерви – як продовження терапії після первинного лікування лікарським засобом Брилінта 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату (АДФ), яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені.

При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на лікарський засіб Брилінта першу дозу лікарського засобу Брилінта слід прийняти через 24 год. після застосування останньої дози іншого антитромбоцитарного лікарського засобу.

Пропуск дози

Слід також уникати пропусків прийому лікарського засобу. Якщо пацієнт пропустив дозу лікарського засобу Брилінта, йому слід прийняти лише одну таблетку (наступну дозу) у призначений час.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Порушення функції нирок

Корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок не потрібна (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Порушення функції печінки

Застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не досліджували, а тому застосування лікарського засобу таким пацієнтам протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Інформація стосовно застосування лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції печінки середнього ступеня обмежена. Корекція дози не рекомендується, але застосовувати тикагрелор слід з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Корекція дози пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води, і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СН8 або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші.

Діти

Безпека та ефективність застосування тикагрелору дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Немає релевантних даних щодо застосування тикагрелору дітям із серпоподібноклітинною анемією (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Передозування.

Тикагрелор добре переноситься в разових дозах до 900 мг. Шлунково-кишкова токсичність була дозолімітуючою у дослідженні з наростаючими разовими дозами. Іншими клінічно значущими ПР, що можуть виникати у разі передозування, є задишка та епізоди шлуночкової асистолії (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі передозування можуть виникати вищезазначені потенційні побічні реакції, тому слід розглянути можливість ЕКГ-моніторингу.

На сьогоднішній день антидот для тикагрелору невідомий; тикагрелор не виводиться за допомогою діалізу (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування передозування слід проводити згідно з місцевими стандартами медичної практики. Очікуваним наслідком надмірного дозування тикагрелору є подовження тривалості ризику кровотечі у зв'язку з пригніченням тромбоцитів. Малоймовірно, що переливання тромбоцитарної маси буде ефективним методом лікування пацієнтів із кровотечею (див. розділ «Особливості застосування»). У разі виникнення кровотечі слід вжити інших відповідних підтримувальних заходів.

Побічні реакції

Профіль безпеки тикагрелору оцінювали у ході двох великомасштабних клінічних досліджень 3-ї фази, що проводилися з метою вивчення результатів лікування (дослідження PLATO та PEGASUS), у яких брали участь понад 39000 пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У дослідженні PLATO у пацієнтів, які отримували тикагрелор, частота передчасного припинення лікування через ПР була вищою, ніж у пацієнтів, які отримували клопідогрель (7,4 % проти 5,4 %). У дослідженні PEGASUS частота передчасного припинення лікування через ПР була вищою серед пацієнтів, які отримували тикагрелор, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки АСК (16,1 % при застосуванні тикагрелору в дозі 60 мг з АСК проти 8,5 % при застосуванні тільки АСК). Найбільш частими ПР у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка (див. розділ «Особливості застосування»).

Наведені нижче побічні реакції були виявлені у ході клінічних досліджень або про них повідомляли під час постмаркетингового застосування тикагрелору (таблиця 1).

Побічні реакції наведені за класами систем органів Медичного словника нормативно-правової діяльності (MedDRA). В межах кожного класу системи органів побічні реакції класифіковані за частотою. Групи за частотою визначаються за такими критеріями: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10\,000$); частота невідома (не може бути розрахована за наявними даними).

Таблиця 1. Побічні реакції за частотою та класами систем органів

Класи систем органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Частота невідома
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи)			Кровотечі з пухлини ^a	
З боку крові та лімфатичної системи	Кровотечі на фоні порушення згортання крові ^b			Тромботична тромбоцитопенічна пурпура ^b
З боку імунної системи			Гіперчутливість, у тому числі ангіоневротичний набряк ^b	
Порушення обміну речовин і харчування	Гіперурикемія ^c	Подагра/подагричний артрит		
Психічні розлади			Сплутаність свідомості	
З боку нервової системи		Запаморочення, синкопе, головний біль	Внутрішньочерепний крововилив ⁱ	
З боку органів зору			Крововилив в око ^c	
З боку органів слуху та рівноваги		Вертиго	Вушний крововилив	

З боку серцево-судинної системи				Брадіаритмія, атріовентрикулярна блокада ^в
З боку судинної системи		Артеріальна гіпотензія		
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Задишка	Кровотечі з органів дихання ^д		
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Шлунково-кишкова кровотеча ^е , діарея, нудота, диспепсія, запор	Ретроперитонеальний крововилив	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Крововиливи у підшкірну клітковину або у шкіру ^е , висипання, свербіж		
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			Крововиливи у м'язи ^ж	
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи		Кровотечі із сечовивідних шляхів ^з		
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз			Кровотечі зі статевих органів ^и	
Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень		Підвищений рівень креатиніну в крові ^г		
Травми, отруєння та ускладнення процедур		Кровотеча після проведення процедури, травматичні кровотечі ^і		

^а Наприклад, кровотеча зі злоякісної пухлини сечового міхура, шлунка, товстої кишки.

^б Наприклад, підвищена схильність до утворення синців, спонтанна гематома, геморагічний діатез.

^в Виявлено у постмаркетинговому періоді.

^г Частота встановлена на основі лабораторних даних (підвищення рівня сечової кислоти > верхньої межі норми від вихідного рівня, що був нижчим від нормального діапазону або відповідав йому. Підвищення рівня креатиніну > 50 % від вихідного рівня) і не відображає частоту повідомлень про побічне явище.

^г Наприклад, крововилив у кон'юнктиву, сітківку, внутрішньоочний крововилив.

^д Наприклад, носова кровотеча, кровохаркання.

^e Наприклад, кровотеча з ясен, ректальна кровотеча, кровотеча з виразки шлунка.

^e Наприклад, екхімоз, крововилив у шкіру, петехії.

^ж Наприклад, гемартроз, крововилив у м'яз.

^з Наприклад, гематурія, геморагічний цистит.

^и Наприклад, вагінальна кровотеча, гематоспермія, постменопаузна кровотеча.

ⁱ Наприклад, забиття, травматична гематома, травматична кровотеча.

ⁱ Тобто спонтанні, пов'язані з процедурою або травматичні внутрішньочерепні крововиливи.

Опис окремих побічних реакцій

Кровотечі

Випадки кровотеч у дослідженні PLATO

Загальні результати щодо частоти кровотеч у дослідженні PLATO наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2. Аналіз загальної кількості випадків кровотеч, оцінка за методом Каплана-Мейера за 12 місяців (PLATO)

Випадки кровотеч	Тикагрелор 90 мг, двічі на добу N=9235	Клопідогрель N=9186	p-значення*
Великі кровотечі за критеріями PLATO	11,6	11,2	0,4336
Великі фатальні/загрозливі для життя кровотечі за критеріями PLATO	5,8	5,8	0,6988
Не пов'язані з АКШ великі кровотечі за критеріями PLATO	4,5	3,8	0,0264
Не пов'язані з процедурами великі кровотечі за критеріями PLATO	3,1	2,3	0,0058
Великі малі кровотечі за критеріями PLATO	16,1	14,6	0,0084
Не пов'язані з процедурами великі малі кровотечі за критеріями PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Великі кровотечі за критеріями TIMI	7,9	7,7	0,5669
Великі малі кровотечі за критеріями TIMI	11,4	10,9	0,3272

Визначення типу кровотеч:

Великі фатальні/загрозливі для життя кровотечі: Клінічно виражена зі зниженням рівня гемоглобіну >50 г/л або переливанням ≥ 4 одиниць еритроцитарної маси; або фатальна; або внутрішньочерепна; або внутрішньосерцева з тампонадою серця; або з гіповолемічним шоком чи тяжкою артеріальною гіпотензією, що потребує застосування вазопресорних лікарських засобів або хірургічного втручання.

Інші великі кровотечі: Клінічно виражені зі зниженням рівня гемоглобіну на 30-50 г/л або переливанням 2-3 одиниць еритроцитарної маси; або такі, що призводять до стійкої втрати дієздатності.

Малі кровотечі: Потребують медичного втручання для зупинки або обробки кровотечі.

Великі кровотечі за критеріями TIMI: Клінічно виражені зі зниженням рівня гемоглобіну >50 г/л або ВЧК.

Малі кровотечі за критеріями TIMI: Клінічно виражені зі зниженням рівня гемоглобіну на 30-50 г/л.

*р-значення, підраховане за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, для групи лікування як виключно дослідницький показник.

Тикагрелор і клопідогрель не відрізнялися частотою великих фатальних/загрозливих для життя кровотеч за критеріями PLATO, загальною кількістю великих кровотеч частотою великих або малих кровотеч за критеріями TIMI. Однак частота комбінованих PLATO великих і малих кровотеч була вищою в групі тикагрелору порівняно із групою клопідогрелю. Декілька пацієнтів у дослідженні PLATO мали фатальні кровотечі: 20 (0,2 %) у групі тикагрелору та 23 (0,3 %) у групі клопідогрелю (див. розділ «Особливості застосування»).

Вік, стать, маса тіла, расова належність, географічний регіон, супутні стани, одночасне лікування та медичний анамнез, у тому числі перенесені інсульт або ТІА, не були прогностичними

факторами для загальної частоти кровотеч або частоти великих кровотеч у дослідженні PLATO, не пов'язаних з процедурами. Отже, жодна група не була визначена як група підвищеного ризику кровотечі якогось типу.

Кровотечі, пов'язані з АКШ: шунтування (АКШ), перенесли велику летальну/загрозливу для життя кровотечу за критеріями дослідження PLATO, при цьому була відсутня статистична різниця між терапевтичними групами. У 6 пацієнтів із кожної групи лікування сталася летальна кровотеча, пов'язана з АКШ (див. розділ «Особливості застосування»).

Кровотечі, не пов'язані з АКШ, і кровотечі, не пов'язані з процедурами: тикагрелор і клопідогрель не відрізнялися за частотою не пов'язаних з АКШ фатальних/загрозливих для життя великих кровотеч за критеріями дослідження PLATO, але загальна частота великих кровотеч за критеріями PLATO, частота великих кровотеч за критеріями TIMI та загальна частота великих і малих кровотеч за критеріями TIMI були вищими у групі лікування тикагрелором. Аналогічно, якщо вилучити усі пов'язані з процедурами кровотечі, то їхня частота була вищою у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю (таблиця 2). Припинення лікування через кровотечі, не пов'язані з процедурами, відбувалось частіше в групі лікування тикагрелором (2,9 %), ніж клопідогрелем (1,2 %; $p < 0,001$).

Внутрішньочерепний крововилив: при застосуванні тикагрелору було більше ВЧК, не пов'язаних з процедурами ($n = 27$ кровотеч у 26 пацієнтів, 0,3 %), ніж при застосуванні

клопідогрелю (n = 14 кровотеч, 0,2 %), з яких 11 кровотеч у групі тикагрелору і 1 кровотеча у групі клопідогрелю були летальними. Різниця у загальній частоті фатальних кровотеч не було.

Випадки кровотеч у дослідженні PEGASUS

Загальні результати щодо частоти кровотеч у дослідженні PEGASUS наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3. Аналіз загальної кількості випадків кровотеч, оцінка за методом Каплана-Мейера за 36 місяців (PEGASUS)

Кінцеві точки безпеки	Тикагрелор 60 мг, двічі на добу АСК N=6958	Тільки АСК N=6996		
	%КМ	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	%КМ	p-значення
Типи кровотеч за критеріями TIMI				
Великі кровотечі за критеріями TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Фатальні кровотечі	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ВЧК	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Інші великі кровотечі за критеріями TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Великі малі кровотечі за критеріями TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Великі або малі кровотечі за критеріями TIMI або такі, що потребують медичної допомоги	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Типи кровотеч за критеріями PLATO				
Великі кровотечі	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Фатальні/загрозливі для життя кровотечі	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Інші великі кровотечі	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Великі малі кровотечі	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Визначення типу кровотеч:

Великі кровотечі за критеріями TIMI: Фатальна кровотеча АБО будь-який вид ВЧК, АБО крововилив, що супроводжується клінічними проявами, пов'язаний із падінням рівня гемоглобіну (Гб) ≥ 50 г/л, або, якщо показники рівня Гб не доступні, зі зниженням гематокриту (Гк) на 15%.

Фатальні кровотечі: Випадок кровотечі, який безпосередньо призвів до смерті впродовж 7-ми днів.

ВЧК: Внутрішньочерепний крововилив.

Інші великі кровотечі за критеріями TIMI: Не пов'язані з ВЧК не фатальні великі кровотечі за критеріями TIMI.

Малі кровотечі за критеріями TIMI: Клінічно виражені зі зниженням рівня Гб на 30-50 г/л.

Такі, що потребують медичної допомоги, за критеріями TIMI: Потребують втручання АБО призводять до госпіталізації, АБО потребують обстеження.

Великі фатальні/загрозливі для життя кровотечі за критеріями PLATO: Фатальні кровотечі АБО будь-який вид ВЧК, АБО внутрішньосерцеві кровотечі з тампонадою серця; АБО з гіповолевмічним шоком чи гострою артеріальною гіпотензією, які потребують застосування вазопресорних/інотропних лікарських засобів або хірургічного втручання, АБО клінічно виражені зі зниженням рівня Гб на 50 г/л або переливанням ≥ 4 одиниць еритроцитарної маси.

Інші великі кровотечі за критеріями PLATO: Такі, що призводять до стійкої втрати дієздатності АБО клінічно виражені зі зниженням рівня Гб на 30-50 г/л, АБО переливанням 2-3 одиниць еритроцитарної маси.

Малі кровотечі за критеріями PLATO: Потребують медичного втручання для зупинки або обробки кровотечі.

У дослідженні PEGASUS великі кровотечі (TIMI) частіше спостерігалися у групі лікування тикагрелором у дозі 60 мг двічі на добу, ніж у групі лікування тільки АСК. Підвищення ризику фатальних кровотеч не спостерігалось; крім цього, спостерігалось лише незначне підвищення частоти ВЧК у порівнянні з лікуванням тільки АСК. Відзначалося декілька випадків фатальних кровотеч у дослідженні: 11 (0,3 %) при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг та 12 (0,3 %) при застосуванні тільки АСК. Спостережуване підвищення ризику великих кровотеч (TIMI) при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг було зумовлене, головним чином, вищою частотою інших великих кровотеч (TIMI), серед яких переважали випадки, віднесені до порушень з боку ШКТ.

Тенденція до збільшення частоти кровотеч, подібна до такої для великих кровотеч за критеріями TIMI, спостерігалася також для великих або малих кровотеч за критеріями TIMI та великих кровотеч за критеріями PLATO, а також для великих або малих кровотеч за критеріями PLATO. Передчасне припинення лікування у зв'язку з кровотечами частіше спостерігалось при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг, ніж при застосуванні тільки АСК (6,2 % та 1,5 % відповідно). Більшість цих кровотеч були менш серйозними (класифікованими згідно з TIMI як такі, що вимагають медичної допомоги), наприклад: носова кровотеча, утворення синців та гематоми.

Профіль кровотеч при застосуванні тикагрелору в дозі 60 мг був відповідним в усіх попередньо визначених підгрупах (наприклад, за віком, статтю, масою тіла, расовою належністю, географічним регіоном, супутніми станами, одночасним лікуванням іншими лікарськими засобами та медичним анамнезом) відносно випадків великих за критеріями TIMI, великих або малих за критеріями TIMI та великих за критеріями PLATO кровотеч.

Внутрішньочерепний крововилив (ВЧК): спонтанні ВЧК при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг та при застосуванні тільки АСК спостерігалися з подібною частотою ($n = 13$, 0,2 % в обох групах лікування). Травматичні та пов'язані з процедурами ВЧК виникали дещо частіше при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг ($n = 15$, 0,2 %), ніж при лікуванні тільки АСК ($n = 10$, 0,1 %). Спостерігалось 6 фатальних ВЧК при застосуванні тикагрелору в дозі 60 мг та 5 фатальних ВЧК при лікуванні тільки АСК. Частота ВЧК була низькою в обох групах лікування,

враховуючи значну супутню захворюваність та фактори ризику СС захворювань у досліджуваній популяції.

Задишка

Пацієнти, яких лікували лікарським засобом Брилінта, повідомляли про задишку, відчуття нестачі повітря. У дослідженні PLATO така ПР як задишка (задишка, задишка у спокої, задишка при фізичному навантаженні, пароксизмальна нічна задишка та нічна задишка) загалом спостерігалася у 13,8 % пацієнтів, яких лікували тикагрелором, та у 7,8 % пацієнтів, яких лікували клопідогрелем. У дослідженні PLATO у 2,2 % пацієнтів, які отримували тикагрелор, та у 0,6 % пацієнтів, які отримували клопідогрель, дослідники вважали задишку пов'язаною з лікуванням, деякі з цих випадків були серйозними (0,14 % у групі тикагрелору; 0,02 % у групі клопідогрелю) (див. розділ «Особливості застосування»). Найчастіше симптоми задишки були легкими або помірними; у більшості випадків повідомлялося про разовий напад, який мав місце невдовзі після початку лікування.

У порівнянні із пацієнтами, яким застосовують клопідогрель, пацієнти з БА/ХОЗЛ, які отримують тикагрелор, можуть мати підвищений ризик виникнення несерйозних випадків задишки (3,29% при застосуванні тикагрелору та 0,53 % при застосуванні клопідогрелю) та серйозних випадків задишки (0,38 % при лікуванні тикагрелором та 0,00 % при лікуванні клопідогрелем). В абсолютному вираженні цей ризик був вищим, ніж у загальній популяції дослідження PLATO. Тикагрелор слід з обережністю застосовувати пацієнтам з БА та/або ХОЗЛ в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Приблизно 30 % епізодів задишки минули протягом 7 днів. У дослідженні PLATO включали пацієнтів з такими захворюванням на вихідному рівні, як застійна серцева недостатність, ХОЗЛ або бронхіальна астма; ці пацієнти, а також пацієнти літнього віку мали більшу схильність до розвитку задишки. 0,9 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Брилінта, передчасно припинили лікування досліджуваним лікарським засобом через появу задишки, у порівнянні з 0,1 % пацієнтів, які отримували клопідогрель. Вища частота задишки при застосуванні лікарського засобу Брилінта не пов'язана з розвитком нової або погіршенням перебігу наявної хвороби серця або легень (див. розділ «Особливості застосування»). Брилінта не впливає на результати дослідження легеневої функції.

У дослідженні PEGASUS задишка спостерігалася у 14,2 % пацієнтів, які отримували тикагрелор у дозі 60 мг двічі на добу, та у 5,5 % пацієнтів, які отримували тільки АСК. Як і в дослідженні PLATO, у більшості випадків задишка була легкою або помірною (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, у яких спостерігалася задишка, як правило, були літнього віку і мали задишку, ХОЗЛ або бронхіальну астму на вихідному рівні.

Дані лабораторних досліджень

Підвищення рівня сечової кислоти: у дослідженні PLATO концентрація сечової кислоти підвищилась більше верхньої межі норми у 22 % пацієнтів, які отримували тикагрелор, у порівнянні з 13 % пацієнтів, які отримували клопідогрель. Відповідні показники у дослідженні PEGASUS становили 9,1 %, 8,8 % і 5,5 % при застосуванні тикагрелору у дозі 90 мг, 60 мг і плацебо відповідно. Середній рівень сечової кислоти у сироватці підвищився приблизно на 15 % при застосуванні тикагрелору у порівнянні з приблизно 7,5 % при застосуванні клопідогрелю, а після припинення лікування знизився приблизно на 7 % при застосуванні тикагрелору, але не знизився при застосуванні клопідогрелю. У дослідженні PEGASUS зворотне підвищення середнього рівня сечової кислоти у сироватці на 6,3 % та 5,6 % спостерігалася при застосуванні тикагрелору у дозі 90 мг та 60 мг відповідно, у порівнянні зі зниженням на 1,5 % у групі

плацебо. У дослідженні PLATO частота подагричного артрити становила 0,2 % при застосуванні тикагрелору та 0,1 % при застосуванні клопідогрелю. Відповідні показники для подагри/подагричного артрити у дослідженні PEGASUS становили 1,6 %, 1,5 % та 1,1 % у групі тикагрелору у дозі 90 мг, 60 мг і групі плацебо відповідно.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека АБ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція.