

## **Склад**

*діюча речовина:* тикагрелор;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг тикагрелору;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, гіпромелоза 2910, титану діоксид (Е 171), тальк, поліетиленгліколь 400, заліза оксид жовтий (Е 172).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, двоопуклі, жовті, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіруванням з одного боку та гладкі з іншого.

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакодинаміка**

### Механізм дії

Брилінта містить тикагрелор, що належить до хімічного класу циклопентилтріазолопіримідинів (ЦПТП) та є пероральним, селективним і оборотно зв'язуючим антагоністом рецепторів  $P2Y_{12}$  прямої дії, запобігає АДФ-опосередкованим  $P2Y_{12}$ -залежним активації та агрегації тромбоцитів. Тикагрелор не запобігає зв'язуванню АДФ, але будучи зв'язаним з рецептором  $P2Y_{12}$ , 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 подій, таких як смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт.

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

Було зареєстровано, що тикагрелор посилює такі індуквані аденозином ефекти у здорових добровольців 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 отримують ацетилсаліцилову кислоту (АСК), фармакологічний ефект тикагрелору проявляється швидко, про що свідчить середній показник пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) тикагрелором через 0,5 години після застосування навантажувальної дози 180 мг на рівні приблизно 41 % з максимальним ефектом ПАТ на рівні 89 % через 2 – 4 години після застосування дози, який зберігався протягом 2 – 8 годин. У 90 % пацієнтів остаточний показник ПАТ через 2 години 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.

#### *Перехід з одного препарату 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 зміни антитромбоцитарного ефекту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Клінічна ефективність та безпека

У дослідженні PLATO брали участь 18 624 пацієнти, в яких за останні 24 години були відмічені симптоми нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда без підйому

сегмента ST або інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST і яких спочатку лікували медикаментозно або за допомогою перкутанного коронарного втручання (ПКВ) чи аортокоронарного шунтування (АКШ).

### *Клінічна ефективність*

На фоні щоденного прийому АСК застосування тикагрелору по 90 мг двічі на добу було більш ефективним, ніж клопідогрелю в дозі 75 мг на добу, для запобігання первинної комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт, за рахунок різниці у показниках серцево-судинної смерті та ІМ. Пацієнти отримували навантажувальну дозу 300 мг клопідогрелю (у випадку ЧКВ – можливо, 600 мг) або 180 мг тикагрелору.

Ефект досягався швидко та зберігався протягом усього 12-місячного періоду лікування, що забезпечувало зниження абсолютного ризику (ЗАР) на 1,9% на рік і зниження відносного ризику (ЗВР) на 16%. Лікування тикагрелором замість клопідогрелю у 54 пацієнтів з ГКС дало змогу запобігти 1 атеротромботичній події; лікування тикагрелором у 91 пацієнта дало змогу запобігти 1 серцево-судинній смерті.

Лікування препаратом Брилінта зменшувало частоту первинної комбінованої кінцевої точки порівняно із клопідогрелем як у пацієнтів з нестабільною стенокардією/ІМ без підйому сегмента ST, так і у пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST. Отже, препарат Брилінта у дозі 90 мг двічі на добу у комбінації з низькими дозами АСК можна застосовувати пацієнтам з ГКС (нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда без підйому сегмента ST або інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST), у тому числі пацієнтам, яких лікують медикаментозно, за допомогою перкутанного коронарного втручання (ПКВ) або аортокоронарного шунтування (АКШ).

### *Генетичне дослідження PLATO*

Генотипування 10285 пацієнтів за CYP2C19 та ABCB1 у дослідженні PLATO дало змогу встановити зв'язок між групами за генотипом і результатами дослідження PLATO. Переваги тикагрелору над клопідогрелем у зниженні частоти серйозних серцево-судинних подій не залежали значною мірою від генотипу CYP2C19 або ABCB1 пацієнтів. Загальна частота великих кровотеч за визначенням дослідження 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 у порівнянні із клопідогрелем у пацієнтів з відсутністю одного або кількох функціональних алелів CYP2C19, але подібною такої при

застосуванні клопідогрелю у пацієнтів без втрати функціональних алелів.

### *Комплексна складова ефективності та безпеки*

Комплексна складова ефективності та безпеки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, 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 (ЗАР - 1,4 %, ЗВР - 8 %, ВР - 0,92;  $p=0,0257$ ) протягом 12 місяців після ГКС.

### *Клінічна безпека*

#### *Холтерівське дослідження в PLATO*

За даними холтерівського моніторингу у рамках дослідження PLATO, пацієнтів, у яких спостерігалися епізоди шлуночкової асистолії >3 секунд у гострій фазі гострого коронарного синдрому, 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 один місяць не відзначалося. Небажаних клінічних наслідків (у тому числі синкопе або встановлення кардіостимулятора) зумовлених з такою розбіжністю у цій популяції пацієнтів не спостерігалось.

### **Фармакокінетика**

Фармакокінетика тикагрелору має 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 години. Утворення основного циркулюючого метаболіту тикагрелору AR-C124910XX (також активного) відбувається швидко з медіаною  $t_{max}$  приблизно 2,5 години. Після перорального застосування разової дози 90 мг тикагрелору натще здоровими добровольцями  $C_{max}$  становить 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.

Розраховано, що середня абсолютна біодоступність тикагрелору становить 36 %. Споживання багатой 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. Вважається, що ці незначні зміни

мають мінімальне клінічне значення; тому тикагрелор можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Тикагрелор, як і 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 біодоступність порівнянну з такою з цілих таблеток, щодо AUC та  $C_{\max}$  тикагрелору та його активного метаболіту. Початкова експозиція (через 0,5 та 1 годину після застосування дози) подрібнених і змішаних з водою таблеток тикагрелору була вищою, ніж початкова експозиція цілих таблеток, з, як правило, однаковим профілем концентрацій у подальшому (через 2 - 48 годин).

### *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, який також є активним, 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 жовчю. Середній  $t_{1/2}$  тикагрелору становив приблизно 7 годин, активного метаболіту - 8,5 години.

### *Особливі групи пацієнтів*

#### *Пацієнти літнього віку*

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів літнього віку (віком  $\geq 75$  років) із ГКС спостерігалися вищі 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*

Застосування тикагрелору дітям не вивчали (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

### *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 ниркової недостатності, 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. Корекція дози пацієнтам з печінковою недостатністю легкого ступеня не потрібна. Застосування тикагрелору пацієнтам із помірною або тяжкою печінковою недостатністю не досліджувалося, тому застосування таким пацієнтам протипоказане.

### *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.

## **Показання**

Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС).

## **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 помірного та тяжкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Спеціальні застереження та особливі запобіжні заходи при застосуванні» та «Фармакокінетичні властивості»).

Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоназолом, 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»).

Вагітність та період годування груддю.

Дитячий вік.

## **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-гр) та слабким інгібітором Р-гр та може підвищувати експозицію субстратів Р-гр.

## Вплив лікарських засобів та інших засобів на тикагрелор

### *Інгібітори CYP3A4*

- Потужні інгібітори CYP3A4: 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 CYP3A4 (кларитроміцин, нефазодон, ритонавір та атазанавір) чинитимуть такий же вплив, а тому одночасне застосування потужних інгібіторів CYP3A4 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 можуть застосовуватися 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 чи 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 P2Y<sub>12</sub>, 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 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 P2Y<sub>12</sub> вважається життєво важливим, може бути розглянуто можливість застосування інгібітора P2Y<sub>12</sub> із парентеральним введенням.

### Вплив тикагрелору на інші лікарські засоби

#### Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4

- *Симвастатин*: одночасне застосування тикагрелору із симвастатином збільшувало C<sub>max</sub> симвастатину на 81 % і AUC на 56 %, а також збільшувало C<sub>max</sub> 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 для 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-gp (у тому числі дигоксин та циклоспорин)*

Одночасне застосування тикагрелору збільшувало  $C_{max}$  дигоксину на 75 % та 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. В присутності дигоксину  $C_{max}$  та AUC тикагрелору та його активного метаболіту залишалися незміненими. Тому у разі одночасного застосування P-gp-залежних лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як дигоксин, і тикагрелору рекомендується належний клінічний та/або лабораторний моніторинг.

Впливу тикагрелору на концентрацію циклоспорину у крові не спостерігалось. Вплив тикагрелору на інші субстрати P-gp 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 препарат впливатиме на CYP2C9-опосередкований метаболізм таких лікарських засобів, як варфарин і толбутамід.

#### *Пероральні контрацептиви*

Одночасне застосування тикагрелору і левоноргестрелу та етинілестрадіолу збільшувало експозицію 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 спостерігалося клінічно значущих побічних реакцій 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 дослідженні PLATO тикагрелор часто застосовували разом з АСК, інгібіторами протонної помпи, статинами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокаторами рецепторів ангіотензину протягом тривалого часу, як того потребували супутні стани пацієнтів; а також з гепарином, низькомолекулярним гепарином і інгібіторами GrIIb/IIIa, які вводили внутрішньовенно, протягом нетривалого періоду (див. розділ «Фармакодинаміка»). Ознак клінічно значущих небажаних взаємодій з цими лікарськими засобами не спостерігалося.

Одночасне застосування тикагрелору з гепарином, еноксапарином або десмопресином не впливало на активований частковий тромбoplastиновий 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 заахоплення серотоніну (СІЗЗС) (наприклад пароксетину, сертраліну та циталопраму), рекомендується з обережністю застосовувати СІЗЗС 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 препарату для профілактики 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 нещодавніми хірургічними втручаннями, розладами згортання крові, активною або нещодавно перенесеною шлунково-кишковою кровотечею). Застосування тикагрелору протипоказане пацієнтам з активною патологічною кровотечею, із внутрішньочерепним крововиливом в анамнезі та пацієнтам з порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, здатні підвищувати ризик кровотечі (наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), пероральні антикоагулянти та/або фібринолітичні засоби), впродовж 24 годин застосування тикагрелору.

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 аортокоронарне шунтування (АКШ), 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 «Фармакодинаміка»)

## 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 або 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»).

Крім цього, обережності необхідно дотримуватися у разі одночасного застосування тикагрелору з лікарськими засобами, здатними спричиняти брадикардію. Однак у дослідженні PLATO не спостерігалось ознак клінічно значущих побічних реакцій після одночасного застосування одного чи кількох 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  $\geq 3$  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 хронічною серцевою недостатністю (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 встановлення кардіостимулятора), у цій популяції пацієнтів не спостерігалось (див. розділ «Фармакодинаміка»).

## Задишка

Слід з обережністю застосовувати тикагрелор пацієнтам з бронхіальною астмою та/або ХОЗЛ в анамнезі. Механізм розвитку цього явища не з'ясований. Якщо пацієнт повідомляє про появу, більшу тривалість або посилення задишки, слід виконати повне обстеження, а за наявності непереносимості препарату, слід припинити лікування тикагрелором. Детальнішу інформацію див. у розділі «Побічні реакції».

### Підвищення рівня креатиніну

Під час лікування тикагрелором рекомендується також перевірити функцію нирок (визначити рівень креатиніну) через місяць після початку лікування, приділяючи особливу увагу пацієнтам віком  $\geq 75$  років, пацієнтам з порушенням функції нирок помірного/тяжкого ступеня, а також тим, хто одночасно застосовує блокатори рецепторів ангіотензину (БРА).

### Підвищення рівня сечової кислоти

При лікуванні пацієнтів з гіперурикемією або подагричним артритом в анамнезі слід дотримуватися обережності. Як запобіжний захід застосування тикагрелору пацієнтам із сечокиислою нефропатією не рекомендується.

### Інше

Одночасне застосування тикагрелору та високих підтримувальних доз АСК (>300 мг) не рекомендується.

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

### Передчасне припинення лікування

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

### **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 іншими 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 іншими механізмами.

### **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 протипоказаний під час вагітності.

### Годування груддю

Нааявні 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.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дозування

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

Лікування препаратом 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 препаратом Брилінта у дозі 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Досвід застосування препарату протягом більше 12 місяців обмежений.

Не перевищувати максимальну добову дозу 180 мг.

При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 години після застосування останньої дози іншого антитромботичного препарату.

### Пропуск дози

Слід також уникати пропусків прийому препарату. Якщо пацієнт пропустив дозу препарату 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*

Корекція дози пацієнтам з печінковою недостатністю легкого ступеня не потрібна. Застосування тикагрелору пацієнтам із помірною або тяжкою печінковою недостатністю не досліджувалося, тому застосування таким пацієнтам протипоказане.

### Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Препарат 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. Застосування протипоказано.

### **Передозування**

Тикагрелор добре переноситься в разових дозах до 900 мг. Шлунково-кишкова токсичність була дозолімітуючою у дослідженні з наростаючими разовими



дозами. Іншими клінічно значущими побічними реакціями, 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. Малоімовірно, 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

Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляли у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка (див. розділ «Особливості застосування»).

Наступні побічні реакції були виявлені у ході клінічних досліджень або про них повідомляли при постмаркетинговому застосуванні тикагрелору (див. таблицю).

Нижчезазначені реакції наведено за класами систем органів Медичного словника нормативно-правової діяльності (MedDRA). В межах кожного класу системи органів побічні реакції класифіковані в групи за частотою. Групи за частотою визначаються згідно з 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).

Класи систем органів	Дуже часто	Часто	Нечасто
----------------------	------------	-------	---------

<i>Доброякісні, злаякісні та неуточненого характеру новоутворення (у тому числі кістки та поліпи)</i>			Кровотечі з пухлини <sup>a</sup>
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	Кровотечі на фоні порушення згортання крові <sup>b</sup>		
<i>З боку імунної системи</i>			Гіперчутливість, в тому числі ангіоневротичний набряк <sup>c</sup>
<i>Метаболічні та аліментарні розлади</i>	Гіперурикемія <sup>d</sup>	Подагра/подагричний артрит	-
<i>Психічні розлади</i>			Затьмарення свідомості
<i>З боку нервової системи</i>		Запаморочення, синкопе, головний біль	Внутрішньочерепний крововилив
<i>З боку органів зору</i>		-	Крововилив в око <sup>e</sup>
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>		Системне запаморочення (вертиго)	Вушна кровотеча
<i>З боку судин</i>		Гіпотензія	

<i>З боку дихальної системи</i>	Диспное	Кровотечі з органів дихання <sup>f</sup>	
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	-	Шлунково-кишкова кровотеча <sup>g</sup> , нудота, диспепсія, запор	Ретроперитонеальна кровотеча
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	-	Крововиливи у підшкірну клітковину або у шкіру <sup>h</sup> , висипання, свербіж	
<i>З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини</i>			Крововиливи у м'язи <sup>i</sup>
<i>З боку нирок та сечовивідної системи</i>		Кровотечі з сечовивідних шляхів <sup>j</sup>	
<i>З боку репродуктивної системи та молочної залози</i>		-	Кровотечі у репродуктивній системі <sup>k</sup>
<i>Розлади, виявлені за результатами обстеження</i>		Підвищений рівень креатиніну в крові <sup>d</sup>	-
<i>Травми, отруєння, ускладнення процедур</i>	-	Кровотеча після проведення процедури, травматична кровотеча <sup>l</sup>	-

- <sup>a</sup> наприклад кровотеча зі злоякісної пухлини сечового міхура, шлунка, товстої кишки
- <sup>b</sup> наприклад підвищена схильність до утворення синців, спонтанна гематома, геморагічний діатез
- <sup>c</sup> виявлено у післяреєстраційному періоді
- <sup>d</sup> частота встановлена на основі лабораторних даних (зростання рівня сечової кислоти вище від 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 небажане явище
- <sup>e</sup> наприклад крововилив у кон'юнктиву, сітківку, внутрішньоочний крововилив
- <sup>f</sup> наприклад носова кровотеча, кровохаркання
- <sup>g</sup> наприклад кровотеча з ясен, ректальна кровотеча, кровотеча з виразки шлунка
- <sup>h</sup> наприклад екхімоз, крововилив у шкіру, петехії
- <sup>i</sup> наприклад гемартроз, крововилив у м'яз
- <sup>j</sup> наприклад гематурія, геморагічний цистит
- <sup>k</sup> наприклад вагінальна кровотеча, гематоспермія, постменопаузальна кровотеча
- <sup>l</sup> наприклад забій, травматична гематома, травматична кровотеча
- 

#### Опис окремих небажаних реакцій

##### *Кровотечі*

##### *Випадки кровотеч у дослідженні PLATO*

Тикагрелор і клопідогрель не відрізнялися за критеріями PLATO частотою великих фатальних/загрозливих для життя кровотеч, загальною кількістю великих кровотеч, частотою великих кровотеч за критеріями TIMI або частотою 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 транзиторна ішемічна атака, 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, 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 PLATO, але загальна частота великих кровотеч за критеріями PLATO, частота великих кровотеч за критеріями TIMI та загальна частота великих + 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.

*Внутрішньочерепний крововилив.* При застосуванні тикагрелору було більше внутрішньочерепних крововиливів, не пов'язаних з процедурами (0,3%), ніж при застосуванні клопідогрелю (0,2%). Різниця у загальній частоті фатальних кровотеч не було.

### *Задишка*

Пацієнти, яких лікували препаратом Брилінта, повідомляли про задишку, відчуття нестачі повітря. У дослідженні PLATO про таке побічне явище (ПЯ), як задишка (задишка, задишка у спокої, задишка при фізичному навантаженні, пароксизмальна нічна задишка та нічна задишка), загалом повідомлялося 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 застосуванням клопідогрелю, пацієнти з бронхіальною астмою/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

бронхіальною астмою та/або ХОЗЛ в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Приблизно 30 % епізодів задишки минули протягом 7 днів. У дослідження 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 препарат Брилінта, передчасно припинили лікування досліджуваним препаратом через появу задишки у порівнянні з 0,1 % пацієнтів, які отримували клопідогрель. Вища частота задишки при застосуванні препарату 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.

#### *Дані лабораторних досліджень*

У дослідженні PLATO концентрація креатиніну сироватки крові підвищилась на більш ніж 30% у 25,5% пацієнтів, які отримували тикагрелор, у порівнянні з 21,3% пацієнтів, які отримували клопідогрель, та на більш ніж 50 % у 8,3% пацієнтів, які лікувалися тикагрелором, у порівнянні з 6,7%, які лікувалися клопідогрелем. Підвищення рівня креатиніну більш ніж на 50% було більш вираженим у пацієнтів старше 75 років (13,6% пацієнтів, які отримували тикагрелор, і 8,8% пацієнтів, які отримували клопідогрель), у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю на початковій стадії (17,8% і 12,5% відповідно) і у пацієнтів, які отримують супутнє лікування блокаторами ангіотензинових рецепторів (11,2% і 7,1% відповідно). У цих підгрупах серйозні небажані явища пов'язані з нирковою системою і такі, які призвели до відміни препарату, були подібними у досліджуваних групах. Нирково-пов'язаних небажаних явищ було повідомлено у сукупності 4,9% для тикагрелору і 3,8% для клопідогрелю. Однак відсоток випадків, які були повідомлені пацієнтами і були визначені лікарями як такі, що мають причинний зв'язок з лікуванням, був подібний і складав 54 (0,6%) для тикагрелору і 43 (0,5%) для клопідогрелю.

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. Середній рівень сечової кислоти у сироватці підвищилась 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 PLATO частота подагричного артрити становила 0,2 % при застосуванні тикагрелору та 0,1 % при застосуванні

клопідогрелю.

### *Повідомлення про підозрювані небажані реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після виходу лікарського засобу на ринок є важливим. Це дає змогу здійснювати тривалий моніторинг співвідношення користь/ризик для цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

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

### **Упаковка**

14 таблеток у блістері. По 1 або 4 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АстраЗенека АБ/AstraZeneca AB.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція/Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Sweden.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).