Брилинта



Код АТХ:

- B01AC24

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Тикагрелор

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "90/T" в виде дроби на одной стороне.

	1 таб.
тикагрелор	90 мг

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

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910 - 5.6 мг, титана диоксид (E171) - 1.7 мг, тальк - 1 мг, макрогол 400 - 600 мкг, краситель железа оксид желтый (E172) - 100 мкг.

14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антагрегантный препарат. Брилинта содержит тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецептора к аденозиндифосфату (АДФ) и может предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор активен при приеме внутрь и обратимо взаимодействует с $P2Y_{12}$ АДФ-рецептором тромбоцитов. Тикагрелор не взаимодействует с местом связывания самого АДФ, но его взаимодействие с $P2Y_{12}$ АДФ-рецептором тромбоцитов предотвращает трансдукцию сигналов.

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения ацетилсалициловой кислоты тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0.5 ч после приема тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2-4 ч после приема препарата и поддерживается в течение 2-8 ч. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 ч после приема препарата.

Конец действия

При планировании аортокоронарного шунтирования (АКШ), риск кровотечений возрастает, если тикагрелор прекращают применять менее, чем за 96 ч до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела на тикагрелор приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26.4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24.5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта.

Клиническая эффективность

В исследовании PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes - Ингибирование тромбоцитов и исходы у пациентов) участвовало 18 624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно, или посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), или АКШ. В этом исследовании на фоне ежедневной терапии ацетилсалициловой кислотой тикагрелор 90 мг 2 раза/сут сравнивался с клопидогрелом 75 мг/сут в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Нагрузочная доза составляла 300 мг клопидогрела (доза 600 мг также допускалась при проведении ЧКВ) или 180 мг тикагрелора.

Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30 день снижение абсолютного риска /САР/ на 0.6% и снижение относительного риска /СОР/ на 12%), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1.9% и СОР на 16% в течение года. Брилинта снижает относительный риск комбинированной конечной точки (совокупность сердечно-сосудистых смертей, инфаркта и инсульта) у пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на 16% (отношение рисков /ОР/ 0.84; 95% доверительный интервал /ДИ/ 0.77-0.92; p=0.0003), сердечно-сосудистой смерти на 21% (ОР 0.79; 95% ДИ 0.69-0.91; p=0.0013), инфаркта миокарда на 16% (ОР 0.84; 95% ДИ 0.75-0.95; p=0.0045).

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

Дополнительный анализ позволил предположить наличие возможной связи с дозой ацетилсалициловой кислоты; это выражалась в том, что пониженная эффективность наблюдалась при приеме препарата Брилинта в комбинации с ацетилсалициловой кислоты в повышенных дозах. Рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты для постоянного приема в сочетании с препаратом Брилинта - 75-150 мг.

При изучении препарата Брилинта показано статистически значимое СОР по совокупному критерию: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт - у пациентов с острым коронарным синдромом, которым запланировано инвазивное вмешательство (СОР 16%, САР 1.7%, p=0.0025). В поисковом анализе эффективности препарата Брилинта® также показано СОР по первичной конечной точке у пациентов с острым коронарным синдромом, которым назначалась консервативная терапия (СОР 15%, САР 2.3%, номинальное p=0.0444). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечено снижение частоты тромбоза стентов (СОР 32%, САР 0.6%, номинальное p=0.0123). Препарат Брилинта вызывал статистически значимое СОР на 16% (САР 2.1%) по такому совокупному критерию как смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт.

СОР смерти от всех причин на приеме препарата Брилинта составляло 22% при номинальном уровне значимости p=0.0003 и САР - 1.4%.

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт или большое кровотечение по определению исследования PLATO) подтверждает, что в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома положительный эффект тикагрелора не нейтрализуется случаями больших кровотечений (COP 8%, CAP 1.4%, OP 0.92; p=0.0257).

Фармакокинетика

Тикагрелор характеризуется линейной фармакокинетикой; экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

Всасывание

После приема внутрь тикагрелор быстро абсорбируется со средним значением T_{max} примерно 1.5 ч. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средним T_{max} примерно 2.5 ч. После приема натощак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл, AUC - 3451 нг×ч/мл. Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита, но приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% C_{max} активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому, тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы тикагрелора и его активного метаболита высокое (> 99%). V_d тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87.5 л.

Метаболизм

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами P-гликопротеина.

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX , который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с $P2Y_{12}$ АДФ-рецептором тромбоцитов in vitro. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора.

Выведение

Основной путь выведения тикагрелора - через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем примерно 57.8% радиоактивности выделяется с калом, 26.5% - с мочой. Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний $T_{1/2}$ тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8.5 ч соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) отмечена более высокая экспозиция тикагрелора (C_{max} и AUC примерно на 25% выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

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

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у европеоидов. Биодоступность препарата Брилинта на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с больными европеоидной расы.

Экспозиция тикагрелора и активного метаболита примерно на 20% ниже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

C_{max} и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому применение препарата у этой категории пациентов противопоказано.

Нет данных по применению тикагрелора у детей.

Показания к применению:

Брилинта, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой показана для:

— профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрезкожному

коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию.

Относится к болезням:

- Миокардит
- Стенокардия

Противопоказания:

— активное патологическое кровотечение;

— внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;

— умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;

— совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с предрасположенностью к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением); у пациентов с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. НПВС, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 ч до приема препарата Брилинта; у пациентов с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с СССУ без кардиостимулятора, с AV-блокадой II или III степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта; совместно с препаратами, вызывающими брадикардию; у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ (если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором следует прекратить).

На фоне применения препарата Брилинта возможно повышение содержания креатинина в сыворотке, в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте от 75 лет и старше, пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину.

Необходима осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и ацетилсалициловой кислотой в высокой поддерживающей дозе (более 300 мг).

При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (ЧСС, при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с сильными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил, хинидин и циклоспорин), поэтому одновременную терапию с этими препаратами следует проводить с осторожностью.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Применение препарата Брилинта следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (2 таб. по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг 2 раза/сут. Одновременно, при отсутствии специфических противопоказаний, назначают ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), ежедневно. Следует избегать перерывов в терапии. В случае пропуска приема препарата Брилинта пациент должен принять только одну таблетку 90 мг (следующая доза) в намеченное время.

При необходимости пациенты, принимающие клопидогрел, могут быть переведены на прием препарата Брилинта. Рекомендуется проводить терапию препаратом Брилинта в течение 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Данные о применении тикагрелора более 12 месяцев ограничены. У пациентов с острым коронарным синдромом досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Брилинта, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда в результате основного заболевания. Следует избегать преждевременного прекращения приема препарата.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекция дозы препарата. Отсутствует информация о применении препарата Брилинта у **пациентов на гемодиализе**, поэтому его применение у этих пациентов не показано.

Пациентам с легкой печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Не проводились исследования препарата Брилинта у **пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью**, поэтому применение у данной категории пациентов противопоказано.

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

Побочное действие:

По данным исследования PLATO самыми частыми нежелательными реакциями, которые отмечались у пациентов, получавших тикагрелор, были одышка, синяки и носовые кровотечения.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития и классу системы органов. Определение частоты развития нежелательных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000).

Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов (SOC)

Часто	**Нечасто**	**Редко**
Со стороны обмена веществ		
		Гиперурикемия[a]
Со стороны нервной системы		
	Внутричерепное кровоизлияние[b] Головная боль Головокружение	Парестезия Спутанность сознания
Со стороны органа зрения		
	Кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные)	
Со стороны органа слуха		
		Кровоизлияние в ухо Вертиго
Со стороны дыхательной системы		
Одышка[c] Носовое кровотечение	Кровохарканье	
Со стороны пищеварительной системы		
Желудочно-кишечные кровотечения[d]	Рвота с кровью, кровотечения из язвы в ЖКТ[e] Геморроидальные кровотечения Гастрит Кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения) Рвота Диарея Абдоминальная боль Тошнота Диспепсия	Ретроперитонеальные кровотечения Запор
Со стороны кожи и подкожных тканей		
Подкожные или кожные геморрагии[f] Синяки[g]	Сыпь, зуд	
Со стороны костно-мышечной системы		
		Гемартроз
Со стороны мочевыделительной системы		
	Кровотечение из мочевыводящих путей[h]	
Со стороны репродуктивной системы		
	Вагинальные кровотечения (включая метроррагии)	
Нарушения результатов лабораторных исследований		
		Увеличение содержания креатинина в

		крови
Прочие		
Кровотечение в месте проведения процедуры[i]	Кровотечение после процедуры	Кровотечение из раны, травматическое кровотечение

[a] гиперурикемия, повышение концентрации мочевой кислоты в крови;

[b] кровоизлияние в мозг, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт;

[c] одышка, одышка при нагрузке, одышка в покое, ночная одышка;

[d] желудочно-кишечное кровотечение, ректальное кровотечение, кишечное кровотечение, мелена, положительный анализ на скрытую кровь;

[e] кровотечение из язвы ЖКТ, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, кровотечение из пептической язвы;

[f] подкожная гематома, кожные и подкожные геморрагии, петехии;

[g] ушиб, гематома, экхимоз, повышенная тенденция к синякам, травматическая гематома;

[h] гематурия, кровотечение из мочевыводящих путей;

[i] кровотечение из места пункции сосуда, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение из места инъекции, кровотечение из места пункции, кровотечение из места катетеризации.

Описание некоторых нежелательных реакций

Кровотечение

В исследовании PLATO использовались следующие определения кровотечения:

— *Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение:* летальное, или внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина более, чем на 50 г/л, или требующее трансфузии 4 или более единиц цельной крови или эритроцитов.

— *Большое иное кровотечение:* вызывающее существенную недееспособность больного (например, внутриглазное кровоизлияние с необратимой потерей зрения), или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30-50 г/л, или требующее трансфузии 2-3 единиц цельной крови или эритроцитов.

— *Малое кровотечение:* требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения (например, носовое кровотечение, требующее посещения больницы для тампонады носа).

Брилинта и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом по критериям PLATO (11.6%/год и 11.2%/год соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5.8%/год в обеих группах). Однако частота совокупности больших и малых кровотечений по критериям PLATO была выше в группе тикагрелора (16.1%) по сравнению с клопидогрелом (14.6%, p=0.0084).

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

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

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами. Брилинта и клопидогрел не отличались по частоте случаев большого летального/угрожающего жизни кровотечения, не связанного с АКШ по критериям PLATO, но при применении препарата Брилинта чаще развивались большие кровотечения в целом по определению исследования PLATO (4.5%/год по сравнению с 3.8%/год; p=0.0264). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с АКШ, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3.1%/год), чем в группе клопидогрела (2.3%/год; p=0.0058). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурой, было более частым на фоне тикагрелора (2.9%) по сравнению с клопидогрелом (1.2%, p<0.001).

Внутричерепное кровоизлияние. В группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровотечений, не связанных с процедурами (n=27 кровотечений у 26 пациентов, 0.3%), чем в группе клопидогрела (n=14 кровотечений, 0.2%), из которых 11 кровотечений на тикагрелоре и 1 на клопидогреле были фатальными. Однако не было значимых различий по общему числу фатальных кровотечений.

Одышка

Нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) в комбинации развивались у 13/8% больных, получавших препарат Брилинта, и у 7.8% пациентов, принимавших клопидогрел. Исследователи посчитали, что у 2.2% пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабыми или умеренными по своей интенсивности и представляли собой однократные эпизоды сразу после начала терапии.

Примерно 30% от всех случаев одышки разрешились в течение 7 дней. Чаще одышка развивалась у пациентов пожилого возраста, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой в начале исследования. 0.9% пациентов прекращали прием препарата Брилинта из-за одышки. Одышка не была связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких.

Препарат Брилинта не влияет на показатели функции внешнего дыхания.

Отклонения результатов лабораторных исследований

Сывороточная концентрация креатинина повышалась более, чем на 30% у 25.5% пациентов и больше, чем на 50% у 8.3% пациентов, получающих препарат Брилинта. Повышение креатинина более, чем на 50%, чаще встречалось у пациентов старше 75 лет, у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени при включении в исследование и у пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Общее число почечных нежелательных явлений составляло 4.9% у пациентов на тикагрелоре, однако исследователи связывали их с приемом препарата в 0.6% случаев.

Сывороточная концентрация мочевой кислоты увеличивалась выше ВГН у 22% пациентов, получающих препарат Брилинта. Нежелательные явления, связанные с гиперурикемией, отмечались в 0.5% случаев на тикагрелоре, из них исследователи связывали с приемом тикагрелора 0.05% случаев. Подагрический артрит наблюдался у 0.2% пациентов, получавших тикагрелор, ни один из этих случаев не был расценен исследователем, как связанный с приемом препарата.

Передозировка:

Тикагрелор хорошо переносится при однократной дозе препарата до 900 мг.

Симптомы: в единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на ЖКТ было дозолимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы. В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является предполагаемым фармакологическим действием при передозировке препарата Брилинта.

Лечение: проводить контроль клинических симптомов и ЭКГ. Тикагрелор не выводится при гемодиализе, антидот не известен. Симптоматическую терапию следует проводить в соответствии с принятыми стандартами. При развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие меры.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении препарата Брилинта у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Препарат Брилинта не рекомендуется применять при беременности.

Поскольку нельзя исключить риск для новорожденного/младенца, не рекомендуется применять препарат Брилинта в период грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с грудным молоком.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Воздействие других лекарственных препаратов на препарат Брилинта

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2.4 и 7.3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита уменьшаются на 89% и 56% соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому их совместное применение с препаратом Брилинта противопоказано.

Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69%, а AUC в 2.7 раз, при этом снижает C_{max} активного метаболита уменьшается на 38%, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) можно назначать одновременно с препаратом Брилинта.

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

Другие препараты. По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и ацетилсалициловой кислотой или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, их следует применять с осторожностью в комбинации с препаратом Брилинта.

Нет данных о совместном применении препарата Брилинта с мощными ингибиторами гликопротеина P (например, верапамил, хинидин и циклоспорин), которые способны повышать экспозицию тикагрелора. Если совместного применения избежать невозможно, то комбинированную терапию следует проводить с осторожностью.

Влияние препарата Брилинта на другие лекарственные средства

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4

Симвастатин: сопутствующее применение тикагрелора и симвастатина повышает C_{max} и AUC симвастатина на 81% и 56% соответственно; C_{max} и AUC симвастатиновой кислоты увеличиваются на 64% и 52% соответственно, при этом, в некоторых случаях эти показатели повышаются в 2-3 раза. Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг/сут с тикагрелором может приводить к развитию побочных эффектов симвастатина. Поэтому при необходимости данной комбинации следует оценить соотношение потенциального риска и пользы терапии. Не рекомендуется совместное применение препарата Брилинта с симвастатином и ловастатином в дозе свыше 40 мг.

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

Сходные эффекты со статинами, метаболизирующимися CYP3A4, не могут быть исключены. В исследовании PLATO у 93% пациентов в группе, получавшей тикагрелор и различные статины, не наблюдалось каких-либо нежелательных признаков, касающихся безопасности статинов.

Тикагрелор - умеренный ингибитор CYP3A4. Совместное применение препарата Брилинта и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, т.к. тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2C9

При одновременном применении тикагрелора и толбутамида не изменялись плазменные концентрации ни одного из этих препаратов. Это свидетельствует о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9, и, маловероятно, что он влияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, подобных варфарину и толбутамиду.

Пероральные контрацептивы

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

Субстрат гликопротеина P (P-gp) (включая дигоксин и циклоспорин)

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышает C_{max} и AUC дигоксина на 75% и 28% соответственно. При совместном приеме с тикагрелором в среднем C_{min} дигоксина увеличивалась на 30%, в отдельных случаях - в 2 раза. C_{max} и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении препарата Брилинта и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

Другая сопутствующая терапия

При совместном применении препарата Брилинта с препаратами, способными вызвать брадикардию, следует соблюдать осторожность. Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при сочетании с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например, 96% - бета-адреноблокаторы, 33% - антагонисты кальция, включая дилтиазем и верапамил, и 4% - дигоксин).

В исследовании PLATO препарат Брилинта преимущественно назначался совместно с ацетилсалициловой кислотой, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина в рамках длительного приема, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для в/в введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований не выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия.

Совместное применение препарата Брилинта с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияния на АЧТВ, активированное время свертывания (АВС) и исследование фактора Ха, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия, требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с препаратом Брилинта.

Особые указания и меры предосторожности:

Риск развития кровотечения

У пациентов с острым коронарным синдромом, получавших терапию препаратом Брилинта и ацетилсалициловой кислотой, отмечался повышенный риск не связанных с АКШ больших кровотечений и кровотечений, требующих повышенного медицинского внимания, таких как большие + малые кровотечения по определению PLATO , но не увеличился риск летальных/угрожающих жизни кровотечений.

При назначении препарата Брилинта следует оценить соотношение пользы проведения профилактики атеротромботических событий и риска у пациентов с повышенной вероятностью развития кровотечений.

При наличии клинических показаний препарат Брилинта следует применять с осторожностью в следующих группах пациентов:

— предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним кровотечением из ЖКТ). Применение препарата Брилинта противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью;

— сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, НПВС, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 ч до приема препарата Брилинта).

Отсутствуют данные о гемостатической эффективности трансфузий тромбоцитов при применении препарата Брилинта; Брилинта может ингибировать трансфузированные тромбоциты в крови. Т.к. при сопутствующем применении препарата Брилинта и десмопрессина не уменьшалось стандартизированное время кровотечения, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать кровотечение.

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

Хирургические операции

Перед запланированной операцией или началом приема новых препаратов пациент должен проинформировать врача о приеме препарата Брилинта. У пациентов, подвергающихся АКШ, частота развития больших кровотечений при применении препарата Брилинта была такой же, как при применении клопидогрела во все дни после отмены терапии, кроме дня 1, когда частота развития больших кровотечений была выше при приеме препарата Брилинта.

Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Брилинта следует прекратить за 7 дней до операции.

Пациенты с риском развития брадикардии

В связи с выявлением в ранее проведенном клиническом исследовании, в основном, бессимптомных пауз, пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные без кардиостимулятора, у которых диагностирован СССУ, AV-блокада сердца II или III степени; обморок, связанный с брадикардией) не были включены в основное исследование для оценки безопасности и эффективности препарата Брилинта. Поэтому в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих больных, рекомендуется с осторожностью назначать препарат Брилинта таким пациентам.

Дополнительная осторожность необходима при совместном применении препарата Брилинта с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако не отмечалось клинически значимых побочных эффектов при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96% бета-адреноблокаторы, 33% блокаторы кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4% дигоксин).

В ходе подисследования с использованием суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе острого коронарного синдрома (ОКС) имели желудочковые паузы > 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторирования по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалась чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не на первом месяце. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (обмороки и установка кардиостимулятора).

Одышка

Одышка при применении препарата Брилинта обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки на приеме препарата Брилинта. У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор следует применять с осторожностью. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Брилинта, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости, прием препарата следует прекратить.

Повышение уровня креатинина

На приеме препарата Брилинта уровень креатинина может увеличиться. Механизм этого эффекта не известен. Оценку почечной функции необходимо производить через месяц от начала приема препарата, а в последующем в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью и получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина.

Повышение уровня мочевой кислоты

У пациентов, получающих тикагрелор, отмечен более высокий риск гиперурикемии, чем при приеме клопидогрела. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Другие указания

На основании наблюдаемого взаимодействия между ацетилсалициловой кислотой в поддерживающей дозе и эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, совместное применение ацетилсалициловой кислоты в высокой поддерживающей дозе (более 300 мг) и препарата Брилинта не рекомендуется.

Совместное применение препарата Брилинта с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано, т.к. оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора.

Совместное применение препарата Брилинта с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, т.к. их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора.

Совместное применение препарата Брилинта и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендовано, т.к. тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов. Совместное применение препарата Брилинта с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется.

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

Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил, хинидин и циклоспорин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если данной комбинации избежать невозможно, то лечение следует проводить с осторожностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью не требуется корректция дозы препарата. Отсутствует информация о применении препарата Брилинта у **пациентов на гемодиализе**, поэтому его применение у этих пациентов не показано.

При нарушениях функции печени

Пациентам с легкой печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Не проводились исследования препарата Брилинта у **пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью**, поэтому применение у данной категории пациентов противопоказано.

Применение в пожилом возрасте

На фоне применения препарата Брилинта возможно повышение содержания креатинина в сыворотке, в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте от 75 лет и старше.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Brilinta