

ფარმაცევტული პროდუქტის სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

ბრილინტა® (BRILINTA®)

სამკურნალო საშუალების დასახელება

სავაჭრო დასახელება: ბრილინტა®

საერთაშორისო არაპატენტური დასახელება: ტიკაგრელორი

სამკურნალწამლო ფორმა: თხელი გარსით დაფარული ტაბლეტები

1 ტაბლეტის შემადგენლობა:

აქტიური ნივთიერება: ტიკაგრელორი 90მგ

დამხმარე ნივთიერებები: მანიტოლი 126მგ, კალციუმის ჰიდროფოსფატი 63მგ, ნატრიუმის კარბოქსიმეთილსახამებელი 9მგ, ჰიპროლოზა 9მგ, მაგნიუმის სტეარატი 3მგ;

თხელი გარსის შემადგენლობა: ჰიპრომელოზა 2910 5,6მგ, ტიტანის დიოქსიდი E 171 1,7 მგ, ტალკი 1,0მგ, მაკროგოლი 400 0,6მგ, საღებავი რკინის ყვითელი ოქსიდი E 172 0,1 მგ.

აღწერა მრგვალი, ორმხრივამოხსნეკიდი, თხელი გარსით დაფარული ყვითელი ფერის ტაბლეტები, გრავიურით-90 ერთ მხარეს.

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ანტიაგრეგანტული საშუალება

ათქ კოდი: B01AC24

ფარმაკოლოგიური თვისებები

მოქმედების მექანიზმი

პრეპარატი ბრილინტა® შეიცავს ტიკაგრელორს, ციკლოპენტირიაზოლოპირიმიდინების ქიმიური კლასის წარმომადგენელს, რომელიც არის ადენოზინდიფოსფატის (ადფ) P2Y12 რეცეპტორის სელექტიური და შექცევადი ანტაგონისტი და ხელს უშლის თრომბოციტების ადფ-განპირობებულ აგრეგაციას. ტიკაგრელორი აქტიურია შიგნით მიღებისას და შექცევადად ურთიერთქმედებს თრომბოციტების P2Y12 ადფ-რეცეპტორებთან. ტიკაგრელორი არ ურთიერთქმედებს თვით ადფ-ს დაკავშირების ადგილთან, მაგრამ მისი მოქმედება თრომბოციტების P2Y12 ადფ რეცეპტორებზე ხელს უშლის სიგნალების ტრანსდუქციის.

ფარმაკოდინამიკა

მოქმედების დასაწყისი

პაციენტებში გულის იშემიური დაავადების (გიდ) სტაბილური მიმდინარეობით აცეტილსალიცილის მუავას მიღების ფონზე ტიკაგრელორი სწრაფად იწყებს მოქმედებას, რაც დასტურდება თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბირების (თაი) საშუალო მნიშვნელობის განსაზღვრით: ტიკაგრელორის 180მგ დატვირთვის დოზის მიღებიდან 0,5 საათის შემდეგ თაი-ს საშუალო მნიშვნელობა შეადგენს დაახლოებით 41%-ს, მაქსიმალური მნიშვნელობა - 89% მიიღწევა პრეპარატის მიღებიდან 2-4 საათის შემდეგ და ნარჩუნდება 2-8 საათის განმავლობაში.





პაციენტების 90%-ში თაი-ს საბოლოო მნიშვნელობა - 70%-ზე მეტი მიიღწევა პრეპარატის მიღებიდან 2 საათის შემდეგ.

*მოქმედების დასასრული*

აორტო-კორონარული შუნტირების დაგეგმვისას სისხლდენის რისკი იზრდება თუ ტიკაგრელორის მიღების შეწყვეტა ხდება პროცედურამდე 96 საათზე ადრე.

*მონაცემები ერთი პრეპარატიდან მეორეზე გადასვლაზე*

კლოპიდოგრელიდან ტიკაგრელორზე გადასვლა იწვევს თაი-ს აბსოლუტური მნიშვნელობის 26,4%-ით ზრდას, ხოლო ტიკაგრელორის თერაპიის კლოპიდოგრელით ჩანაცვლება იწვევს თაი-ს აბსოლუტური მნიშვნელობის 24,5%-ით დაქვეითებას. კლოპიდოგრელით თერაპიის ტიკაგრელორით ჩანაცვლება შესაძლებელია ანტითრომბული ეფექტის შეწყვეტის გარეშე.

*კლინიკური ეფექტურობა*

PLATO კვლევაში (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes –თრომბოციტების ინჰიბირება და გამოსავალი პაციენტებში) მონაწილეობდა 18 624 პაციენტი, რომლებსაც ბოლო 24 საათის განმავლობაში განუვითარდათ არასტაბილური სტენოკარდიის, ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ST სეგმენტის ელევაციით მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტის სიმპტომები და რომლებიც მკურნალობდნენ კონსერვატულად, ტრანსკუტანური კორონარული ჩარევით (ტკჩ) ან აორტოკორონარული შუნტირებით (აკშ). (იხ. პარაგრაფი “მიღების ჩვენება”). ამ კვლევაში აცეტილსალიცილის მუავათი ყოველდღიური თერაპიის ფონზე ტიკაგრელორი (90მგ დღეში ორჯერ) შეადარეს კლოპიდოგრელთან (75მგ დღეში) გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის, მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ინსულტის კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარების პრევენციის მხრივ, რაც ხორციელდებოდა გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის და მიოკარდიუმის ინფარქტზე გავლენის ხარჯზე. დატვირთვის დოზა შეადგენდა 300მგ კლოპიდოგრელს (600მგ დოზა აგრეთვე დაშვებული იყო ტკჩ-ს ჩატარებისას) ან 180მგ ტიკაგრელორს. ტიკაგრელორის ეფექტურობა ვლინდებოდა ადრე (30 დღეს აბსოლუტური რიკის(CAP) შემცირება 0,6%-ით და შედარებითი რისკის (COP) შემცირება 12%-ით), თერაპიის მუდმივი ეფექტის შენარჩუნებით 12 თვის განმავლობაში, რაც ერთი წლის განმავლობაში იწვევდა აბსოლუტური რისკის(CAP) 1,9%-ით და შედარებითი რისკის (COP) 16%-ით შემცირებას.

პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდა არასტაბილური სტენოკარდია, მიოკარდიუმის ინფარქტი ST სეგმენტის ელევაციით და მის გარეშე ბრილინტა® კომბინირებული საბოლოო წერტილის (გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის, ინფარქტის და ინსულტის ერთობლიობა) შედარებით რისკს აქვეითებს 16%-ით (რისკების შეფარდება (რშ) 0.84%; 95% სანდოობის ინტერვალი (სი) 0,77-0,92; p = 0,0003), გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილობას 21%-ით (რშ 0,79; 95% სი 0,69-0,91).





p=0,0013), მიოკარდიუმის ინფარქტს 16%-ით (რშ 0,84; 95% სი 0,75-0,95; p=0,0045). პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> ეფექტურობა ნახევნობია პაციენტების სხვადასხვა ქვეჯგუფში, ისეთი ფაქტორებისგან დამოუკიდებლად, როგორცაა სხეულის წონა, სქესი, ანამნეზში შაქრიანი დიაბეტის არსებობა, ტრანზიტორული იშემიური შეტევა ან არაჰემორაგიული ინსულტი, რევასკულარიზაცია, თანმხლები თერაპია (ჰეპარინის, IIბ/IIIა გლიკოპროტეინული რეცეპტორების ინჰიბიტორების ჩათვლით) (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები), საბოლოო დიაგნოზი (მიოკარდიუმის ინფარქტი ST სეგმენტის ელევაციით და მის გარეშე და არასტაბილური სტენოკარდია) და რანდომიზაციისას დაგეგმილი მკურნალობა (ინვაზიური ან კონსერვატიული). დამატებითი ანალიზის საფუძველზე ივარაუდეს აცეტილსალიცილის დოზასთან შესაძლო კავშირი, რაც იმაში გამოიხატებოდა, რომ პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> აცეტილსალიცილის მქავას მომატებულ დოზებთან კომბინაციაში მიღებისას აღინიშნებოდა დაქვეითებული ეფექტურობა. აცეტილსალიცილის რეკომენდებული დოზა პრეპარატ ბრილინტასთან<sup>®</sup> ერთად მუდმივი გამოყენებისთვის შეადგენს 75-150 მგ-ს (იხ. პარაგრაფი გამოყენების მეთოდი და დოზირება” და “განსაკუთრებული მითითებები”). ბრილინტამ გამოავლინა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი COP კომბინირებული კრიტერიუმისთვის: გულ-სისხლძარღვთა მიხეზით გამოწვეული სიკვდილი, მიოკარდიუმის ინფარქტი და ინსულტი მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებშიც დაგეგმილია ინვაზიური ჩარევა. (COP 16%, CAP 1,7%, p=0,0025). მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც დანიშნული ქონდათ კონსერვატიული თერაპია, ძეხნით ანალიზში ბრილინტამ<sup>®</sup> აგრეთვე გამოავლინა COP პირველადი საბოლოო წერტილის მხრივ (COP 15%, CAP 2,3%, ნომინალური p=0,0444). პაციენტებში სტენტირების შემდეგ ტიკაგრელორის გამოყენებისას აღინიშნა სტენტირების თრომბოზის სიხშირის შემცირება (COP 32%, CAP 0,6%, ნომინალური p=0,0123). ბრილინტამ<sup>®</sup> გამოიწვია სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი COP 16%-ით (CAP 2,1%) ისეთი კომბინირებული კრიტერიუმის მხრივ, როგორცაა ყველა მიხეზით გამოწვეული სიკვდილობა, მიოკარდიუმის ინფარქტი და ინსულტი. ყველა მიხეზით გამოწვეული სიკვდილობის COP პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> მიღებისას შეადგენდა 22%-ს, ნომინალური მნიშვნელობებისას- p=0,0003 და CAP - 1,4%.

*ეფექტურობის და უსაფრთხოების გაერთიანებული კომბინირებული კრიტერიუმი გაერთიანებული ეფექტურობის და უსაფრთხოების კომბინირებული კრიტერიუმი (გულ-სისხლძარღვთა მიხეზით გამოწვეული სიკვდილობა, მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი ან მასშტაბური სისხლდენა PLATO კვლევის მიხედვით) ადასტურებს, რომ მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ 12 თვის*





განმავლობაში ტიკაგრელორის ეფექტი არ ნეიტრალიზდება მასშტაბური სისხლდენების შემთხვევებით (COP 8%, CAP 1,4%, OP 0,92; p=0,0257).

ფარმაკოკინეტიკა ტიკაგრელორი ავლენს ხაზოვან ფარმაკოკინეტიკას და ტიკაგრელორის და მისი აქტიური მეტაბოლიტის (AR-C124910XX) ექსპოზიცია დაახლოებით დოზის პროპორციულია 1260მგ-მდე.

#### აბსორბცია

ტიკაგრელორი სწრაფად აბსორბირდება, საშუალო  $t_{max}$  შეადგენს დაახლოებით 1,5 საათს. ტიკაგრელორიდან სისხლში მოცირკულირე ძირითადი მეტაბოლიტის AR-C124910XX-ის ფორმირება (აგრეთვე აქტიურია) სწრაფად ხდება, საშუალო  $t_{max}$  შეადგენს დაახლოებით 2,5 საათს. 90მგ ტიკაგრელორის უზმოდ მიღების შემდეგ  $C_{max}$  შეადგენს 529 ნგ/მლ-ს, AUC - 3451 ნგ\*სთ/მლ-ს. ტიკაგრელორის საშუალო აბსოლუტური ბიოშედწევადობა შეადგენს 36%-ს. ცხიმიანი საკვების მიღება გავლენას არ ახდენს ტიკაგრელორის  $C_{max}$ -ზე ან აქტიური მეტაბოლიტის AUC-ზე, მაგრამ იწვევს ტიკაგრელორის AUC-ს 21%-ით მომატებას და აქტიური მეტაბოლიტის  $C_{max}$ -ის 22%-ით დაქვეითებას. ამ მცირე ცვლილებებს მინიმალური კლინიკური მნიშვნელობა აქვს, ამიტომ ტიკაგრელორი შეიძლება დაინიშნოს საკვების მიღებისგან დამოუკიდებლად.

#### განაწილება

ტიკაგრელორის განაწილების მოცულობა წონასწორულ მდგომარეობაში შეადგებს 87,5 ლ-ს. ტიკაგრელორი და აქტიური მეტაბოლიტი აქტიურად უკავშირდება პლაზმის ცილებს (> 99%).

#### მეტაბოლიზმი

CYP3A4 წარმოადგენს ძირითად იზოფერმენტს, რომელიც პასუხისმგებელია ტიკაგრელორის მეტაბოლიზმზე და აქტიური მეტაბოლიტის ფორმირებაზე. მათი ურთიერთქმედება CYP3A-ის სხვა სუბსტრატებთან ვარირებს აქტივაციიდან ინჰიბირებამდე. ტიკაგრელორი და აქტიური მეტაბოლიტი წარმოადგენს P-გლიკოპროტეინის სუსტ ინჰიბიტორს. ტიკაგრელორის ძირითადი მეტაბოლიტი AR-C124910XX, რომელიც აგრეთვე აქტიურია, რაც დასტურდება *in vitro* თრომბოციტების ადგ P2Y12 რეცეპტორებთან კავშირის შეფასებით. აქტიური მეტაბოლიტის სისტემური ექსპოზიცია შეადგენს ტიკაგრელორის ექსპოზიციის დაახლოებით 30-40%-ს.

#### ექსკრეცია

ტიკაგრელორის გამოყოფის ძირითადი გზა - ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმი. იზოტოპით დანიშნული ტიკაგრელორის შეყვანისას რადიოაქტიური ელემენტის საშუალოდ 57,8% გამოიყოფა ფეკალური მასებით, 26,5%-შარდით. შარდით ტიკაგრელორის და აქტიური მეტაბოლიტის გამოყოფა შეადგენს დოზის 1%-ზე ნაკლებს. ძირითადად აქტიური მეტაბოლიტი გამოიყოფა ნაღვლით. ტიკაგრელორის და აქტიური მეტაბოლიტის საშუალო ნახევარგამოყოფის პერიოდი შეადგენდა 7 და 8,5 საათს.





*ავადმყოფთა განსაკუთრებული პოპულაციები*

*ხანდაზმული პაციენტები*

ხანდაზმულ პაციენტებში (75 წლის და უფროსი ასაკის) აღნიშნულია ტიკაგრელორის და აქტიური მეტაბოლიტის უფრო მაღალი ექსპოზიცია (Cmax და AUC დაახლოებით 25%-ით მეტი) ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით. ეს განსხვავება კლინიკურად მნიშვნელოვნად არ ითვლება (იხ. პარაგრაფი “გამოყენების მეთოდი და დოზირება”).

*ბავშვები*

არ არსებობს ბავშვებში ტიკაგრელორის გამოყენების გამოცდილება.

*სქესი*

ქალებში აღნიშნულია ტიკაგრელორის და აქტიური მეტაბოლიტის უფრო მაღალი ექსპოზიცია მამაკაცებთან შედარებით. ეს განსხვავება არ ითვლება კლინიკურად მნიშვნელოვნად.

*ეთნიკური ჯგუფები*

აზიური რასის პაციენტებში პრეპარატის საშუალო ბიოშედწევადობა 39%-ით უფრო მაღალია, ვიდრე ევროპეიდული რასის წარმომადგენლებში. პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> ბიოშედწევადობა ნეგროიდული რასის პაციენტებში 18%-ით უფრო დაბალია, ევროპული რასის ავადმყოფებთან შედარებით.

*თირკმლის უკმარისობა*

ტიკაგრელორის და აქტიური მეტაბოლიტის ექსპოზიცია თირკმლის მძიმე უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში დაახლოებით 20%-ით უფრო დაბალია (კრეატინინის კლირენსი <30მლ/წთ) თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პირებთან შედარებით (იხ. პარაგრაფი “გამოყენების მეთოდი და დოზირება”).

*ღვიძლის უკმარისობა*

ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტებში ტიკაგრელორის Cmax და AUC 12 და 23%-ით უფრო მაღალი იყო ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით. ღვიძლის საშუალო და მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ტიკაგრელორის კვლევა არ ჩატარებულა, ამიტომ ამ პირებში მისი გამოყენება უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფი “გამოყენების მეთოდი და დოზირება” და “უკუნევენება”).

მიღების ჩვენება ბრილინტას<sup>®</sup> აცეტილსალიცილის მუავასთან ერთად ნაჩვენებია ათერთორმბოზული მოვლენების პროფილაქტიკისთვის მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში (არასტაბილური სტენოკარდია, მიოკარდიუმის ინფარქტი ST სეგმენტის ელევაციით [STEMI], ან მის გარეშე) იმ პაციენტების ჩათვლით, რომლებსაც უტარდებათ მედიკამენტური თერაპია და იმ პირებში, რომლებსაც უტარდებათ ტრანსკატანური კორონარული ჩარევა (ტკჩ) ან აორტოკორონარული შუნტირება (აკშ).





## უკუჩვენება

- მომატებული მგრძობელობა ტიკაგრელორის ან პრეპარატის ნებისმიერი კომპონენტის მიმართ
- აქტიური პათოლოგიური სისხლდენა
- ანამნეზში ქალასშიდა სისხლჩაქცევა
- ღვიძლის ზომიერი ან მძიმე უკმარისობა
- ტიკაგრელორის გამოყენება CYP3A4-ის ძლიერ ინჰიბიტორებთან ერთად (მაგალითად კეტოკონაზოლი, კლარიტრომიცინი, ნეფაზოდონი, რიტონავირი და ატაზანავირი)
- ბავშვთა ასაკი 18 წლამდე (რადგან არ არსებობს მონაცემები პაციენტების მოცემულ ჯგუფში გამოყენების ეფექტურობის და უსაფრთხოების შესახებ)

## სიფრთხილით

პაციენტების მიდრეკილება სისხლდენის განვითარებისადმი (მაგ. ცოტა ხნის წინ მიღებული ტრავმა, ოპერაცია, სისხლის შედედების დარღვევა, აქტიური ან ცოტა ხნის წინ გადატანილი სისხლდენა კუჭ-ნაწლავიდან) (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითებები”). პაციენტები, რომლებსაც უტარდებათ თანმხლები თერაპია პრეპარატებით, რომლებიც ზრდის სისხლდენის რისკს (მაგ. ანთებისსაწინააღმდეგო არასტეროიდული პრეპარატები, პერორალური ანტიკოაგულანტები და/ან ფიბრინოლიზური საშუალებები) 24 საათის განმავლობაში პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> მიღებამდე.

პაციენტები ბრადიკარდიის მომატებული რისკით (მაგ. სინუსური კვანძის სისუსტის სინდრომით დაავადებული პირები კარდიოსტიმულატორის გარეშე, ბრადიკარდიასთან დაკავშირებული 2 ან 3 ხარისხის ატრიოვენტრიკულური ბლოკადით) ამ ჯგუფში პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენების არასაკმარისი კლინიკური გამოცდილების გამო (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითებები”). ბრადიკარდიის გამომწვევ პრეპარატებთან ერთად მიღებისას.

ტიკაგრელორი სიფრთხილით უნდა გამოიყენონ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ბრონქული ასთმა და ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფქოდ). თუ პაციენტი აღნიშნავს ქოშინის ახალ ეპიზოდს, ქოშინის გახანგრძლივებას ან გაუარესებას, აუცილებელია გამოკვლევის ჩატარება და აუტანლობის შემთხვევაში ტიკაგრელორით მკურნალობა უნდა შეწყდეს.

პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> მიღების ფონზე კრეატინინის დონემ შეიძლება მოიმატოს (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება”, “განსაკუთრებული მითითებები”), რის გამოც აუცილებელია თირკმლის ფუნქციის შეფასება რუტინული კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად, განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს 75 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებს, იმ პირებს, რომლებსაც აღენიშნებათ თირკმლის ზომიერი ან მძიმე უკმარისობა, პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებათ ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებით მკურნალობა.





აუცილებელია სიფრთხილის დაცვა პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში აღენიშნებათ ჰიპერურიკემია ან პოდაგრული ართრიტი. პრევენციული ზომების სახით უნდა მოერიდონ ტიკაგრელორის გამოყენებას ჰიპერურიკემიული ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტებში.

რეკომენდებული არ არის ტიკაგრელორის და აცეტილსალიცილის მუავას მაღალი შემანარჩუნებელი დოზის ერთად გამოყენება (300მგ-ზე მეტი). დიგოქსინის და პრეპარატ ბრილინტას® ერთად გამოყენებისას რეკომენდებულია ინტენსიური კლინიკური და ლაბორატორიული მონიტორინგი (გულისცემის სისწორის, კლინიკური ჩვენებისას-ეკგ და სისხლში დიგოქსინის კონცენტრაციის განსაზღვრა).

არ არსებობს მონაცემები ტიკაგრელორის და P გლიკოპროტეინის ძლიერი ინჰიბიტორების ერთად გამოყენების შესახებ (მაგ. ვერაპამილი, ქინიდინი და ციკლოსპირინი) რის გამოც მათი ერთად მიღება უნდა მოხდეს სიფრთხილით (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები”).

#### ორსულობა და ლაქტაციის პერიოდი

ორსულ ქალებში პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენების მონაცემები არ არსებობს ან შეზღუდულია.

ცხოველების კვლევებში ტიკაგრელორმა გამოიწვია დედის წონის მატების უმნიშვნელო შემცირება, ახალშობილის სიცოცხლისუნარიანობის და სხეულის წონის შემცირება, ზრდის შენელება. ორსულობის დროს ბრილინტას® გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ცხოველებში ხელმისაწვდომმა ფარმაკოდინამიურმა, ტოქსიკოლოგიურმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ ტიკაგრელორი და მისი აქტიური მეტაბოლიტები გამოიყოფა რძით. არ შეიძლება ახალშობილის/ჩვილისთვის რისკის გამორიცხვა. ძუძუთი კვების პერიოდში პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

#### გამოყენების მეთოდი და დოზირება

შიგნით მიღებისთვის. პრეპარატ ბრილინტას® მიღება შეიძლება საკვებისგან დამოუკიდებლად. პრეპარატ ბრილინტას® მიღება უნდა დაიწყოს ერთჯერადი დატვირთვის დოზით-180მგ-ით (ორი 90მგ ტაბლეტი), შემდეგ უნდა გაგრძელდეს 90მგ-ს მიღება ორჯერ დღეში. პაციენტებმა, რომლებიც იღებენ პრეპარატ ბრილინტას®, ყოველდღე უნდა მიიღონ აცეტილსალიცილის მუავა (75-150მგ მუდმივი მიღებისას) (იხ. პარაგრაფი “ფარმაკოლოგიური თვისებები”), თუ არ არსებობს სპეციფიური უკუჩვენება. უნდა მოერიდონ თერაპიაში შესვენებებს. პაციენტმა, რომელიც გამოტოვებს პრეპარატ ბრილინტას® მიღებას, შემდეგ უნდა მიიღოს მხოლოდ ერთი 90მგ ტაბლეტი (შემდგომი დოზა). აუცილებლობისას პაციენტები, რომლებიც იღებენ კლოპიდოგრელს, შეიძლება გადავიდნენ პრეპარატ ბრილინტას® მიღებაზე (იხ. პარაგრაფი “ფარმაკოლოგიური თვისებები”).





პრეპარატ ბრილინტათი მკურნალობის ჩატარება რეკომენდებულია 12 თვის განმავლობაში გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც არსებობს ნაადრევი მოხსნის კლინიკური აუცილებლობა (იხ. პარაგრაფი “ფარმაკოლოგიური თვისებები”).

პრეპარატის 12 თვეზე ხანგრძლივად გამოყენების მონაცემები შეზღუდულია.

მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში ნებისმიერი ანტიანგრეგანტული თერაპიის ადრე მოხსნამ პრეპარტ ბრილინტას® ჩათვლით შეიძლება გაზარდოს გულ-სისხლძარღვთა მიხეხით გამოწვეული სიკვდილობის ან მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკი ძირითადი დაავადების შედეგად (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითებები”). აუცილებლად უნდა მოერიდონ პრეპარატის მიღების ვადაზე ადრე შეწყვეტას.

*ხანდაზმული პაციენტები*

დოზის კორექცია საჭირო არ არის (იხ. პარაგრაფი “ფარმაკოლოგიური თვისებები”).

*თირკმლის უკმარისობით დაავადებული პაციენტები*

თირკმლის უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში პრეპარატის დოზის კორექცია საჭირო არ არის (იხ. პარაგრაფი “ფარმაკოლოგიური თვისებები”). ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში არ არსებობს პრეპარატ ბრილინტას® მიღების გამოცდილება, ამიტომ ამ პირებში მისი გამოყენება ნაჩვენები არ არის.

*ღვიძლის უკმარისობით დაავადებული პაციენტები*

ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში პრეპარატის დოზის კორექცია საჭირო არ არის. ღვიძლის ზომიერი ან მძიმე უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში პრეპარატ ბრილინტას® კვლევები არ ჩატარებულა, ამიტომ მისი გამოყენება ამ პირებში უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფი “ფარმაკოლოგიური თვისებები” და “უკუნაჩვენებია”).

*ბავშვები*

მოზრდილების ჩვენების მიხედვით 18 წელზე უმცროსი ასაკის ბავშვებში გამოყენებისას პრეპარატ ბრილინტას® უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

**გვერდითი მოქმედება**

PLATO კვლევის მონაცემებით პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტიკაგრელორს ყველაზე ხშირი არასასურველი მოვლენები იყო ქოშინი, სისხლჩაქცევები და ცხვირიდან სისხლდენა.

არასასურველი რეაქციები კლასიფიცირებულია განვითარების სიხშირის და ორგანოთა სისტემის კლასის მიხედვით. არასასურველი რეაქციების განვითარების სიხშირე ისაზღვრება შემდეგი ძირითადი პირობითი მნიშვნელობებით: ძალიან ხშირი ( $\geq 1/10$ ), ხშირი ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ნაკლებად ხშირი ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), იშვიათი ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).





არასასურველი წამლისმიერი რეაქციები განვითარების სიხშირის და ორგანოთა სისტემის კლასის მიხედვით

ორგანოთა სისტემა	ხშირი	ნაკლებად ხშირი	იშვიათი
მეტაბოლიზმი და კვება			ჰიპერურიკემია <sup>ა</sup>
ნერვული სისტემა		ქალასშიდა სისხლჩაქცევა <sup>ბ</sup> , თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა	პარესთეზია, ცნობიერების დაბინდვა
მხედველობის ორგანოები		სისხლჩაქცევები (ინტრაოკულარული, კონიუნქტივალური, რეტინალური)	
სმენის ორგანოები			სისხლჩაქცევა ყურში, ვერტიგო
სასუნთქი სისტემა	ქოშინი <sup>ბ</sup> ცხვირიდან სისხლდენა	სისხლიანი ხველა	
საჭმლის მომნელებელი სისტემა	კუჭ-ნაწლავიდან სისხლდენა <sup>ა</sup> ,	სისხლიანი ღებინება, სისხლდენა კნტ წყლულიდან <sup>ბ</sup> პემოროიდალური სისხლდენა, გასტრიტი, სისხლდენა პირის ღრუში (ღრძილებიდან სისხლდენის ჩათვლით), ღებინება, დიარეა, აბდომინური ტკივილი, გულისრევა, დისპეფსია	რეტროპერიტონეალური სისხლდენა, შეკრულობა
კანი და კანქვეშა ქსოვილები	კანქვეშა კანის	ან გამონაყარი, ქავილი	





	ჰემორაგიები, სისხლჩაქცევები ს		
საყრდენ- მამოძრავებელი სისტემა			ჰემართროზი
შარდის გამომყოფი სისტემა		სისხლდენა შარდის გამომყოფი გზებიდან <sup>ლ</sup>	
რეპროდუქციული სისტემა		ვაგინალური სისხლდენა (მეტრორაგიის ჩათვლით)	
ლაბორატორიული მაჩვენებლების გადახრა			სისხლში კრეატინინის კონცენტრაციის მომატება
სხვა	სისხლდენა პროცედურის ჩატარების ადგილას <sup>ო</sup>	სისხლდენა პროცედურის შემდეგ	სისხლდენა ჭრილობიდან, ტრავმული სისხლდენა

<sup>ა</sup> ჰიპერურიკემია, სისხლში შარდის მჟავას კონცენტრაციის მომატება; იხილეთ ქვემოთ პარაგრაფი “ლაბორატორიული მაჩვენებლების გადახრა”.

<sup>ბ</sup> ტვინში სისხლჩაქცევა, ქალასშიდა სისხლჩაქცევა, ჰემორაგიული ინსულტი.

<sup>გ</sup> ქოშინი, ქოშინი დატვირთვისას, ქოშინი მოსვენებულ მდგომარეობაში, დამის ქოშინი

<sup>დ</sup> კუჭ-ნაწლავიდან სისხლდენა, რექტალური სისხლდენა, ნაწლავიდან სისხლდენა, მელენა, დადებითი ანალიზი ფარულ სისხლზე.

<sup>ე</sup> სისხლდენა კნტ წყლულიდან, სისხლდენა კუჭის წყლულიდან, სისხლდენა თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულიდან, სისხლდენა პეპტიური წყლულიდან.

<sup>ვ</sup> კანქვეშა ჰემატომა, კანის და კანქვეშა ჰემორაგიები, პეტეჩიები

<sup>ზ</sup> სისხლჩაქცევა, ჰემატომა, ეკჰიმოზი, სისხლჩაქცევების მომატებული ტენდენცია, ტრავმული ჰემატომა

<sup>ლ</sup> ჰემატურია, სისხლდენა შარდის გამომყოფი გზებიდან

<sup>ო</sup> სისხლდენა სისხლძარღვის პუნქციის ადგილიდან, ჰემატომა სისხლძარღვის პუნქციის ადგილას, სისხლდენა ინექციის ადგილიდან, სისხლდენა პუნქციის ადგილიდან, სისხლდენა კათეტერიზაციის ადგილიდან.

<sup>პ</sup> ზოგიერთი არასასურველი რეაქციის აღწერა  
სისხლდენა

PLATO კვლევაში გამოიყენებოდა სისხლდენის შემდეგი განსაზღვრებები:





- დიდი ლეტალური/სიცოცხლისთვის საშიში სისხლდენა: ლეტალური ან ქალასშიდა სისხლჩაქცევა ან სისხლჩაქცევა პერიკარდიუმის ღრუში გულის ტამპონადით; ან ჰიპოვოლემიური შოკი ან სისხლდენით გამოწვეული მძიმე ჰიპოტონია, რომელიც საჭიროებს ვაზოკონსტრიქტორების გამოყენებას ან ოპერაციულ ჩარევას, კლინიკურად ცხადი სისხლდენა, რომელსაც ახლავს ჰემოგლობინის დონის სიცოცხლისთვის საშიში დაქვეითება 50გ/ლ-ზე ნაკლებად, მდგომარეობა, რაც საჭიროებს მთელი სისხლის ან ერთროციტების 4 ან მეტი ერთეულის ტრანსფუზიას.
- სხვა დიდი სისხლდენა: ავადმყოფის მნიშვნელოვანი ქმედითუნარობის გამომწვევი (მაგ. თვალშიდა სისხლჩაქცევა მხედველობის შეუქცევადი დაკარგვით), ან კლინიკურად აშკარა სისხლდენა, რომელსაც ახლავს ჰემოგლობინის დაქვეითება 30-50გ/ლ-მდე ან სისხლდენა, რომელიც საჭიროებს სრული სისხლის ან ერთროციტების 2-3 ერთეულის გადასხმას.
- მცირე სისხლდენა: საჭიროებს სამედიცინო ჩარევას გაჩერებისთვის ან სისხლდენის მკურნალობას (მაგ. ცხვირიდან სისხლდენა, რაც საჭიროებს პოსპიტალიზაციას ცხვირის ტამპონადისთვის).

PLATO კრიტერიუმებით ბრილინტა® და კლოპიდოგრელი არ განსხვავდებოდა დიდი სისხლდენების სიხშირით (წელიწადში 11,6 და 11,2%), ლეტალური/სიცოცხლისთვის საშიში სისხლდენით (წელიწადში 5,8% ორივე ჯგუფში). თუმცა PLATO კრიტერიუმებით დიდი და მცირე სისხლდენების ერთობლიობის სიხშირე კლოპიდოგრელთან შედარებით (14,6%, p=0,0084) უფრო მაღალი იყო ტიკაგრელორის ჯგუფში (16,1%). PLATO კრიტერიუმებით ასაკი, სქესი, სხეულის წონა, რასა, გეოგრაფიული რეგიონი, თანმხლები დაავადებები, თანმხლები თერაპია, ანამნეზი ინსულტის და ტრანზიტორული იშემიური შეტევის ჩათვლით, გავლენას არ ახდენდა საერთო ჯამში აღნიშნულ და პროცედურასთან დაკავშირებული დიდი სისხლდენების სიხშირეზე. გამოვლენილი არ იყო სისხლდენის მომატებული რისკის მქონე ჯგუფები.

აკშ-სთან დაკავშირებული სისხლდენა: PLATO კვლევაში აკშ ჩატარებული 1584 პაციენტიდან 42%-ს (კოპორტის 12%) უვითარდებოდა დიდი ლეტალური/სიცოცხლისთვის საშიში სისხლდენა, ორივე ჯგუფში მკურნალობა მნიშვნელოვნად განსხვავებული არ იყო. აკშ-სთან დაკავშირებული ლეტალური სისხლდენა აღინიშნა ყოველი ჯგუფიდან 6 პაციენტში.

სისხლდენა, რომელიც დაკავშირებული არ არის აკშ-სთან და პროცედურებთან: PLATO კრიტერიუმებით ბრილინტა® და კლოპიდოგრელი არ განსხვავდებოდა დიდი ლეტალური/სიცოცხლისთვის საშიში სისხლდენების სიხშირით, რომელიც დაკავშირებული არ იყო აკშ-სთან, მაგრამ PLATO კვლევის მიხედვით, პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენებისას უფრო ხშირად ვითარდებოდა დიდი სისხლდენა





(წელიწადში 4,5% 3,8%-თან შედარებით  $p=0,0264$ ). თუ არ გავითვალისწინებთ აკმ-სთან დაკავშირებული სისხლდენების შემთხვევებს, ტიკაგრელორის ჯგუფში აღინიშნა მეტი სისხლდენა (3,1% წელიწადში), ვიდრე კლოპიდოგრელის ჯგუფში (2,3% წელიწადში;  $p=0,0058$ ). მკურნალობის შეწყვეტა სისხლდენის გამო, რომელიც დაკავშირებული არ იყო პროცედურასთან, უფრო ხშირი იყო ტიკაგრელორის ფონზე (2,9%) კლოპიდოგრელთან შედარებით (1,2%,  $p<0,001$ ).

*ქალასშიდა სისხლჩაქცევა:* ტიკაგრელორის ჯგუფში ვითარდებოდა უფრო მეტი ქალასშიდა სისხლდენა, რომელიც დაკავშირებული არ იყო პროცედურებთან ( $n=27$  სისხლდენა 26 პაციენტში 0,3%), ვიდრე კლოპიდოგრელის ჯგუფში ( $n=14$  სისხლდენა 0,2%), რომელთაგან ტიკაგრელორის შემთხვევაში II და კლოპიდოგრელის შემთხვევაში I სისხლდენა იყო ფატალური. თუმცა არ აღინიშნა მნიშვნელოვანი განსხვავება ფატალური სისხლდენების საერთო რიცხვებს შორის.

### ქოშინი

არასასურველი მოვლენები ქოშინის სახით (ქოშინი, ქოშინი მოსვენების მდგომარეობაში, ქოშინი ფიზიკური დატვირთვის ფონზე, პაროქსიზმული დამის ქოშინი და დამის ქოშინი) კომბინაციაში ვითარდებოდა იმ პაციენტების 13,8%-ში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> და იმ პირების 7,8%-ში, რომლებიც იღებენ კლოპიდოგრელს. მკვლევარებმა ჩათვალეს, რომ ტიკაგრელორის ჯგუფის პაციენტების 2,2%-ში ქოშინი დაკავშირებული იყო თერაპიასთან. ქოშინის უმრავლესი შემთხვევები იყო სუსტი ან ზომიერი ინტენსივობის და წარმოადგენდა ერთჯერად ეპიზოდს თერაპიის დაწყებისთანავე. ქოშინის ყველა შემთხვევის დაახლოებით 30% ქრებოდა 7 დღის განმავლობაში. უფრო ხშირად ქოშინი ვითარდებოდა ხანდაზმულ ავადმყოფებში, გულის შეგუბებითი უკმარისობით, ფქოდ-თი ან ბრონქული ასთმით დაავადებულ პაციენტებში კვლევის დასაწყისში. პაციენტების 0,9% ქოშინის გამო წყვეტდა პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> მიღებას. ქოშინი დაკავშირებული არ იყო გულის ან ფილტვის ახალი დაავადების განვითარებასთან ან არსებული პათოლოგიის გაუარესებასთან (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითებები”).

პრეპარტი ბრილინტა<sup>®</sup> გავლენას არ ახდენს გარეგანი სუნთქვის ფუნქციის მაჩვენებლებზე.

### ლაბორატორიული მნიშვნელობების გადახრა

შრატის კრეატინინის კონცენტრაცია 30%-ზე და 50%-ზე მეტად იმატებდა იმ პაციენტების 25,5 და 8,3%-ში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup>. კრეატინინის კონცენტრაციის 50%-ზე მეტად მომატება უფრო ხშირად აღინიშნებოდა 75 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებში, თირკმლის მძიმე უკმარისობით დაავადებულ პირებში კვლევაში ჩართვისას და იმ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებით მკურნალობა. თირკმლისმიერი არასასურველი მოვლენების საერთო რიცხვი





შეადგენდა 4,9%-ს ტიკაგრელორის ჯგუფში, თუმცა მკვლევარები მათ განვითარებას პრეპარატების მიღებასთან აკავშირებდნენ შემთხვევათა 0.6%-ში. შრატში შარდის მუცას კონცენტრაცია ნორმის ზედა ზღვარზე 22%-ით მეტად იზრდებოდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ ბრილინტას®. პიპერურიკემიასთან დაკავშირებული არასასურველი მოვლენები აღინიშნებოდა - 0,5%-ში ტიკაგრელორის ჯგუფში, მათგან მკვლევარები ტიკაგრელორის მიღებასთან აკავშირებდნენ შემთხვევათა 0.05%-ს. პოდაგრული ართრიტი აღინიშნებოდა ტიკაგრელორის ჯგუფის პაციენტების 0,2%-ში, მკვლევარების აზრით, ამ შემთხვევათაგან არც ერთი არ იყო დაკავშირებული პრეპარატის მიღებასთან.

**პოსტმარკეტინგული გამოყენება**

ქვემოთ წარმოდგენილია არასასურველი რეაქციები, რომლებიც აღინიშნა პრეპარატ ბრილინტას® პოსტმარკეტინგული გამოყენების პერიოდში. რადგან შეტყობინებები მიღებულია სპონტანურად დაუდგენელი მასშტაბის პოპულაციისგან, შეუძლებელია განვითარების სიხშირის ყოველთვის სარწმუნოდ შეფასება.

*დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ:* მომატებული მგრძობელობის რეაქციები ანგიონევროზული შეშუპების ჩათვლით (იხ. პარაგრაფი “უკუჩვენება”).

**დოზის გადაჭარბება**

ტიკაგრელორი კარგად აიტანება პრეპარატის ერთჯერადი-900მგ დოზისას. დოზის გაზრდის ერთადერთ კვლევაში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტზე არასასურველი ზემოქმედება იყო დოზადამოკიდებული. სხვა კლინიკურად არასასურველი მოვლენები, რომლებიც შეიძლება დოზის გადაჭარბებისას განვითარებულიყო, იყო ქოშინი და პარკუჭოვანი პაუზები. დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში რეკომენდებულია ამ არასასურველ მოვლენებზე დაკვირვება და ეკგ მონიტორინგი. ბრილინტას® არ გამოიყოფა ჰემოდიალიზით (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითებები”), ანტიდოტი უცნობია. დოზის გადაჭარბებისას უნდა ჩატარდეს სიმპტომური თერაპია ლოკალური სტანდარტების შესაბამისად. პრეპარატ ბრილინტას®, დოზის გადაჭარბებისას თრომბოციტების ინჰიბირების გამო სისხლდენის ხანგრძლივობის გაზრდა ითვლება მოხალოდნელ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებად, ამიტომ სისხლდენის განვითარებისას აუცილებელია შესაბამისი დამხმარე ღონისძიებების ჩატარება.

ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

**სხვა სამკურნალო საშუალებების გავლენა პრეპარატ ბრილინტასზე®**

*სამკურნალო წამლო პრეპარატები, რომლებიც მეტაბოლიზდება იზოფერმენტ*

*CYP3A4-ით*

*CYP3A4 ინჰიბიტორები*





• CYP3A4 ძლიერი ინჰიბიტორები: ტიკაგრელორის კეტოკონაზოლთან ერთად გამოყენება ზრდის მის Cmax და AUC-ს 2,4 და 7,3 ჯერ. აქტიური მეტაბოლიტის Cmax და AUC ქვეითდება 89% და 56%-ით. CYP3A4-ის სხვა ძლიერ ინჰიბიტორებს (კლარიტრომიცინი, ნეფაზოდონი, რიტონავირი და ატაზანავირი) ექნებათ იგივე ეფექტები, ამიტომ პრეპარატ ბრილინტასთან® ერთად მათი გამოყენება უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფი “უკუნაჩვენება”, “განსაკუთრებული მითითებები”).

• CYP3A4 ზომიერი ინჰიბიტორები: ტიკაგრელორის დილთიაზემთან ერთად გამოყენება ზრდის მის Cmax –ს 69%-ით და AUC-ს 2,7-ჯერ და აქვეითებს აქტიური მეტაბოლიტის Cmax –ს 38%-ით, ხოლო AUC არ იცვლება. ტიკაგრელორი არ მოქმედებს დილთიაზემის პლაზმურ კონცენტრაციაზე. CYP3A4-ის სხვა ზომიერი ინჰიბიტორები (მაგალითად ამპრენავირი, აპრეპიტანტი, ერითრომიცინი, ფლუკონაზოლი) შეიძლება დაინიშნოს ერთდროულად პრეპარატ ბრილინტასთან® ერთად.

**CYP3A4 ინდუქტორები**

ტიკაგრელორის რიფამპიცინთან ერთად გამოყენება აქვეითებს მის Cmax და AUC-ს 73 და 86%-ით. აქტიური მეტაბოლიტის Cmax არ იცვლება, ხოლო AUC ქვეითდება 46%-ით. CYP3A4-ის სხვა ინდუქტორები (მაგალითად დექსამეტაზონი, ფენიტონი, კარბამაზეპინი და ფენობარბიტალი) სავარაუდოდ დააქვეითებს პრეპარატ ბრილინტას® ექსპოზიციას. CYP3A4 –ის ძლიერი ინჰიბიტორები შეიძლება აქვეითებდეს პრეპარატ ბრილინტას® ექსპოზიციას და ეფექტურობას.

**სხვა**

ურთიერთქმედების ფარმაკოლოგიური კვლევის მონაცემებით, ტიკაგრელორის გამოყენება ჰეპარინთან, ენოქსიპარინთან, აცეტილსალიცილის მჟავასთან ან დესმორესინთან ერთად გავლენას არ ახდენს მისი და აქტიური მეტაბოლიტის ფარმაკოკინეტიკასა და თრომბოციტების ადფ-დამოკიდებულ აგრეგაციაზე. ჰემოსტაზზე მოქმედი პრეპარატების დანიშვნის კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში ისინი სიფრთხილით უნდა გამოიყენონ პრეპარატ ბრილინტასთან® კომბინაციაში (იხ. პარაგრაფი “სიფრთხილით”). არ არსებობს პრეპარატ ბრილინტას® P გლიკოპროტეინის ძლიერ ინჰიბიტორებთან (მაგ. ვერაპამილი, ქინიდინი და ციკლოსპორინი) ერთად გამოყენების მონაცემები, რომლებმაც შეიძლება გაზარდოს ტიკაგრელორის ექსპოზიცია. თუ შეუძლებელია მათი ერთად გამოყენების თავიდან აცილება, ეს უნდა მოხდეს სიფრთხილით (იხ. პარაგრაფი “სიფრთხილით”, “განსაკუთრებული მითითებები”).

პრეპარატ ბრილინტას® გავლენა სხვა სამკურნალო საშუალებებზე

იზოფერმენტ CYP3A4-ით მეტაბოლიზებული სამკურნალო საშუალებები





• სიმვასტატინი: ტიკაგრელორის და სიმვასტატინის ერთად გამოყენება ზრდის სიმვასტატინის Cmax და AUC-ს 81 და 56%-ით, ხოლო სიმვასტატინის მჟავას Cmax და AUC-ს ზრდის 64% და 52%-ით, ამასთან ზოგიერთ შემთხვევაში ეს მაჩვენებლები იზრდება 2-3 ჯერ. ტიკაგრელორთან ერთად დღეში სიმვასტატინის 40მგ-ზე მაღალი დოზის გამოყენება შეიძლება იწვევდეს სიმვასტატინის გვერდითი მოვლენების განვითარებას და აუცილებელია პოტენციური რისკის და სარგებლის შეფარდების შეფასება. სიმვასტატინის და ლოვასტატინის დღეში 40მგ-ზე მაღალ დოზასთან ერთად პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

ატორვასტატინი: ატორვასტატინის და ტიკაგრელორის თანმხლები გამოყენება ზრდის ატორვასტატინის მჟავას მეტაბოლიტების Cmax და AUC-ს 23 და 36%-ით. Cmax და AUC მნიშვნელობის მსგავსი ზრდა აღინიშნება ატორვასტატინის მჟავას ყველა მეტაბოლიტისთვის. ეს ცვლილებები კლინიკურად უმნიშვნელოდ არის მიჩნეული.

• არ შეიძლება გამოირიცხოს სტატინების მსგავსი ეფექტები, რომლებიც CYP3A4-ით მეტაბოლიზდება. PLATO კვლევაში პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ტიკაგრელორს იღებდნენ სხვადასხვა სტატინებს, საფრთხე არ არსებობდა პრეპარატების ამ ჯგუფის პაციენტების 93%-ში.

ტიკაგრელორი - CYP3A4 ზომიერი ინჰიბიტორი. პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენება CYP3A4-ის ვიწრო თერაპიული ინდექსის მქონე სუბსტრატთან ერთად (მაგ. ციზაპრიდი ან სპორინის ალკალოიდები) რეკომენდებული არ არის, რადგან ტიკაგრელორი შეიძლება ზრდიდეს ამ პრეპარატების ექსპოზიციას.

*იზოფერმენტ CYP2C9-ით მეტაბოლიზებული სამკურნალო პრეპარატები*

ტიკაგრელორის და ტოლბუტამიდის ერთად გამოყენება არ ცვლიდა არც ერთი პრეპარატის პლაზმურ კონცენტრაციას, რაც მიუთითებს, რომ ტიკაგრელორი არ წარმოადგენს იზოფერმენტ CYP2C9-ის ინჰიბიტორს და ნაკლებსავარაუდოა რომ იგი მოქმედებდეს ისეთი პრეპარატების CYP2C9 – განპირობებულ მეტაბოლიზმზე როგორცაა ვარფარინი და ტოლბუტამიდი.

*პერორალური კონტრაცეპტივები*

ტიკაგრელორის, ლევონორგესტრელის და ეთინილესტრადიოლის ერთად გამოყენება დაახლოებით 20%-ით ზრდის ეთინილესტრადიოლის ექსპოზიციას, მაგრამ გავლენას არ ახდენს ლევონორგესტრელის ფარმაკოკინეტიკაზე. ლევონორგესტრელის, ეთინილესტრადიოლის და პრეპარატ ბრილინტას® ერთად გამოყენებისას მოსალოდნელი არ არის კონტრაცეფციის ეფექტურობაზე კლინიკურად მნიშვნელოვანი მოქმედება.

*P გლიკოპროტეინის (P-gp) სუბსტრატი (დიგოქსინის და ციკლოსპორინის ჩათვლით)*

დიგოქსინის ტიკაგრელორთან ერთად გამოყენება ზრდის დიგოქსინის Cmax და AUC –ს 75% და 28%-ით. ტიკაგრელორთან ერთად გამოყენებისას დიგოქსინის





ყველაზე დაბალი საშუალო დონე იზრდება 30%-ში, ზოგიერთ ინდივიდუალურ შემთხვევებში კი, - ორჯერ. დიგოქსინის გამოყენებისას ტიკაგრელორის Cmax და AUC არ იცვლებოდა. ამიტომ პრეპარატ ბრილინტას® და დაბალი თერაპიული ინდექსის მგონე P-gp დამოკიდებული პრეპარატების ერთად გამოყენებისას, როგორცაა დიგოქსინი და ციკლოსპირინი, რეკომენდებულია შესაბამისი კლინიკური და/ან ლაბორატორიული მონიტორინგი

*სხვა თანმხლები თერაპია*

პრეპარატ ბრილინტას® იმ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებსაც შეუძლიათ ბრადიკარდიის გამოწვევა, უნდა დაიცვან სიფრთხილე. თუმცა

PLATO კვლევაში არ აღინიშნა კლინიკურად მნიშვნელოვანი არასასურველი მოვლენები ერთ ან მეტ პრეპარატთან ერთად გამოყენებისას, რომელსაც შეუძლია ბრადიკარდიის გამოწვევა (მაგ 96% ბეტა-ადრენობლოკერები, 33% კალციუმის ანტაგონისტები დილთიაზემის და ვერაპამილის ჩათვლით, 4%-დიგოქსინი).

PLATO კვლევაში ბრილინტას® უპირატესად ინიშნებოდა აცეტილსალიცილის მუავასთან, პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებთან, სტატინებთან, ბეტა-ადრენობლოკერებთან, ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებთან და ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებთან ერთად ხანგრძლივი გამოყენების ჩარჩოებში, აგრეთვე ჰეპარინთან, დაბალმოლეკულურ ჰეპარინთან, გლიკოპროტეინული IIb/IIIa რეცეპტორების ინტრავენურ ინჰიბიტორებთან ერთად ხანმოკლე თერაპიის ფარგლებში. ამ კვლევების შედეგებით გამოვლენილი არ იყო კლინიკურად მნიშვნელოვანი არასასურველი ურთიერთქმედება. პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენება ჰეპარინთან, ენოქსიპარინთან ან დესმოპრესინთან ერთად, გავლენას არა ახდენდა თრომბოპლასტინის ნაწილობრივ აქტივირებულ დროზე, შედეგების აქტივირებულ დროზე და Xa ფაქტორის გამოკვლევაზე, თუმცა პოტენციური ფარმაკოდინამიური ურთიერთქმედების შედეგად, საჭიროა სიფრთხილის დაცვა ჰემოსტაზზე მოქმედ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას. სეროტონინის უკუმიტაციების სელექტიური ინჰიბიტორების (მაგალითად პაროქსეტინი, სერტრაპინი და ციტალოპრამი) გამოყენების ფონზე, კანქვეშა სისხლჩაქცევების შემთხვევებთან დაკავშირებით, პრეპარატ ბრილინტასთან® ერთად მათი გამოყენებისას რეკომენდებულია სიფრთხილის დაცვა.

**განსაკუთრებული მითითებები**

*სისხლდენის განვითარების რისკი*

მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ ბრილინტასი® და აცეტილსალიცილის მუავათი მკურნალობა აღინიშნება აკშ-სთან დაუკავშირებელი დიდი სისხლდენების მომატებული რისკი და სისხლდენის რისკები, რომლებიც საჭიროებს სამედიცინო მეთვალყურეობას, როგორცაა დიდი+მცირე სისხლდენები PLATO განსაზღვრებით, მაგრამ არ იზრდება ლეტალური/სიცოცხლისთვის საშიში სისხლდენების რისკი (იხ.





პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება”). სისხლდენის მომატებული რისკის მქონე პაციენტებში პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> დანიშვნისას უნდა შეფასდეს ათერთორმობოზული მოვლენების პროფილაქტიკის სარგებელი და რისკი. კლინიკური მანუვლებების არსებობისას ბრილინტას<sup>®</sup> სიფრთხილით უნდა გამოიყენონ პაციენტების შემდეგ ჯგუფებში:

- პაციენტების მიდრეკილება სისხლდენებისადმი (მაგალითად, ცოტა ხნის წინ მიღებული ტრავმა, ოპერაცია, სისხლის შედედების დარღვევა, აქტიური ან ცოტა ხნის წინ დაფიქსირებული სისხლდენა კუჭ-ნაწლავიდან). პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენება უკუნაჩვენებია პაციენტებში აქტიური პათოლოგიური სისხლდენით, ანამნეზში ქალასშიდა სისხლდენით, ღვიძლის საშუალო ან მძიმე უკმარისობით.
- იმ პრეპარატების მიღება, რომლებმაც შეიძლება გაზარდონ სისხლდენის რისკი (მაგალითად ანთებისსაწინააღმდეგო არასტეროიდული პრეპარატები, პერორალური ანტიკოაგულანტები და/ან ფიბრინოლიზური საშუალებები, რომელთა მიღებაც მოხდა პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენებამდე 24 საათის განმავლობაში). პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენებისას არ არსებობს მონაცემები თრომბოციტების ტრანსფუზიის ჰემოსტაზური ეფექტურობის შესახებ. ბრილინტას<sup>®</sup> შეიძლება მოახდინოს სისხლში ტრანსფუზირებული თრომბოციტების ინჰიბირება. რადგან პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> და დესმოპრესინის ერთდროული გამოყენებისას არ მცირდებოდა სისხლდენის სტანდარტული დრო, ნაკლებსავარაუდოა, რომ დესმოპრესინი ეფექტური იქნება სისხლდენის კუპირებისთვის.

ანტიფიბრინოლიზური თერაპია (ამინოკაპრონის მჟავა ან ტრანექსამის მჟავა) და/ან რეკომბინანტული VIIa ფაქტორი შეიძლება აძლიერებდეს ჰემოსტაზს. სისხლდენის მიზეზის დადგენის და მისი კუპირების შემდეგ შეიძლება პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> მკურნალობის განახლება.

#### *ქირურგიული ოპერაციები*

ოპერაციის დაგეგმვამდე ან ახალი პრეპარატების მიღებამდე პაციენტმა უნდა აცნობოს ექიმს, რომ იღებს პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup>. პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ აორტოკორონარული შუნტირება (აკშ) დიდი სისხლდენების სისშირე პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენებისას ისეთივე იყო, როგორც კლოპიდოგრელის მიღებისას თერაპიის მოხსნიდან ყველა დღეს გარდა პირველისა, როდესაც დიდი სისხლდენების განვითარების სისშირე უფრო მაღალი იყო პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენებისას (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება”). თუ პაციენტს უტარდება გვემიური ოპერაცია და სასურველი არ არის ანტითრომბოზული ეფექტი, პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> მკურნალობა უნდა შეწყდეს ოპერაციამდე 7 დღით ადრე.

#### *პაციენტები ბრადიკარდიის განვითარების რისკით*

ადრე ჩატარებულ კვლევაში ძირითადად უსიმპტომო პაუზების გამოვლენის გამო ბრადიკარდიის მაღალი რისკის მქონე პაციენტები (მაგალითად ავადმყოფები





კარდიოსტიმულატორის გარეშე, რომლებშიც დიაგნოსტირებულია სინუსური კვანძის სისუსტის სინდრომი, 2 ან 3 ხარისხის ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა; ბრადიკარდიასთან დაკავშირებული შოკი) ჩართულები არ იყვნენ ძირითად კვლევაში პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> უსაფრთხოების და ეფექტურობის შესაფასებლად. ამიტომ ამგვარ პაციენტებში პრეპარატის გამოყენების შეზღუდული კლინიკური გამოცდილების გამო რეკომენდებულია პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> სიფრთხილით დანიშვნა (იხ. პარაგრაფი “ფარმაკოლოგიური თვისებები”).

დამატებითი სიფრთხილე უნდა დაიცვან პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენებისას ბრადიკარდიის გამომწვევ საშუალებებთან ერთად. თუმცა არ აღინიშნა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტები ბრადიკარდიის გამომწვევ ერთ ან მეტ პრეპარატთან ერთად (მაგალითად 96% ბეტა-ადრენობლოკერები, 33% კალციუმის არხების ბლოკერები დილთიაზემის და ვერაპამილის ჩათვლით და 4% დიგოქსინი) მიღებისას (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები”).

კვლევაში ჰოლტერის დღიური ეკგ მონიტორინგის წარმოებისას მწვავე კორონარული სინდრომით (მკს) დაავადებულ პაციენტებში მწვავე ფაზის დროს ტიკაგრელორის ჯგუფში 3 წამზე ხანგრძლივი პარკუჭოვანი პაუზების რიცხვი უფრო მაღალი იყო კლოპიდოგრელთან შედარებით. მკს-ს მწვავე ფაზაში ტიკაგრელორის მიღების ფონზე ჰოლტერის მონიტორინგით დარეგისტრირებული პარკუჭოვანი პაუზების რიცხვის მომატება საერთო პოპულაციასთან შედარებით უფრო ხშირად აღინიშნებოდა გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში, მაგრამ არა პირველ თვეს. ამ პაციენტებში პაუზებს არ ახლდა შემდგომი არასასურველი კლინიკური მოვლენები (შოკი და კარდიოსტიმულატორის ჩაყენება).

#### *ქოშინი*

პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენებისას ქოშინი ჩვეულებრივ სუსტი ან ზომიერი ინტენსივობისაა, ხშირად ქრება პრეპარატით თერაპიის გაგრძელებისას. ბრონქული ასთმით/ფქოდ-თი დაავადებულ პაციენტებში შეიძლება უფრო მაღალი იყოს ქოშინის აბსოლუტური რისკი პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენებისას (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება”). ბრონქული ასთმით/ფქოდ-თი დაავადებულ პაციენტებში ტიკაგრელორი უნდა გამოიყენონ სიფრთხილით. ტიკაგრელორის გამოყენებისას ქოშინის განვითარების მექანიზმი დადგენილი არ არის. თუ პაციენტს პრეპარატ ბრილინტას<sup>®</sup> გამოყენების დროს უვითარდება ქოშინის ახალი ეპიზოდი, ნარჩუნდება ან ძლიერდება ქოშინი, აუცილებელია სრულფასოვანი გამოკვლევა და აუტანლობის შემთხვევაში პრეპარატის მიღება უნდა შეწყდეს.

#### *კრეატინინის დონის მომატება*





პრეპარატ ბრილინტას® მიღების დროს კრეატინინის დონემ შეიძლება მოიმატოს (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება”). ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია. თირკმლის ფუნქციის შეფასება უნდა მოხდეს პრეპარატის მიღების დაწყებიდან ერთი თვის შემდეგ, შემდგომში რუტინული კლინიკური პრაქტიკის მიხედვით, განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს 75 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებს, პაციენტებს თირკმლის ზომიერი ან მძიმე უკმარისობით და იმ პირებს, რომლებსაც უტარდებათ ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებით მკურნალობა.

*შარდის მჟავას დონის მომატება*

პაციენტებში ჰიპერურიკემიის რისკი უფრო მაღალი იყო ტიკაგრელორის მიღებისას ვიდრე კლოპიდოგრელის შემთხვევაში (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება”). ანამნეზში ჰიპერურიკემიის ან პოდაგრული ართრიტის მქონე პაციენტებში აუცილებელია სიფრთხილის დაცვა. პრევენციული ღონისძიების სახით ჰიპერურიკემიულ ნეფროპათიით დაავადებულ პაციენტებში ტიკაგრელორის გამოყენებას უნდა მოერიდონ.

*სხვა*

კლოპიდოგრელთან შედარებით აცეტილსალიცილის მჟავას შემანარჩუნებელ დოზას და ტიკაგრელორის ეფექტურობას შორის დაფიქსირებული ურთიერთქმედების გამო აცეტილსალიცილის მჟავას მაღალი შემანარჩუნებელი დოზის (300მგ-ზე მეტი) და პრეპარატ ბრილინტას® ერთად გამოყენება რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფები “ფარმაკოლოგიური თვისებები/“სიფრთხილით). პრეპარატ ბრილინტას® დანიშნა CYP3A4-ის ძლიერ ინჰიბიტორებთან ერთად (მაგალითად კეტოკონაზოლი, კლარიტრომიცინი, ნეფაზოდონი, რიტონავირი და ატაზანავირი) უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფი “უკუჩვენებები”), რადგან მან შეიძლება გამოიწვიოს პრეპარატ ბრილინტას® ექსპოზიციის მნიშვნელოვანი ზრდა (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები”).

CYP3A4-ის ძლიერ ინდუქტორებთან ერთად (მაგალითად რიფამპინი, დექსამეტაზონი, ფენიტონი, კარბამაზეპინი და ფენობარბიტალი) პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენება რეკომენდებული არ არის, რადგან მათი ერთად მიღება შეიძლება აქვეითებდეს ტიკაგრელორის ექსპოზიციას და ეფექტურობას (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები”).

პრეპარატ ბრილინტას® და CYP3A4-ის ვიწრო თერაპიული ინდექსის მქონე სუბსტრატების (მაგალითად ციზაპრიდი და სპორინის ალკალიდები) ერთად გამოყენება რეკომენდებული არ არის, რადგან ტიკაგრელორი შეიძლება ზრდიდეს ამ პრეპარატების ექსპოზიციას. პრეპარატ ბრილინტას® გამოყენება სიმვასტატინის ან ლოვასტატინის 40მგ-ზე მაღალ დოზასთან ერთად





რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები”).

დიგოქსინის და პრეპარატ ბრილინტას® ერთად გამოყენებისას რეკომენდებულია ინტენსიური კლინიკური და ლაბორატორიული მონიტორინგი (გულისცემის სიხშირე, კლინიკური ჩვენებისას ეკგ და სისხლში დიგოქსინის კონცენტრაციის განსაზღვრა).

არ არსებობს პრეპარატ ბრილინტას® P გლიკოპროტეინის ძლიერ ინჰიბიტორებთან (მაგ. ვერაპამილი, ქინიდინი და ციკლოსპორინი) ერთად გამოყენების მონაცემები, რომლებმაც შეიძლება გაზარდოს ტიკაგრელორის ექსპოზიცია. თუ შეუძლებელია მათი ერთად გამოყენების თავიდან აცილება, ეს უნდა მოხდეს სიფრთხილით (იხ. პარაგრაფი “სიფრთხილით”, “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და წამლისმიერი ურთიერთქმედების სხვა ფორმები”).

გავლენა ავტომობილის მართვის და სხვა მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე  
ავტოტრანსპორტის მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე პრეპარატ ბრილინტას® გავლენის შესწავლისთვის კვლევები არ ჩატარებულა. ბრილინტას® გავლენას არ ახდენს ან უმნიშვნელოდ მოქმედებს ტრანსპორტის და მექანიზმების მართვის უნარზე. მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობისას აღწერილია თავბრუსხვევის და ცნობიერების დაბინდვის შემთხვევები. მოცემული მოვლენების განვითარების შემთხვევაში პაციენტებმა უნდა დაიცვან სიფრთხილე ავტომობილის და სხვა მექანიზმების მართვისას.

გამოშვების ფორმა თხელი გარსით დაფარული ტაბლეტები, 90მგ.

14 ტაბლეტი ალ/პვქ/პვდქ ბლისტერში. 1, 4 ან 12 ბლისტერი სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქციასთან ერთად მუყაოს კოლოფში პირველი გახსნის კონტროლით.

შენახვის პირობები არაუმეტეს 30°C ტემპერატურაზე, ბაგშვებისთვის მიუწვდომელ ადგილას.

ვარგისობის ვადა 3 წელი. გამოყენება არ შეიძლება შეფუთვაზე მითითებული ვარგისობის ვადის გასვლის შემდეგ.

აფთიაქიდან გაცემის პირობები

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი - II (გაიცემა ფორმა N3 რეცეპტით)

მწარმოებელი ფირმა ასტრაზენეკა აბ, SE-151 85 სოდერტალიე, შვეიცარია  
შემდეგი ინგორმაცია წარმოდგენილია მოთხოვნის მიხედვით:

ასტრაზენეკა იუ ქეი ლიმიტედ დიდი ბრიტანეთის წარმომადგენლობა საქართველოში

ქ. თბილისი, გამრეკელის ქუჩა N°19

ტელ. + 995 322 386898

ბრილინტა-ასტრაზენეკას კომპანიების ჯგუფის კუთვნილი სავაჭრო მარკა

©AstraZeneca 2009-2013

