核准日期：2019年06月24日
修改日期：2019年07月16日
修改日期：2020年05月12日
修改日期：2020年10月15日
修改日期：2021年11月15日
修改日期：2022年04月20日

倍利舒®

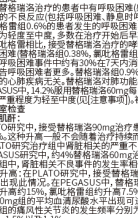
替格瑞洛片 说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：出血风险
- 与其它抗血小板药物相同，替格瑞洛可导致显著的、有时甚至是致命的出血。
- 请勿在患有活动性病理性出血或具有闭内出血病史的患者中使用替格瑞洛。
- 请勿在计划接受紧急冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者中使用替格瑞洛。如可能，应在任何手术前至少7天停用替格瑞洛。
- 如可能，请在不停用替格瑞洛的情况下对出血进行治疗。停用替格瑞洛会增加后续心血管事件的风险。

警告：同时匹林剂量和替格瑞洛的剂量
同时匹林维持剂量为大于100mg会降低替格瑞洛减少复合终点事件的临床疗效，因此，在给予任何初始剂量后，同时匹林维持剂量为75～100mg/天。

【药品名称】
通用名称：替格瑞洛片
英文名称：Ticagrelor Tablets
汉语拼音：Tigeruilue Pian

【成份】
本品活性成份为替格瑞洛，其化学名称为：
(1S, 2S, 3R, 5S)-3-[7-[[(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基]氨基]-5-丙硫基-3H-[1,2,3]-噁唑[4,5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟乙氧基)环戊烷-1,2-二醇
化学结构式：

分子式：$C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S$
分子量：522.57

【性状】本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】
替格瑞洛与阿司匹林合用，用于急性冠脉综合征(ACS)患者或有心肌梗死病史且伴有至少一种动脉粥样硬化血栓形成事件高危因素（见临床试验PEGASUS研究）的患者，降低心血管死亡、心肌梗死和卒中的发生率。
至少在ACS发病最长一年的患者，替格瑞洛的疗效优于氯吡格雷。
在ACS患者中，对替格瑞洛与阿司匹林联合用药进行了研究。结果发现，阿司匹林维持剂量大于100mg会降低替格瑞洛减少复合终点事件的临床疗效，因此，阿司匹林的维持剂量不能超过每日100mg。

【规格】90mg

【用法用量】
口服。可在饭前或饭后服用。
除非非胃肠道给药，阿司匹林联合用药。在服用首剂负荷阿司匹林后，阿司匹林的维持剂量为每次75～100mg，每日1次。
急性冠脉综合症患者：
替格瑞洛片起始剂量为单次负荷量180mg(90mg×2片)，然后维持给药，维持剂量为每次1片(90mg)，每日两次，推荐维持治疗12个月。除非有临床指征需要中止，替格瑞洛应连续服用12个月。
有心肌梗死病史的患者：
有心肌梗死病史至少1年且具有至少一种动脉粥样硬化血栓形成事件高危因素（见临床试验PEGASUS研究）的患者，当患者需要长期治疗时，推荐给药剂量为60mg每日2次，对于伴有动脉粥样硬化血栓形成事件高风险的ACS患者，在用替格瑞洛片90mg或其它二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂治疗1年后，可立即开始给予替格瑞洛片60mg每日2次持续治疗。也可在心肌梗死后2年或停用之前服用的ADP受体拮抗剂后1年内开始替格瑞洛片治疗。服用替格瑞洛片起始二年的疗效和安全性数据尚有限。
治疗中应尽量避免漏服，如果患者漏服了一剂，应在恢复的下次服药时间服用一片(患者的下一个剂量)。
如果将其它抗血小板药物更换为替格瑞洛，应在其它抗血小板药物最后一次给药后24小时给予首剂替格瑞洛片。
对于无法整片吞服的患者，可将替格瑞洛片碾碎成粉末，并用半杯水与之混合，立即饮服。之后再用半杯水清洗杯子，饮服杯中所有内容物。
此混合物还可以通过鼻胃管（CH8或更大型号）进行给药，但给药后必须用水冲洗鼻胃管。

特殊人群
儿童患者：
替格瑞洛在18岁以下儿童中的安全性和有效性尚未确定，没有研究数据。
老年患者：
无需调整剂量。
肾功能损害：
肾功能损害患者无需调整剂量(见【药代动力学】)。尚无替格瑞洛用于肾透析患者的相关信息，这些患者不推荐应用替格瑞洛。
肝功能损害：
尚未在重度肝损害患者对替格瑞洛进行研究，因此，替格瑞洛片禁用于重度肝损害患者。在中度肝功能损害患者中的数据有限，不推荐进行剂量调整，但替格瑞洛用药应谨慎。轻度肝功能损害的患者无需调整剂量。

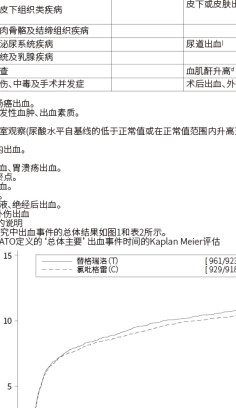
【不良反应】
两项大规模3期研究(PLATO和PEGASUS)评估了替格瑞洛的安全性，这两项试验纳入了39,000多例患者。
PLATO研究中，替格瑞洛治疗患者因不良事件停药的发生率高于氯吡格雷(7.4%和5.4%)。PEGASUS研究中，与阿司匹林单药治疗的患者相比，接受替格瑞洛复合阿司匹林治疗的患者因不良事件而停药的发生率更高(替格瑞洛60mg联用阿司匹林组16.1%，阿司匹林单药治疗组6.5%)。替格瑞洛治疗患者中的最常报告不良反应为出血和呼吸困难(见【注意事项】)。
不良反应总结列表
临床研究中观察到的不良反应按照下列不良反应(表1)。
不良反应按照药事管理用医学词典(MedDRA)系统器官分类(SOC)列出。在每个SOC中，药物不良反应按照发生频率排列，发生频率分组按照以下方式定义：十分常见(≥1/10)，常见(≥1/100,<1/10)，偶见(≥1/1000,<1/100)，罕见(≥1/10,000,<1/1000)，十分罕见(<1/10,000)，未知(无法从现有数据估计)。

表1：按发生频率和系统器官分类(SOC)归类的不良反应

系统器官分类	十分常见	常见	不常见
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊肿和息肉）			肿瘤出血[a]
血液及淋巴系统疾病	血液疾病出血[b]		
免疫系统疾病			过敏，包括血管性水肿[c]
代谢及营养类疾病	高尿酸血症[c]	痛风/痛风性关节炎	
精神病类			意识混乱
各类神经系统疾病		头晕，晕厥，头痛	颅内出血
眼器官疾病			眼出血[a]
耳及迷路类疾病		眩晕	耳出血
血管疾病		低血压	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难	呼吸系统出血[a]	
胃肠系统疾病		胃肠道出血、腹泻、恶心、消化不良、便秘	腹腹后出血
皮肤及皮下组织类疾病		皮下或皮肤出血[a]、皮疹、瘙痒	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			肌肉出血[a]
肾脏及泌尿系统疾病		尿道出血[a]	
生殖系统及乳腺疾病			生殖系统出血[a]
各类检查		血肌酐升高[a]	
各类损伤、中毒及手术并发症		术后出血、外伤出血[a]	

[a]D.腹膜腔、胃肠、结肠癌出血。
[b]D.你的病例增加，目发性血肿、出血素质。
[c]在上市后经验中发现
[d]发生频率来源于实验室观察(尿酸水平自基线的低于正常值或在正常值范围内升高至>正常值上限。肌酐自基线升高>50%。)，而非原始不良事件报告频率。
[e]D.结膜、视网膜、眼内出血。
[f]D.鼻衄、咯血。
[g]D.牙龈出血、直肠出血、胃溃疡出血。
[h]D.瘀斑、皮肤出血、瘀点。
[i]D.关节血肿、肌肉出血。
[j]D.血尿、膀胱炎出血。
[k]D.阴道出血、血性精液、绝经后出血。
[l]D.挫伤、外伤血肿、外伤出血
[m]D.血肿

出血：在PLATO研究中出血事件的总体结果如图1和表2所示。
图1：至第一次出现PLATO定义的'总体主要'出血事件时间的Kaplan Meier评估



PLATO研究中出血事的总体结果如表2。
表2. 各治疗组在12个月时出血率的Kaplan-Meier估计(PLATO)

	替格瑞洛 90mg,每日两次N=9235	氯吡格雷 N=9186	P值*
PLATO总体主要出血	11.6	11.2	0.4336
PLATO主要致命/危及生命的出血	5.8	5.8	0.6988
PLATO非CABG主要出血	4.5	3.8	0.0264
PLATO非操作性主要出血	3.1	2.3	0.0084
PLATO总体主要+次要出血	16.1	14.6	0.0008
PLATO非操作性主要+次要出血	5.9	4.3	<0.0001
TIMI-定义的主要出血	7.9	7.7	0.5669
TIMI定义的主要+次要出血	11.4	10.9	0.3272

出血分类定义：
主要致命/危及生命的出血：伴临床明显的血红蛋白下降>50g/L或输注的红细胞单位≥4，或致命出血、或颅内出血、或伴有心包填塞的心包内出血、或由于出血所导致的血容量低血压需要外科干预的主要出血。
其它主要出血事件：伴临床明显的血红蛋白下降30-50g/L，或因出血而输血2～3个单位，或显著功能丧失。
次要出血：需要医药干预以停止或治疗出血。
TIMI主要出血：伴临床明显的血红蛋白下降(大于50 g/L)或颅内出血。
TIMI次要出血：无伴临床明显的血红蛋白下降30-50 g/L。
*p值根据以治疗组为唯一解释变量的Cox比例风险模型计算。
替格瑞洛和氯吡格雷治疗后ATC主要致命/危及生命的出血。PLATO总体主要出血、TIMI主要出血或TIMI次要出血(表2)的发生率无差异。但替格瑞洛组PLATO主要+次要出血之和多于氯吡格雷组。PLATO研究中发生致命出血的患者很少：替格瑞洛组有23例(0.3%)，氯吡格雷组有23例(0.3%)。
年龄、性别、体重、种族、地理区域、伴随状况、合并用药治疗和病史(包括既往卒中或短暂性脑缺血发作)均不能预示总体或非操作性PLATO主要出血。因此，无特别的人群组处于这些亚类出血的风险中。
CABG相关出血：在PLATO研究中，1584例(队列的12%)患者进行了冠状动脉旁路移植(CABG)手术，其中有42%发生了PLATO主要致命/危及生命的出血，在PLATO研究中，没有任何死亡。
非-CABG相关出血和非操作相关出血：替格瑞洛与氯吡格雷组的非-CABG相关的PLATO-定义的主要致命/危及生命的出血发生率无差异，但PLATO定义的总体主要出血、TIMI主要出血和TIMI主要+次要出血在替格瑞洛组更为常见。同样，去掉所有的操作相关出血，替格瑞洛组发生的出血多于氯吡格雷组(表2)。替格瑞洛组非-冠状动脉旁路移植手术的PLATO定义主要(2.9%)高于氯吡格雷组(1.2%；p<0.001)。
颅内出血：替格瑞洛组发生的颅内非操作性出血的患者2例(0.2%)，氯吡格雷组1例(0.2%)，其中，替格瑞洛组的11例出血和氯吡格雷的1例出血是致命的。两组的总体致命性出血无差异。
PEGASUS研究中出血事件的总体结果见表3。
表3. 总体出血事件分析，各治疗组在36个月时Kaplan-Meier估计值(PEGASUS)

	替格瑞洛60 mg,每日两次+阿司匹林 N=6958		阿司匹林单药治疗 N=6996	
安全性终点	KM%	风险比(95% CI)	KM%	p-值
TIMI定义的出血类别				
TIMI主要出血	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
致命性出血	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
颅内出血	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
其他TIMI主要出血	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI主要或次要出血	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI主要或次要出血或需就医	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
PLATO定义的出血种类				
PLATO主要出血	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
致命/危及生命的出血	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
其它PLATO主要出血	1.1	2.54 (1.55, 4.16)	0.3	<0.0001
PLATO主要或次要出血	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

[a] 任意时间首次发生的特定事件
[b] 包括出现其他非致命性事件或死亡的患者

两治疗组间复合终点的差异来源于心血管死亡和心肌梗死，两者作为次要终点均具有统计学差异，但卒中没有显著的差别。对于全因死亡的获益具有统计学显著性(p = 0.0003)，风险比为0.78。
PLATO研究期间重复行冠状造影011289例PCI患者中，替格瑞洛组支架置入术后血栓形成的风险(判定为"确定"的达1.3%)低于氯吡格雷组(1.9%)(HR 0.67, 95% CI 0.50～0.91; p=0.0091)，药物洗脱支架组和金属裸支架组的结果相似。
在整个研究中，至首次心血管死亡、非致命性MI或非致命性卒中主要复合终点时间的Kaplan-Meier曲线图，见图2。

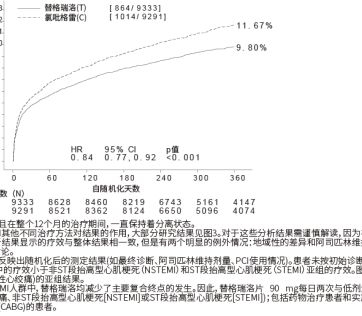
表4. PLATO研究中主要事件的患者分析(KM%)

	替格瑞洛 N=9333	氯吡格雷 N=9291	风险比(95% CI)	p-值
心血管死亡、心肌梗死或卒中的复合终点	9.8	11.7	0.84 (0.77, 0.92)	0.0003
心血管死亡	2.9	4.0	0.74	
非致命性心肌梗死	5.8	6.9	0.84	
非致命性卒中	1.4	1.1	1.24	
次要终点[a]				
心血管死亡	4.0	5.1	0.79 (0.69, 0.91)	0.0013
心肌梗死[b]	5.8	6.9	0.84 (0.75, 0.95)	0.0045
卒中	1.5	1.3	1.17 (0.91, 1.52)	0.22
全因死亡	4.5	5.9	0.78 (0.69, 0.89)	0.0003

[a] 任意时间首次发生的特定事件
[b] 包括出现其他非致命性事件或死亡的患者

两治疗组间复合终点的差异来源于心血管死亡和心肌梗死，两者作为次要终点均具有统计学差异，但卒中没有显著的差别。对于全因死亡的获益具有统计学显著性(p = 0.0003)，风险比为0.78。
PLATO研究期间重复行冠状造影011289例PCI患者中，替格瑞洛组支架置入术后血栓形成的风险(判定为"确定"的达1.3%)低于氯吡格雷组(1.9%)(HR 0.67, 95% CI 0.50～0.91; p=0.0091)，药物洗脱支架组和金属裸支架组的结果相似。
在整个研究中，至首次心血管死亡、非致命性MI或非致命性卒中主要复合终点时间的Kaplan-Meier曲线图，见图2。

图2. PLATO研究中至首次心血管死亡、心肌梗死或卒中的时间



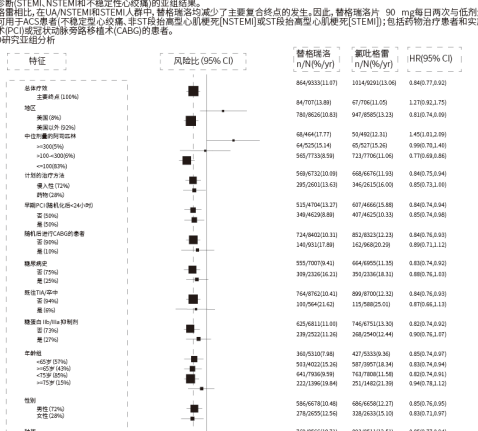
曲线在30天时开始分离(RRR 12%)，而且在整个12个月的治疗期间，一直保持着分离状态。

研究了广泛的人口群，基线合并用药和其他不同治疗方法对结果的作用，大部分研究结果见图3。对于这些分析结果需谨慎解读，因为在大量分析结果中存在偶然性因素。虽然大部分分析结果显示的疗效与整体结果相一致，但是有两个明显的例外情况：地域性的差异和阿司匹林维持剂量的显著影响。这些结果将在下面内容进一步讨论。

图3显示例大部分为基线特征，但部分反映出随机化后的测定结果(如最终诊断，阿司匹林维持剂量，PCI使用情况)。患者未按初始诊断分层，但是在不稳定性心绞痛亚组(随机化后测定)中的疗效小于非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI)亚组的疗效。图3也显示了基于最终诊断(STEMI, NSTEMI和不稳定性心绞痛)的亚组结果。

与氯吡格雷相比，在以PLATO研究NSTEMI人群中，替格瑞洛经减少了主要复合终点的发生。因此，替格瑞洛片 90 mg每日两次与低剂量阿司匹林联合用药可用于ACS患者(不稳定型心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死[NSTEMI]或ST段抬高型心肌梗死[STEMI])，包括药物治疗患者和实施经皮冠状动脉介入术(PCI)或冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者。

图3. PLATO研究亚组分析



亚组分析

PLATO研究中中国患者亚组的研究结果：

共纳入了416名中国患者，其中209名患者随机接受替格瑞洛治疗，207名患者随机接受氯吡格雷治疗。

在中国亚组中，替格瑞洛与氯吡格雷相比在心血管死亡、心肌梗死和卒中组成的主要复合终点的HR=0.77([95% CI 0.42, 1.43])，该结果与显示替格瑞洛疗效更优的PLATO总人群结论大体一致(表5)。

表5. PLATO研究中国亚组的有效性终点——全分析集

特征	替格瑞洛 90mg bid N=209 发生事件的患者	KM%/年	氯吡格雷 75mg qd N=207 发生事件的患者	KM%/年	风险比* (95%CI)
心血管死亡/心肌梗死(除外无症状性心肌梗死)/卒中复合终点	18(8.6%)	8.7%	23(11.1%)	11.3%	0.77(0.42,1.43)
心血管死亡	9(4.3%)	4.3%	12(5.8%)	6.4%	0.74(0.31,1.76)
心肌梗死 (除外无症状性心肌梗死)	9(4.3%)	4.4%	10(4.8%)	5.2%	0.89(0.36,2.19)
卒中	1(0.5%)	0.5%	4(1.9%)	2.0%	0.25(0.03,2.20)

* 由于该亚组为探索性研究，因此未标注p值。

中国亚组研究中的主要出血事件发生情况见表6。

表6. PLATO研究中中国亚组"总体主要"出血事件——安全性分析集

特征	替格瑞洛 90mg bid N=207 出血事件数	发生事件的患者数	KM%/年	氯吡格雷 75mg qd N=203 出血事件数	发生事件的患者数	KM%/年	风险比* (95%CI)
主要安全性变量-"总体主要"出血							
总体主要	14	14(6.8%)	7.2%	8	8(3.9%)	4.2%	1.72(0.72,4.09)
次要安全性终点-按严重性介绍"总体主要"出血							
主要致命性/危及生命	11	11(5.3%)	5.7%	6	6(3.0%)	3.2%	1.81(0.67,4.88)
致命性	1	1(0.5%)	0.5%	0	0(0.0%)	0.0%	-
危及生命	10	10(4.8%)	-	6	6(3.0%)	-	-
其他主要	3	3(1.4%)	-	2	2(1.0%)	-	-

* 由于该亚组为探索性研究，因此未标注p值。

与PLATO研究的总体结果比较，中国亚组的主要出血事件发生率相对较低。

在中国亚组中，替格瑞洛组、氯吡格雷组"总体主要出血事件"的发生率分别为6.8%(14/207)、3.9%(8/203)，主要致命性/危及生命出血事件的发生率分别为5.3%(11/207)、3.0%(6/203)，数据显示替格瑞洛组的出血事件发生率在数值上高于氯吡格雷组，但是，因病例数有限，组间比较差异无统计学意义。

Holter亚研究：

为了研究PLATO研究中窦性间歇和其它心律失常发作的发生，研究者在一组涉及近3000例患者的亚组中进行了Holter监测，在这些患者中有2009例患者有ACS急性阶段和1个月后的记录。关注的主要变量为≥3秒的窦性间歇的发生率。急性期中替格瑞洛组(6.0%)比氯吡格雷组(3.5%)有更多的患者出现了窦性间歇；而在1个月之后，替格瑞洛组为2.2%，氯吡格雷组为1.6%。替格瑞洛组患者中，有充血性心力衰竭(CHF)病史的患者在ACS急性期发生窦性间歇频率的增加更为明显(9.2%，无CHF病史者为5.4%；氯吡格雷组患者有CHF病史者为4.0%，无CHF病史者为3.6%)。在一个月时未发生此类不平衡；替格瑞洛组有和无CHF病史的患者发生率分别为2.0%和2.1%，氯吡格雷组分别为3.8%和1.4%。但在此患者人群中未出现与此不平衡情况(包括起搏器植入术)相关的不良临床结果。

PLATO遗传亚研究：

PLATO研究中，对10285例患者进行了CYP2C19和ABCB1基因检测，提供了基因型分组与PLATO结果之间的关系。与氯吡格雷相比，替格瑞洛在降低主要心血管事件方面的优效性不受患者CYP2C19或ABCB1基因型的显著影响。与总体PLATO研究相似，无论是CYP2C19或ABCB1的基因型，替格瑞洛和氯吡格雷治疗组中总体PLATO主要出血无差异。与氯吡格雷组相比，替格瑞洛组在CABG的PLATO主要出血在携带1个或多个CYP2C19功能缺失等位基因的患者中增加，但在无功能缺失等位基因的患者与氯吡格雷组相似。

联合有效性和安全性复合终点

联合有效性和安全性复合终点(心血管死亡、心肌梗死、卒中或PLATO定义"总体主要"出血)显示，与氯吡格雷相比，在ACS事件后的12月内，替格瑞洛疗效的获益未因主要出血事件(ARR1.4%, RRR 8%, HR 0.92; p=0.025)而抵消。

PEGASUS研究：

PEGASUS TIMI-54研究为一项在2.1162例患者中进行的事件驱动、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、国际多中心研究，在有心肌梗死病史且伴有至少一种动脉粥样硬化血栓形成事件高危因素的患者中，比较两种剂量替格瑞洛(90mg每日两次)和60mg每日两次)联合低剂量ASA(75至-150mg)与ASA单药治疗预防动脉粥样硬化血栓形成事件的效果。

年龄≥50岁，随机分组时1至3年具有心肌梗死病史且至少有以下一种动脉硬化血栓形成风险因素的患者符合入组要求：年龄≥65岁、需要药物治疗的糖尿病、既往心肌梗死复发、多血管冠状动脉疾病证据或慢性非终末期肾功能不全。

以下患者不符合入组要求：研究期间计划使用P2Y12受体拮抗剂、双噻达莫、西洛他唑或抗凝血剂治疗的患者；患有出血性疾病或具有缺血性卒中或颅内出血、中枢神经系统肿瘤或颅内血管异常病史的患者；前6个月内出现胃肠道出血或前30天内实施大手术的患者。

图 4.心血管死亡、心肌梗死和卒中主要临床复合终点的分析(PEGASUS)

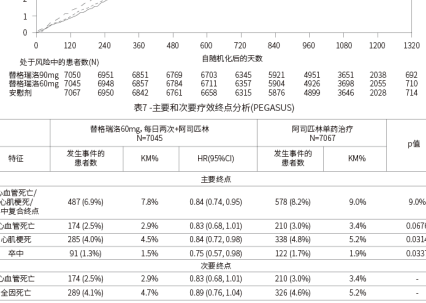


表7 -主要和次要疗效终点分析(PEGASUS)

特征	替格瑞洛60mg, 每日两次+阿司匹林 N=7045 发生事件的患者数	KM%	HR(95%CI)	阿司匹林单药治疗 N=7067 发生事件的患者数	KM%	p值
主要终点						
心血管死亡/心肌梗死/卒中复合终点	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	9.0%
心血管死亡	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	0.0676
心肌梗死	285 (4.0%)	4.5%	0.84 (0.72, 0.98)	338 (4.8%)	5.2%	0.0314
卒中	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337
次要终点						
心血管死亡	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
全因死亡	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

使用Cox比例风险模型，分别计算了替格瑞洛相较于阿司匹林单药治疗的风险比和p值，模型中将治疗组作为唯一的解释变量。KM百分比为36个月时的计算值。

注意：心血管死亡、MI和卒中组成的首例事件数为各组报告的主要事件数。

CI = 置信区间；HR = 风险比；KM = Kaplan-Meier；N = 患者数。

替格瑞洛60mg每日两次和90mg每日两次治疗方案联用阿司匹林在预防动脉硬化血栓形成事件(复合终点：心血管死亡、MI以及卒中)方面均优于阿司匹林单药治疗，在整个研究期间具有一致的治疗效果(替格瑞洛60mg组：RRR为16%，ARR为1.27%；替格瑞洛90mg组：RRR为15%，ARR为1.19%)。

虽然替格瑞洛60mg和90mg的疗效相似，但有证据表明涉及到出血和呼吸困难风险时，较低剂量的耐受性和安全性更好。因此，建议在有心肌梗死病史(1年以上)且具有动脉硬化血栓形成事件高风险的患者中，给予替格瑞洛60mg每日两次与阿司匹林合用，用于预防动脉硬化血栓形成事件(心血管死亡、心肌梗死以及卒中)。

相对于单用阿司匹林，替格瑞洛60mg每日两次显著减少了主要复合终点事件(心血管死亡、MI以及卒中)。各组份对主要复合终点的减少均具有一定的影响(心血管死亡：RRR为17%；MI：RRR为16%；卒中：RRR为25%)。

1~360天(17% RRR和361天以后(16% RRR)的复合终点RRR相似。用药时间超过3年的有效性和安全性数据有限。

心肌梗死后临床表现稳定超过2年的患者或停止使用ADP受体抑制剂治疗超过1年的患者，每天两次服用替格瑞洛60mg，没有获益(心血管死亡、心肌梗死以及卒中的主要复合终点事件发生率相似，而且会增加主要出血)。

由于出血和呼吸困难，60mg替格瑞洛的终止治疗率在75岁以上患者中(42%)高于年轻患者(23~31%)，75岁以上患者比安慰剂组高10%(分别为42%和29%)。

亚组分析

Pegasus研究中国患者亚组的研究结果：

共随机化383名中国患者，其中127名患者接受替格瑞洛90mg治疗，129名患者接受替格瑞洛60mg治疗，127名患者接受安慰剂。

在中国亚组，对于主要变量，即心血管死亡、MI和卒中复合终点，相比于安慰剂替格瑞洛90mg组HR为0.54(95% CI 0.20, 1.45)，替格瑞洛60 mg组HR为0.70 (95% CI 0.28, 1.75)（见表 8）。基于PEGASUS研究总人群的点估计值和95%CI完全位于中国队列的95% CI范围内，该结果显示中国队列与PEGASUS总人群相似，以及两个替格瑞洛剂量组之间，疗效基本一致。

采用TIMI和PLATO定义，对中国队列和全体人群(治疗ITT)进行分析，与PEGASUS研究总人群相比，中国队列中较少出现TIMI主要出血或次要出血。PLATO主要出血、致命性出血和颅内出血事件，另外所有出血事件均为自发性报告，出血事件的整体模式与PEGASUS总人群一致。替格瑞洛治疗组中因出血事件导致的AE相似，且高于安慰剂组。与PEGASUS总人群相比，中国队列中因出血事件导致的AE的发生频率通常较低。

中国队列中，TIMI主要出血事件数量较少：替格瑞洛90mg、替格瑞洛60mg和安慰剂组中分别有1例 (0.8%) 、2例 (1.6%) 和0例 (0.0%) 患者发生。中国队列中仅报告了1例颅内出血事件，该事件发生在替格瑞洛60mg组中，该事件导致死亡。中国队列中，PLATO主要出血事件模式与TIMI主要出血以及TIMI主要出血或次要出血的事件模式相似。PLATO主要出血事件数量较少：替格瑞洛90mg、替格瑞洛60mg和安慰剂组患者人数分别有2 (1.7%) 、2 (1.6%) 和0例 (0.0%) 患者发生。

表8 PEGASUS研究中国亚组主要临床终点 (心血管死亡/心肌梗死/卒中组成的复合终点) -全分析集

特征	替格瑞洛90mg bid N=127 发生事件患者例数	KM%	HR (95% CI)	替格瑞洛60mg bid N=129 发生事件患者例数	KM%	HR (95% CI)	安慰剂 N=127 发生事件患者例数	KM%
心血管死亡/心肌梗死/卒中复合终点	6 (4.7%)	5.3%	0.54 (0.20,1.45)	8(6.2%)	8.8%	0.70 (0.28,1.75)	11(8.7%)	8.7%
心血管死亡	0 (0.0%)	0.0%	-	2 (1.6%)	3.1%		9(7.1%)	7.1%
心肌梗死	4 (3.1%)	3.2%	-	4(3.1%)	5.8%		5 (3.9%)	4.0%
卒中	2 (1.6%)	2.1%	-	4(3.1%)	3.1%		2 (1.6%)	1.6%

* 由于该亚组为探索性研究，因此未标注p值。

表9 PEGASUS研究中国亚组采用TIMI和PLATO定义划分的治疗中出血事件分析 -安全性分析集

特征	替格瑞洛90mg bid N=120 发生事件患者例数(%)	KM%	替格瑞洛60mg bid N=125 发生事件患者例数(%)	KM%	安慰剂 N=123 发生事件患者例数(%)	KM%
TIMI 主要出血	1(0.8%)	1.1%	2(1.6%)	2.1%	0 (0.0%)	0.0%
致命性出血	0 (0.0%)	0.0%	1 (0.8%)	1.0%	0 (0.0%)	0.0%
颅内出血	0 (0.0%)	0.0%	1 (0.8%)	1.0%	0 (0.0%)	0.0%
其它TIMI主要出血	1 (0.8%)	1.1%	1 (0.8%)	1.1%	0 (0.0%)	0.0%
TIMI主要出血或次要出血	2 (1.7%)	2.2%	2 (1.6%)	2.1%	0 (0.0%)	0.0%
PLATO致命性/危及生命的出血	2 (1.7%)	2.2%	2 (1.6%)	2.1%	0 (0.0%)	0.0%
致命性出血	0 (0.0%)	0.0%	1 (0.8%)	1.0%	0 (0.0%)	0.0%
其它主要出血	1 (0.8%)	1.1%	0 (0.0%)	0.0%	0 (0.0%)	0.0%

* 其它' TIMI大出血是指所有被定为TIMI主要出血的非致命性、非ICH颅内出血出血。

【药理毒理】

药理作用：

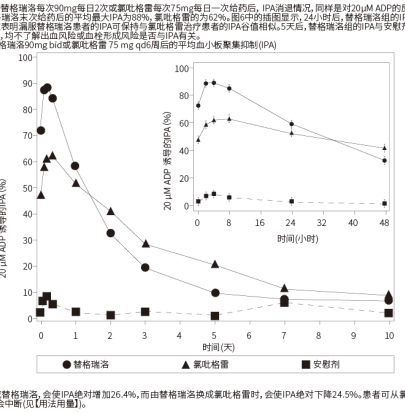
替格瑞洛是一种环戊三唑嘧啶(CPTP)类化合物，替格瑞洛及其主要代谢产物能可逆性地与血小板P2Y12 ADP受体相互作用，阻断信号传导和血小板活化。替格瑞洛及其活性代谢产物的活性相当。替格瑞洛还可通过抑制平衡型核苷转运体-1 (ENT-1)增加腺酐内源性腺苷水平。

已证实替格瑞洛可在健康受试者和ACS患者中增强如下腺苷诱导的效应：血管扩张 (通过在健康志愿者和ACS患者中测量冠状动脉血流量增加情况而确定；头痛)，血小板功能抑制 (人全血体外试验测得) 和呼吸困难。但是，尚不清楚所观察到的腺苷增加与临床结果 (如：患病率-死亡率) 之间的关系。

在一项6周开放研究中，比较替格瑞洛和氯吡格雷抑制血小板聚集(IPA)的作用，对以20μMADP作为血小板聚集激动剂的急性和慢性血小板抑制效应进行了研究。

负荷剂量替格瑞洛180mg或氯吡格雷600mg给药后，在研究第1天对IPA起始作用进行了评价。如图5所示，替格瑞洛作用时间点的IPA均较高。约在2小时时，达到了替格瑞洛最大IPA作用，并持续了至少6小时。

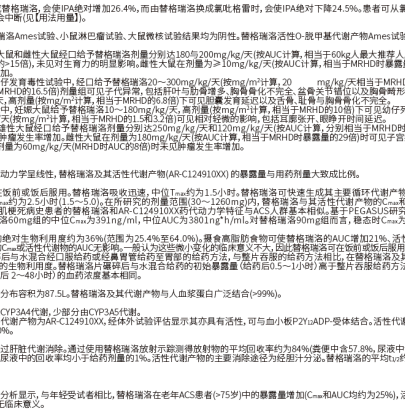
图5. 单次口服安慰剂、180mg替格瑞洛或氯吡格雷600mg后的平均血小板聚集抑制(±SE)



用药6周后，评价替格瑞洛每次90mg每日2次或氯吡格雷每次75mg每日一次给药后，IPA消退情况，同样是对20μM ADP的反应。

如图6所示，替格瑞洛未次给药后的平均最大IPA为88%，氯吡格雷的为62%。图6中的插图显示，24小时后，替格瑞洛组的IPA(58%)与氯吡格雷组IPA (52%)相似。这表明满服替格瑞洛患者的IPA可保持与氯吡格雷治疗患者的IPA合值相似。5天后，替格瑞洛组的IPA与安慰剂组的IPA相似。对于替格瑞洛或氯吡格雷，均不了解出血风险或出血形式风险是否与IPA有关。

图6. 接受安慰剂、替格瑞洛90mg bid或氯吡格雷 75 mg qd6周后的平均血小板聚集抑制(IPA)



由氯吡格雷换成替格瑞洛，会使IPA绝对增加26.4%，而由替格瑞洛换成氯吡格雷时，会使IPA绝对下降24.5%。患者可从氯吡格雷换成替格瑞洛，抗血小板作用不会中断(见【用法用量】)。

毒理研究：

遗传毒性：替格瑞洛Ames试验、小鼠体巨噬试验、大鼠微核试验结果均为阴性。替格瑞洛活性O-脱甲基代谢产物Ames试验与小鼠淋巴瘤试验结果均为阴性。

生殖毒性：雄性大鼠和雌性大鼠经口给予替格瑞洛剂量分别达180与200mg/kg/天(按AUC计算，相当于60kg人最大推荐人用剂量90mg，每日2次(MRHD)时暴露量的~15倍)，未见对生育力的明显影响。雌性大鼠在剂量为≥10mg/kg/天(按AUC计算，相当于MRHD时暴露量的1.5倍)时可见动情周期延长等情况。

妊娠大鼠胚胎胎仔发育毒性试验中，经口给予替格瑞洛20～300mg/kg/天(按mg/m²计算，20 mg/kg/天相当于MRHD)，300mg/kg/天(按mg/m²计算，相当于MRHD的16.5倍)剂量组可见子代异常，包括肝叶与肋骨增多、胸骨骨化不完全、益骨关节错位以及胸骨畸形。妊娠家兔经予替格瑞洛21～63mg/kg/天，高剂量(按mg/m²计算，相当于MRHD的6倍)下可见胸腺发育延迟以及含骨、肋骨与胸骨骨化不完全。

围产期毒性试验中，妊娠大鼠给予替格瑞洛10～180mg/kg/天，高剂量(按mg/m²计算，相当于MRHD的10倍)下可见幼仔死亡和对幼仔生长的影响。10与60mg/kg/天(按mg/m²计算，相当于MRHD的1.5和3.2倍)可见相对轻微的影响，包括后膈张开、眼睁开时间延迟。

致癌性：小鼠与雄性大鼠经口给予替格瑞洛剂量分别为60和200mg/kg/天和120mg/kg/天(按AUC计算，分别相当于MRHD时暴露量的19倍和15倍)，未见经药相关的肿瘤发生率增加。雌性大鼠在剂量为180mg/kg/天(按AUC计算，相当于MRHD时暴露量的29倍)时可见子宫癌、子宫腺癌和肝细胞腺瘤发生率增加，剂量为60mg/kg/天(MRHD时AUC的98倍)时未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

一般特征：

替格瑞洛的药代动力学呈线性，替格瑞洛及其活性代谢产物(AR-C124910XX)的暴露量与用药剂量大致成比例。

吸收：

替格瑞洛片可在饭前或饭后服用。替格瑞洛吸收迅速，中位T_{max}约为1.5小时。替格瑞洛可快速生成其主要循环代谢产物AR-C124910XX(也是活性物质)，中位T_{max}约为2.5小时(1.5～5 0)。在所研究的剂量范围(30～1260mg)内，替格瑞洛与其活性代谢产物的C_{max}和AUC与用药剂量大致成比例增加。每心肌梗死病史患者的替格瑞洛和AR-C124910XX药代动力学特征与ACS人群基本相似。基于PEGASUS研究的群体药代动力学分析，稳态时替格瑞洛60mg组的中位C_{max}为391ng/ml，中位AUC为3801ng*h/mL。对替格瑞洛90mg组而言，稳态时C_{max}为627ng/ml，AUC为6255 ng*h/mL。

替格瑞洛的平均绝对生物利用度约为36%(范围为25.4%至64.0%)。餐食高脂肪食物可使替格瑞洛的AUC增加21%、活性代谢物的C_{max}下降22%，但对替格瑞洛的C_{max}或活性代谢物的AUC无影响。一般认为这些微小变化的临床意义不大，因此替格瑞洛可在饭前或饭后服用。

替格瑞洛片碾碎后与水混合经口服给药或经鼻胃管给药至胃部的给药方法，与整片吞服的给药方法相比，在替格瑞洛及其活性代谢物的AUC和C_{max}方面具有相似的生物利用度。替格瑞洛片碾碎与水混合给药的初始暴露量 (给药后0.5～1小时) 高于整片吞服给药方法在同一时间段内的暴露量，但之后 (给药后 2～48小时) 的血药浓度基本相同。

分布：

替格瑞洛的稳态分布容积为87.5L。替格瑞洛及其代谢产物与人血浆蛋白广泛结合(>99%)。

代谢：

替格瑞洛主要经CYP3A4代谢，少部分由CYP3A5代谢。

替格瑞洛的主要代谢产物为AR-C124910XX，经体外试验评估显示其亦具有活性，可与血小板P2Y12 ADP-受体结合。活性代谢产物的全身暴露约为替格瑞洛的30～40%。

排泄：

替格瑞洛主要通过肝脏代谢消除。通过使用替格瑞洛放射示踪测得放射物的平均回收率约为84%(粪便中含57.8%，尿液中含26.5%)。替格瑞洛及其活性代谢产物在尿液中的回收率均小于给药剂量的1%。活性代谢产物的主要消除途径为经胆汁分泌。替格瑞洛的平均$t_{1/2}$约为7小时，活性代谢产物为9小时。

特殊人群：

老年人：

群体药代动力学分析显示，与年轻受试者相比，替格瑞洛在老年ACS患者(>75岁)中的暴露量增加(C_{max}和AUC均约为25%)，活性代谢产物的暴露量也增加。这些差异无临床意义。

儿童患者：

尚未在儿童人群中对替格瑞洛进行评估。

性别：

与男性患者相比，女性患者对替格瑞洛(C_{max}和AUC分别为52%和37%)及其活性代谢产物(C_{max}和AUC均约为50%)的暴露较高。这些差异无临床意义。

肾损害：

与肾功能正常的受试者相比，替格瑞洛在严重肾损害(肌酐清除率<30ml/分钟)患者中的暴露量约降低20%，其活性代谢产物的暴露量约升高17%。

肝损害：

与健康受试者相比，替格瑞洛在轻度肝损害患者中的C_{max}和AUC分别高12%和23%，但替格瑞洛的IPA效应相似。目前尚未在重度肝损害的患者中对替格瑞洛进行研究，并且没有关于替格瑞洛治疗中度肝功能损害患者的药代动力学信息。在基线时一次或多次肝功能检查结果显示肝功能指标中度或重度升高的患者中，替格瑞洛血药浓度平均高于给药剂量与基线时无肝损害的患者相似或略高。不建议在中度肝功能损害患者中进行剂量调整。

种族：

亚裔患者的平均生物利用度比加索裔患者高39%。自我认定为黑人患者的替格瑞洛生物利用度比高加索裔患者低18%。在临床药理学研究中，替格瑞洛在日本人受试者中的暴露量(C_{max}和AUC)约比高加索人高40%(校正体重后约为20%)，替格瑞洛在健康中国受试者中暴露量比高加索人高40%。西班牙裔或拉丁美洲裔患者的暴露量与高加索人相似。

【贮藏】密封，30℃以下保存。
【包装】PVC/PVDC泡罩包装，14片/板，1板/盒，2板/盒，3板/盒，4板/盒。
【有效期】36个月
【执行标准】YBH01432019
【批准文号】国药准字H20193177
【上市许可持有人】
企业名称：南京正大天晴制药有限公司
地　址：南京经济技术开发区惠政路9号
邮政编码：210038
电话号码：025-85109999
传真号码：025-85803122
网　址：www.njcttq.com
【生产企业】
企业名称：南京正大天晴制药有限公司
生产地址：南京经济技术开发区恒广路99号
邮政编码：210046
电话号码：025-85109999
传真号码：025-85803122
网　址：www.njcttq.com