

核准日期:

修改日期:

替格瑞洛片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警告：出血风险

- 与其它抗血小板药物相同，本品可导致显著的、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颅内出血病史的患者中使用本品。
- 请勿在计划接受急诊冠状动脉旁路血管移植术(CABG)的患者中使用替格瑞洛。如可能，应在任何手术前至少 5 天停用本品。
- 如可能，请在不停用本品的情况下对出血进行治疗。停用本品会增加后续心血管事件的风险。

警告：阿司匹林剂量和本品的疗效

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，在给予任何初始剂量后，阿司匹林维持剂量为 75~100mg/天。

【药品名称】

通用名称：替格瑞洛片

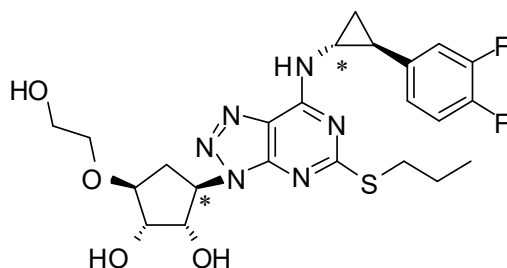
英文名称：Ticagrelor Tablets

汉语拼音：Tigeruiluo Pian

【成份】

本品活性成份为替格瑞洛，其化学名称为：(1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-3-[7-[(1*R*, 2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基]-5-丙硫基-3*H*-[1,2,3]三唑[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：C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S

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】

本品与阿司匹林合用，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发病后最初12个月内，本品的疗效优于氯吡格雷。

在ACS患者中，对本品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。本品可在饭前或饭后服用。

除非有明确禁忌，本品应与阿司匹林联合用药。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。

急性冠脉综合征患者：

本品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2次，推荐维持治疗12个月。除非有临床指征需要中止本品治疗（见【临床试验】）。

有心肌梗死病史的患者：

有心肌梗死病史至少 1 年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，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，在用本品 90mg 或其它二磷酸腺苷（ADP）受体抑制剂治疗 1 年后，可立即开始给予本品 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 受体抑制剂后 1 年内开始本品治疗。服用本品超过三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，应在预定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，可将本品碾碎成细粉末，并用半杯水与之混合，立即饮服。之后再用水清洗杯子，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：

本品在 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】）。

肝功能损害：

尚未在重度肝功能损害患者中对本品进行研究，因此，本品禁用于重度肝功能损害患者。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，接受替格瑞洛联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 8.5%）。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

临床研究中及上市后经验报告了以下不良反应（表 1）。

不良反应按照国际医学用语词典（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（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1000$ ， $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1000$ ）、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）分类的不良反应

系统器官分类	十分常见	常见	偶见	未知
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			血栓性血小板减少性紫癜 ^c
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 ^d	痛风/痛风性关节炎		
精神病类			意识混乱	

神经系统疾病		头晕, 晕厥, 头痛	颅内出血 ^m	
眼器官疾病			眼出血 ^e	
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 ^f		
胃肠道系统疾病		胃肠道出血 ^g 、 腹泻、恶心、消化不良、便秘	腹膜后出血	
皮肤及皮下组织类疾病		皮下或皮肤出血 ^h 、 皮疹、瘙痒		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			肌肉出血 ⁱ	
肾脏及泌尿系统疾病		尿道出血 ^j		
生殖系统及乳腺疾病			生殖系统出血 ^k	
各类检查		血肌酐升高 ^d		
各类损伤、中毒及手术并发症		术后出血、外伤出血 ^l		

^a 如, 膀胱癌、胃癌、结肠癌出血。

^b 如, 瘀伤倾向增加、自发性血肿、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 如, 结膜、视网膜、眼内出血。

^f 如, 鼻衄、咯血。

^g 如, 牙龈出血、直肠出血、胃溃疡出血。

^h 如, 瘀斑、皮肤出血、瘀点。

ⁱ 如, 关节血肿、肌肉出血。

^j 如, 血尿、膀胱炎出血。

^k 如, 阴道出血、血性精液、绝经后出血。

^l 如, 挫伤、外伤血肿、外伤出血。

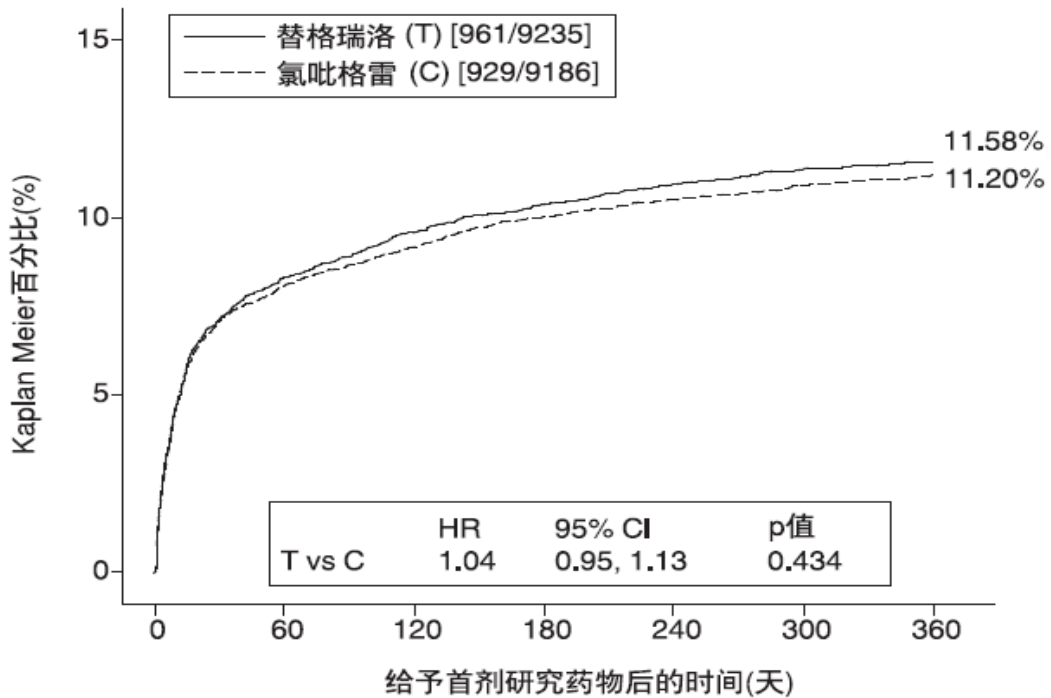
^m 如, 自发性、手术相关或外伤性颅内出血。

对特定不良反应的说明

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



		处于风险中的患者数(N)						
		9235	7246	6826	6545	5129	3783	3433
T								
C		9186	7305	6930	6670	5209	3841	3479

PLATO 研究中出血率的总体结果如表 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 2 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	0.0058
PLATO 总体主要+次要出血	16.1	14.6	0.0084
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低血容量休克或严重低血压需要升压药或手术。

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 50g/L) 或颅内出血。

TIMI 次要出血: 伴临床明显的血红蛋白下降 30-50g/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 PLATO 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 20 例（0.2%），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，且在两个治疗组间无差异。每组中有 6 例患者发生了致命性 CABG 出血。

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）。替格瑞洛组由于非操作相关出血而导致停止治疗的发生率（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数量（26 例患者发生 27 例次出血，0.3%）多于氯吡格雷组（ $n=14$ 例次出血，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 研究中的出血结果：

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）

安全性终点	替格瑞洛 60mg，每日 2 次+阿司匹林 N=6958		阿司匹林单药治疗 N=6996	p-值
	KM%	风险比 (95% CI)	KM%	
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,	1.4	<0.0001

		3.35)		
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	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO 主要或次要出血	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

出血分类定义：

TIMI 主要出血：致命性出血、或任何颅内出血、或临床明显出血体征伴血红蛋白（Hgb）降低 $\geq 50\text{g/L}$ ，或当 Hgb 不可得时血细胞压积（Hct）降低 15%。

致命性出血：直接导致 7 天内死亡的出血事件。

ICH：颅内出血。

其他 TIMI 主要出血：非致命性且非颅内出血 TIMI 主要出血。

TIMI 次要出血：伴临床明显的血红蛋白下降 30-50g/L。

TIMI 需就医出血：需要干预或导致住院或促使评估。

PLATO 主要致命性/危及生命的出血：致命性出血、或任何颅内出血、或伴有心包填塞的心包内出血、或伴低血容量休克或需加压剂/强心剂或手术的重度低血压、或伴临床明显的血红蛋白降低 $>50\text{g/L}$ 或输血 ≥ 4 个红细胞单位。

其他 PLATO 主要出血：显著功能丧失、或伴临床明显的血红蛋白下降 30-50g/L、或输血 2-3 个红细胞单位。

PLATO 次要出血：需要医药干预以止血或治疗出血。

在 PEGASUS 中，替格瑞洛 60mg 每日 2 次组中 TIMI 主要出血事件的发生率高于阿司匹林单药治疗组。与阿司匹林单药治疗组相比，未观察到致命性出血的出血风险升高，仅观察到颅内出血风险轻微升高。本研究中致命性出血事件较少，替格瑞洛 60mg 治疗组中 11 例（0.3%），阿司匹林单药治疗组中 12 例（0.3%）。替格瑞洛 60mg 治疗患者中观察到 TIMI 主要出血风险增加主要是由于胃肠道 SOC 事件引起其他 TIMI 主要出血的发生频率更高。

在 TIMI 主要或次要出血、PLATO 主要出血和 PLATO 主要或次要出血类别中，出血增加模式与 TIMI 主要出血事件类似（见表 3）。与阿司匹林单药治疗相比，替格瑞洛 60mg 治疗患者中因出血而中止治疗的事件更常见（分别为 1.5%和 6.2%）。这些出血中的大部分严重程度较低（分类为 TIMI 需就医出血），如：鼻衄、瘀伤和血肿。

多个预定义亚组（例如：按年龄、性别、体重、人种、地理区域、合并症、合并治疗

以及病史划分)之间,替格瑞洛 60mg 治疗患者在 TIMI 主要出血、TIMI 主要或次要出血以及 PLATO 主要出血事件方面的出血特征一致。

颅内出血:替格瑞洛 60mg 和阿司匹林单药治疗组中报告的自发性颅内出血的发生率相似(两个治疗组中均 n=13, 0.2%)。与阿司匹林单药治疗组相比(n=10, 0.1%),替格瑞洛 60mg 治疗组(n=15, 0.2%)中创伤性和手术性颅内出血的发生率略有增加。替格瑞洛 60mg 组中有 6 例致命性颅内出血,阿司匹林单药治疗组中有 5 例致命性颅内出血。鉴于研究人群的显著合并症和心血管风险因素,两治疗组中的颅内出血发生率均较低。

呼吸困难

应用替格瑞洛治疗的患者中有呼吸困难(感觉呼吸急促)的报告。在 PLATO 研究中,替格瑞洛组和氯吡格雷组分别有 13.8%和 7.8%的患者报告了呼吸困难的不良事件(包括呼吸困难、静息时呼吸困难、劳力性呼吸困难、阵发性夜间呼吸困难和夜间呼吸困难)。研究者认为替格瑞洛组 2.2%的患者和氯吡格雷组 0.6%的患者发生的呼吸困难与接受的治疗有因果关系,其中少数为严重不良反应(替格瑞洛组 0.14%,氯吡格雷组 0.02%)。呼吸困难症状多为轻度至中度,多数在治疗开始后早期单次发作。

与氯吡格雷相比,接受替格瑞洛治疗的哮喘/(慢性阻塞性肺病) COPD 患者发生非严重呼吸困难(替格瑞洛组 3.29%,氯吡格雷组 0.53%)和严重呼吸困难(替格瑞洛组 0.38%,氯吡格雷组 0.00%)的风险加大。在绝对值方面,该组的风险高于总体 PLATO 人群的风险。

这些呼吸困难事件中约有 30%在 7 天内消除。PLATO 中包括了基线即有充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺病或哮喘的患者,这些患者和老年患者中报告呼吸困难者更多。替格瑞洛组 0.9%的患者因呼吸困难停用研究药物,氯吡格雷组为 0.1%。替格瑞洛组较高的呼吸困难发生率与新发或恶化的心肺疾病无关。替格瑞洛对肺功能检查无影响。

PEGASUS 研究中,14.2%服用替格瑞洛 60mg 每日 2 次的患者和 5.5%服用阿司匹林单药的患者报告了呼吸困难。和 PLATO 研究一样,最常报告的呼吸困难严重程度为轻至中度(见【注意事项】)。被报告呼吸困难的患者趋向于老年人,并且基线时有相对频繁的呼吸困难、COPD、哮喘。

实验室检查

血清肌酐:

PLATO 研究中,接受替格瑞洛 90mg 治疗患者观察到 7.4%的血清肌酐水平升高>50%,相比之下,5.9%氯吡格雷治疗患者的血清肌酐水平升高>50%。这种升高一般不会随着治疗持续而进展,通常随着治疗继续而降低。即便在那些治疗中升幅最大的人当中,停药后也观察到逆转的证据。PLATO 研究治疗组中肾脏相关的严重不良事件未出现差异,例如急性肾衰竭、慢性肾衰竭、中毒性肾病或少尿。

PEGASUS 研究中,约 4%替格瑞洛 60mg 治疗患者的血清肌酐水平升高>50%,与阿司匹

林单药治疗患者比例相似。替格瑞洛治疗组和阿司匹林单药治疗组中，肾脏相关不良事件的发生率相似（不论年龄和基线肾功能情况如何）。

尿酸升高：在 PLATO 研究中，接受替格瑞洛治疗的患者中有 22% 的患者血清尿酸水平升高至超过正常值上限，而接受氯吡格雷治疗的患者中有 13% 出现此情况。在 PEGASUS 中，替格瑞洛 90mg、60mg 以及安慰剂组的相应百分比分别为 9.1%，8.8% 以及 5.5%。替格瑞洛治疗组平均血清尿酸水平升高约 15%，氯吡格雷组约升高 7.5%，停止治疗后，替格瑞洛组降低约 7%，但氯吡格雷组未发生降低。在 PEGASUS 研究中，发现替格瑞洛 90mg 和 60mg 组的平均血清尿酸水平出现可逆性升高，升高幅度分别为 6.3% 和 5.6%，与之相比，安慰剂组则降低 1.5%。在 PLATO 中，替格瑞洛组与氯吡格雷组的痛风性关节炎的发生频率分别为 0.2% 和 0.1%。在 PEGASUS 中，替格瑞洛 90mg、60mg 以及安慰剂组痛风/痛风性关节炎的相应频率分别为 1.6%、1.5% 以及 1.1%。

心动过缓：

在 PLATO 的一项纳入约 3000 例患者的 Holter 亚组研究中，急性期替格瑞洛治疗组发生心室停搏的患者（6.0%）多于氯吡格雷（3.5%）治疗组；急性期结束后 1 个月，发生率分别为 2.2% 和 1.6%。PLATO 和 PEGASUS 研究排除了心动过缓不良事件风险增加的患者（例如，患有病态窦房结综合征、2 度或 3 度 AV 阻滞或心动过缓相关晕厥但未装起搏器的患者）。PLATO 研究中，替格瑞洛 90mg 治疗组和氯吡格雷治疗组分别有 1.7% 和 1.5% 患者报告了晕厥、先兆晕厥和意识丧失。PEGASUS 研究中，替格瑞洛 60mg 治疗组和阿司匹林单药治疗组分别有 1.2% 和 0.9% 患者报告了晕厥。

【禁忌】

对替格瑞洛或本品任何辅料成分过敏者。

活动性病理性出血（如消化性溃疡或颅内出血）的患者。

有颅内出血病史者。

重度肝功能损害患者。

因联合用药可导致替格瑞洛的暴露量大幅度增加，禁止替格瑞洛片与强效 CYP3A4 抑制剂（如：酮康唑、克拉霉素、蔡法唑酮、利托那韦和阿扎那韦）联合用药。

【注意事项】

出血风险

应权衡替格瑞洛用药对患者带来的已知出血风险增加与预防动脉粥样硬化血栓事件获益。如有临床指征，以下患者应慎用替格瑞洛：

- 有出血倾向（例如近期创伤、近期手术、凝血功能障碍、活动性或近期胃肠道出血）或创伤风险增加的患者慎用本品。有活动性病理性出血的患者、有颅内出血病史的患者、重度肝功能损害的患者禁用本品。

- 在服用替格瑞洛片后 24 小时内联合使用其它可能增加出血风险药品（例如：用非甾体抗炎药（NSAIDs）、口服抗凝血药和/或纤溶剂）的患者，慎用本品。

血小板输注不能逆转健康志愿者中替格瑞洛的抗血小板效应，对于出血患者不太可能有临床获益。由于合并使用替格瑞洛和去氨加压素不会降低模板法出血时间，因此去氨加压素可能对临床出血事件没有作用。

抗纤维蛋白溶解疗法（氨基己酸或氨甲环酸）和/或重组因子 VIIa 疗法可能会增强止血作用。在确定出血原因且控制出血后，可重新使用替格瑞洛片。

手术：

建议每一位患者，在他们将要接受任何择期手术之前和服用任何新药之前，应告知医师和牙医其正在使用替格瑞洛。

在 PLATO 研究中，对于进行冠状动脉旁路移植术（CABG）的患者，当在手术前一天停药时，替格瑞洛引起的出血事件多于氯吡格雷，但是，在手术前 2 天或更多天停药时，则两组的主要出血事件发生率相当。对于实施择期手术的患者，如果抗血小板药物治疗不是必须的，应在术前 5 天停止使用替格瑞洛。

肝功能损害：

中度肝功能损害患者中替格瑞洛用药经验有限，建议谨慎用药。重度肝功能损害患者禁忌使用替格瑞洛（见【用法用量】和【药代动力学】）。

处于心动过缓事件危险中的患者：

动态心电图监测显示，与氯吡格雷相比，替格瑞洛治疗期间，无症状**心室停搏（心室停搏时间≥3 秒）**频率升高。在评估替格瑞洛的安全性和有效性的主要研究中，已经排除了心动过缓事件风险很大的患者（例如患有病态窦房结综合征、2 度或 3 度房室传导阻滞或心动过缓相关晕厥但未装起搏器的患者）。由于在这些患者中的临床经验有限，因此应慎用替格瑞洛。

此外，在替格瑞洛与已知可引起心动过缓的药物联用时也应该小心。但在 PLATO 试验中，在与一种或多种已知可引起心动过缓的药物（例如 96%β-受体阻滞剂、33%钙通道阻滞剂地尔硫卓和维拉帕米、以及 4%地高辛）合用后，未观察到具有临床意义的不良反应。

PLATO 的 Holter 亚组研究期间，在 ACS 急性期，替格瑞洛组发生心室停搏>3 秒的患者多于氯吡格雷组（分别为 6.0%、3.5%）。在 ACS 急性期内，替格瑞洛治疗组中，Holter 监测发现慢性心力衰竭（CHF）患者心室停搏的增加高于总体研究人群；但在用替格瑞洛治疗 1 个月时未出现此类状况，与氯吡格雷组相比也无明显增加。在该患者人群中，未出现与此不平衡情况相关的不良临床结果（包括晕厥和起搏器植入术）。

呼吸困难：

替格瑞洛治疗的患者中报告有呼吸困难，通常为轻、中度呼吸困难，无需停药即可缓

解。哮喘/COPD 患者在替格瑞洛治疗中发生呼吸困难的绝对风险可能加大，有哮喘和/或慢性阻塞性肺病（COPD）病史的患者应慎用替格瑞洛。本品导致呼吸困难的机制目前仍不清楚。如果患者报告出现了新的、持续的或加重的呼吸困难，那么应该对其进行仔细研究，如果无法耐受，则应停止本品治疗。（见【不良反应】）

在 PLATO 试验的亚组研究中，对 199 例患者（无论是否报告有呼吸困难）进行了肺功能检查。在治疗 1 个月或至少 6 个月后进行评估，未发现对肺功能的不良影响。

中枢性睡眠呼吸暂停：

目前已有服用替格瑞洛的患者出现中枢性睡眠呼吸暂停（包括陈-施呼吸）的上市后报告。如果怀疑存在中枢性睡眠呼吸暂停，应考虑进行进一步临床评估。

肌酐水平升高：

在替格瑞洛治疗期间肌酐水平可能会升高，其发病机制目前仍不清楚。在 ACS 患者中，建议应根据常规临床实践检查肾功能，在替格瑞洛治疗 1 个月后进行检查，应特别关注≥75 岁的患者、中度/重度肾功能损害患者和接受血管紧张素受体阻断（ARB）合并治疗的患者。

血尿酸增加：

替格瑞洛治疗期间可能出现高尿酸血症。对于有既往高尿酸血症或痛风性关节炎的患者应慎用替格瑞洛。为谨慎起见，不建议尿酸性肾病患者使用替格瑞洛。

血栓性血小板减少性紫癜（TTP）：

替格瑞洛用药后有极罕见的血栓性血小板减少性紫癜（TTP）的报告。其特征是血小板减少症和微血管性溶血性贫血，伴有神经系统症状、肾功能不全或发热。TTP 是一种潜在致死性疾病，需要及时治疗，包括使用血浆置换。

对用于诊断肝素诱导的血小板减少症（HIT）的血小板功能检测的干扰：

在用于诊断 HIT 的肝素诱导的血小板激活（HIPA）实验中，患者血清中的抗血小板因子 4/肝素抗体可在肝素存在的情况下激活来源于健康人的血小板。

在服用替格瑞洛治疗的患者中，已有用于 HIT 诊断的血小板功能检测（包括但不限于 HIPA 实验）结果假阴性的报道。这与替格瑞洛对患者血清/血浆中健康供体血小板上 P2Y₁₂ 受体的抑制作用有关。因此，需要提供与替格瑞洛合并治疗的信息，以解释 HIT 血小板功能检测结果。

在已发生 HIT 的患者中，应同时考虑 HIT 的血栓前状态、“抗凝剂与替格瑞洛联合治疗”使出血风险增加，对继续替格瑞洛治疗的获益-风险情况进行评估。

早期停药：

由于患者的基础疾病，早期停用任何抗血小板药物包括替格瑞洛，可导致心肌梗死、卒中和心血管死亡的风险增加，应避免提前停药。

其它：

基于在 PLATO 试验中观察到的阿司匹林维持剂量对于替格瑞洛相较于氯吡格雷疗效的关系，不推荐替格瑞洛与维持剂量>100mg 的阿司匹林联合用药（见【临床试验】）。

应避免替格瑞洛与 CYP3A4 强抑制剂合并使用（如酮康唑、克拉霉素、萘法唑酮、利托那韦和阿扎那韦），因为合并用药可能会使替格瑞洛的暴露显著增加（见【药物相互作用】）。

不建议替格瑞洛与 CYP3A4 强诱导剂（如利福平、苯妥英、卡马西平和苯巴比妥）联合用药，因为合并用药可能会导致替格瑞洛的暴露量和有效性下降。

不建议替格瑞洛与治疗指数窄的 CYP3A4 底物（即西沙必利和麦角生物碱类）联合用药，因为替格瑞洛可能会使这些药物的暴露量增加（见【药物相互作用】）。

不建议替格瑞洛与大于 40mg 的辛伐他汀或洛伐他汀联合用药。

替格瑞洛与吗啡或其他用于治疗重度疼痛的阿片类药物联合用药时请告知您的医生或药剂师，因为联合用药可能会导致替格瑞洛疗效降低（见【药物相互作用】）。

在地高辛与替格瑞洛合并用药时，建议进行密切的临床和实验室监测。

尚无替格瑞洛与维拉帕米、奎尼丁等强效 P-糖蛋白（P-gp）抑制剂和中效 CYP3A4 抑制剂联合用药可能增加替格瑞洛暴露的数据。如果无法避免联合用药，则用药时应谨慎。

对驾驶和操作机器能力的影响：

目前还无替格瑞洛对驾驶和机械操作能力影响的研究。替格瑞洛对驾驶和机械操作能力无影响或只具有微小的影响。

替格瑞洛治疗期间报告了头晕和意识模糊症状，因此，出现这些症状的患者在驾驶或操作机械时应格外小心。

钠含量：

本品每片（60mg、90mg）含有不足 1 mmol 的钠（23mg），即基本上“无钠”。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无有关怀孕妇女使用替格瑞洛治疗的对照研究。动物研究显示，母体接受约 5~7 倍人体最大推荐用药剂量（MRHD，根据体表面积）时，替格瑞洛会引发胎儿畸形。只有在获益大于对胎儿的风险时，才能在怀孕期间使用替格瑞洛。

哺乳

尚不清楚替格瑞洛或其活性代谢产物是否会分泌到母乳中。替格瑞洛可通过大鼠乳汁分泌。由于许多药物可从母乳中排出，而且替格瑞洛对哺乳婴儿有潜在严重不良反应可能，因此，应在考虑替格瑞洛对母亲的重要性后，再决定是停止哺乳还是中止药物。

【儿童用药】

本品对 18 岁以下儿童的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

老年患者无需调整剂量。见【用法用量】。

在 PLATO 和 Pegasus 研究中，43%的患者 ≥ 65 岁，15%的患者 ≥ 75 岁。各治疗组和年龄组的相对出血风险相似。

尚未观察到这些患者与年轻患者在安全性或有效性方面的总体差异，但不能排除某些老年患者对药物敏感性更高。

【药物相互作用】

替格瑞洛主要为 CYP3A4 底物和 CYP3A4 弱抑制剂。替格瑞洛还是一种糖蛋白（P-gp）底物和一种弱的 P-gp 抑制剂，并且可能会增加 P-gp 底物的暴露量。

药物和其他物质对替格瑞洛的影响：

CYP3A 抑制剂：

- CYP3A4 强效抑制剂-合并使用酮康唑可使替格瑞洛的 C_{max} 和 AUC 分别增加 2.4 倍和 7.3 倍，活性代谢产物的 C_{max} 和 AUC 分别下降 89%和 56%；预期其它 CYP3A4 的强抑制剂（克拉霉素、奈法唑酮、利托那韦和阿扎那韦）也会有相似的影响，因此应避免本品与 CYP3A 强效抑制剂（酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素、奈法唑酮、利托那韦、沙奎那韦、奈非那韦、茚地那韦、阿扎那韦和泰利霉素等）联合使用（见【禁忌】和【药代动力学】）。
- CYP3A4 中度抑制剂-地尔硫卓与替格瑞洛合用会使替格瑞洛的 C_{max} 增加 69%，AUC 增加至原来的 2.7 倍，而使活性代谢产物的 C_{max} 下降 38%，AUC 不变。替格瑞洛对地尔硫卓的血药浓度水平无影响。其他 CYP3A4 中度抑制剂（如安普那韦、阿瑞匹坦、红霉素和氟康唑）预期会有相似的影响，可与替格瑞洛合用。
- 每日大量饮用葡萄柚汁（ $3 \times 200\text{ml}$ ）后，观察到替格瑞洛的暴露量增加 2 倍。对于大多数患者而言，预期此种程度的暴露量增加并不具有临床意义。

CYP3A 诱导剂：

合并使用利福平可使替格瑞洛的 C_{max} 和 AUC 分别降低 73%和 86%，活性代谢产物的 C_{max} 未发生改变，AUC 降低 46%。预期其它 CYP3A4 诱导剂（如苯妥英、卡马西平和苯巴比妥）也会降低替格瑞洛的暴露。替格瑞洛与强效 CYP3A 诱导剂合并用药可能会降低替格瑞洛的暴露量与疗效，因此，不鼓励将这些药物与替格瑞洛合并使用。

阿司匹林：与大于 100mg 维持剂量阿司匹林合用时，会降低替格瑞洛减少复合终点事件的临床疗效。

环孢霉素（P-gp 及 CYP3A 抑制剂）

合并使用环孢霉素（600mg）和替格瑞洛，可使替格瑞洛的 C_{max} 和 AUC 分别增加 2.3 倍和 2.8 倍。合用环孢霉素后，替格瑞洛活性代谢物的 AUC 升高了 32%、 C_{max} 降低 15%。

尚无替格瑞洛与其它强效 P-糖蛋白（P-gp）抑制剂和中效 CYP3A4 抑制剂（例如维拉帕米、奎尼丁）联合用药可能增加替格瑞洛暴露的数据。如果无法避免联合用药，则用药

时应谨慎（参见【**注意事项**】）。

其它：

临床药理学相互作用研究显示，替格瑞洛与肝素、依诺肝素和阿司匹林或去氨加压素合用时，与替格瑞洛单独用药相比，对替格瑞洛或其活性代谢产物的 PK、ADP 诱导的血小板聚集没有任何影响。如出现临床指征，对于可改变止血效果的药物，与替格瑞洛联合应用时应谨慎。

在接受吗啡治疗的 ACS 患者中，已经观察到口服 P2Y₁₂ 抑制剂的暴露延迟且暴露量降低，包括替格瑞洛及其活性代谢产物（替格瑞洛的暴露量降低 35%）。此类相互作用可能与胃肠蠕动减慢有关，且适用于其他阿片类药物。其临床意义尚不明确，但研究数据表明接受替格瑞洛和吗啡联合用药的患者中替格瑞洛的疗效可能降低。对于不能暂停吗啡治疗的 ACS 患者，若认为迅速达到 P2Y₁₂ 抑制很重要，可考虑使用 P2Y₁₂ 抑制剂的注射剂。

替格瑞洛对其它药物的影响：

由 CYP3A4 代谢的药物

- 辛伐他汀：因为通过 CYP3A4 代谢，替格瑞洛可使其血清浓度升高。替格瑞洛使辛伐他汀的 C_{max} 增加 81%、AUC 增加 56%，辛伐他汀酸的 C_{max} 增加 64%、AUC 增加 52%，有些患者会增加至 2~3 倍。替格瑞洛与剂量超过 40mg/日的辛伐他汀合并给药可引发辛伐他汀不良反应，应与潜在获益之间进行权衡。辛伐他汀对替格瑞洛的血浆浓度无影响。替格瑞洛可能对洛伐他汀有相似的影响，但预期对其他他汀类药物无临床显著性影响。在与替格瑞洛合用时，辛伐他汀、洛伐他汀的给药剂量不得大于 40mg。
- 阿托伐他汀：阿托伐他汀和替格瑞洛联合用药，可使阿托伐他汀酸的 C_{max} 增加 23%、AUC 增加 36%。所有阿托伐他汀酸代谢产物的 AUC 和 C_{max} 也会出现类似增加。考虑这些增加没有临床显著意义。
- 不能排除对其他 CYP3A4 代谢他汀类药物也有相似的影响。PLATO 研究中替格瑞洛组患者接受了很多他汀类药物，其中 93% 的 PLATO 队列未出现与他汀类药物安全性有关的担忧。

替格瑞洛为 CYP3A4 弱抑制剂。不建议替格瑞洛与治疗指数狭窄的 CYP3A4 底物（即西沙必利或麦角生物碱类）联合用药，因为替格瑞洛可能会使这些药物的暴露量增加（见【**注意事项**】）。

通过 CYP2C9 代谢的药物：

替格瑞洛和甲苯磺丁脲联合用药，两种药物的血浆浓度均无改变，提示替格瑞洛不是 CYP2C9 的抑制剂，不太可能改变 CYP2C9 介导的药物（如华法林和甲苯磺丁脲）的代谢。

口服避孕药

替格瑞洛与左炔诺孕酮和炔雌醇合用时会使炔雌醇的暴露增加约 20%，但不会改变左炔诺孕酮的 PK。当替格瑞洛与左炔诺孕酮和炔雌醇合并使用时，预期不会对口服避孕药的有效性产生具有临床意义的影响。

P-gp 底物（包括地高辛、环孢霉素）

替格瑞洛和地高辛联合用药可使后者的 C_{max} 增加 75%和 AUC 增加 28%。替格瑞洛联合用药还会使地高辛平均谷浓度升高约 30%，一些个体最大可升高至原来的两倍。在地高辛存在下，替格瑞洛及其活性代谢产物的 C_{max} 和 AUC 未受影响。因此建议替格瑞洛与治疗指数较窄的 P-gp 依赖性药物（如地高辛）联合使用时，应进行适当的临床和/或实验室监测。

替格瑞洛对环孢霉素的血浆水平无影响。尚未研究替格瑞洛对其它 P-gp 底物的影响。

已知可诱导心动过缓的药物：

由于观察到无症状的心室停搏和心动过缓，因此在替格瑞洛与已知可诱导心动过缓的药物联合用药时，应谨慎用药。但在 PLATO 试验中，与一种或多种已知可诱导心动过缓的药物（例如，96%β-阻滞剂、33%钙通道阻滞剂地尔硫卓和维拉帕米以及4%地高辛）合用时，未观察到有临床意义的不良事件发生。

与其它药物联合治疗：

在临床研究中，常常将替格瑞洛与阿司匹林、质子泵抑制剂、他汀类药物、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂联合用药用于伴随疾病的长期治疗，与肝素、低分子肝素和静脉 GpIIb/IIIa 抑制剂联合用药用于伴随疾病的短期治疗。未观察到与这些药物有关的有临床意义的不良作用出现。

替格瑞洛与肝素、依诺肝素或去氨加压素联合用药对活化部分凝血酶时间（aPTT）、活化凝血时间（ACT）或 Xa 因子含量测定无影响。但是由于潜在的药效学相互作用，当替格瑞洛与已知可改变止血的药物合用时应谨慎。

由于 SSRI 治疗中报告有出血异常（如帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰），因此建议 SSRI 应慎与替格瑞洛合用，合用可能会增加出血风险。

【药物过量】

目前还没有逆转替格瑞洛作用的解毒药，预计替格瑞洛不可通过透析清除（见【药代动力学】）。应根据当地标准医疗实践治疗药物过量。与血小板抑制相关的出血风险持续时间的延长为可以预期的替格瑞洛过量药理效应，血小板输注对于出血患者不太可能具有临床获益（见【注意事项】）。如发生出血，应采取适当的支持性治疗措施。

替格瑞洛片单剂量给药高达 900mg 可很好耐受。单剂量递增研究结果显示，本品的剂量限制反应为胃肠道毒性。药物过量可能引起的具有临床意义的其它不良反应包括呼吸困难和心室停搏，应进行心电图监测。

【临床试验】

急性冠脉综合征（ACS）和心肌梗死后二级预防。

● **PLATO 研究（急性冠状动脉综合征）：**

替格瑞洛临床疗效证据源自 PLATO 研究，一项随机、双盲研究，在急性冠状动脉综合征（ACS）患者中比较替格瑞洛（N=9333）和氯吡格雷（N=9291）的疗效，两个药物均是和阿司匹林及其他标准治疗药物进行联合用药治疗。患者接受至少 6 个月最多直至 12 个月治疗。即使是已中止用药的病例，研究终点在研究完成时获得。

对于最近在 24 小时内有胸痛或症状发作的患者，随机分配至替格瑞洛或氯吡格雷治疗组。对于已经接受氯吡格雷治疗的患者，可入选并随机分配至任一研究治疗组。无论是拟采用药物或介入治疗的 ACS 患者均可以入选，但是患者的随机并不取决于将要采取的治疗方式。氯吡格雷组受试者如果在随机前未接受过氯吡格雷治疗，则给予氯吡格雷初始负荷剂量为 300mg。对于进行 PCI 治疗的患者，可根据研究者决定额外接受氯吡格雷 300mg 剂量治疗。所有随机分入替格瑞洛组的受试者均接受 180mg 负荷剂量治疗，随后接受 90mg 每日 2 次维持剂量的治疗。推荐阿司匹林合并用药的负荷剂量为 160~500mg，推荐阿司匹林的维持剂量为每日 75~100mg，但可根据本地具体情况增加阿司匹林的维持剂量。

因为替格瑞洛经 CYP3A 酶代谢，研究方案建议在两个研究治疗组中限制辛伐他汀和洛伐他汀最大剂量不超过 40mg。因出血风险增加，研究排除了过去 6 个月内曾出现颅内出血、胃肠道出血或存在其它可诱发出血因素的患者。

PLATO 研究的患者主要为男性（72%）和高加索人（92%），约 43%患者>65 岁，15%患者>75 岁。

研究主要终点为首次心血管死亡、非致命性心肌梗死（MI）（无症状 MI 除外）或非致命性卒中的复合终点。其中各项组成部分作为次要终点被评估。

研究药物中位暴露时间为 277 天，约半数患者研究前接受氯吡格雷治疗，约 99%患者在 PLATO 研究期间接受一定时间的阿司匹林治疗。基线时约 35%患者正在接受他汀类药物治疗，93%患者在 PLATO 研究期间接受一定时间的他汀类药物治疗。

主要复合终点、主要终点各组成部分的结果见表 4，各次要终点的分析以心血管（CV）死亡、心肌梗死（MI）以及卒中和全因死亡率的方式给出。

表 4. PLATO 研究中发生事件的患者分析（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 ^b	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

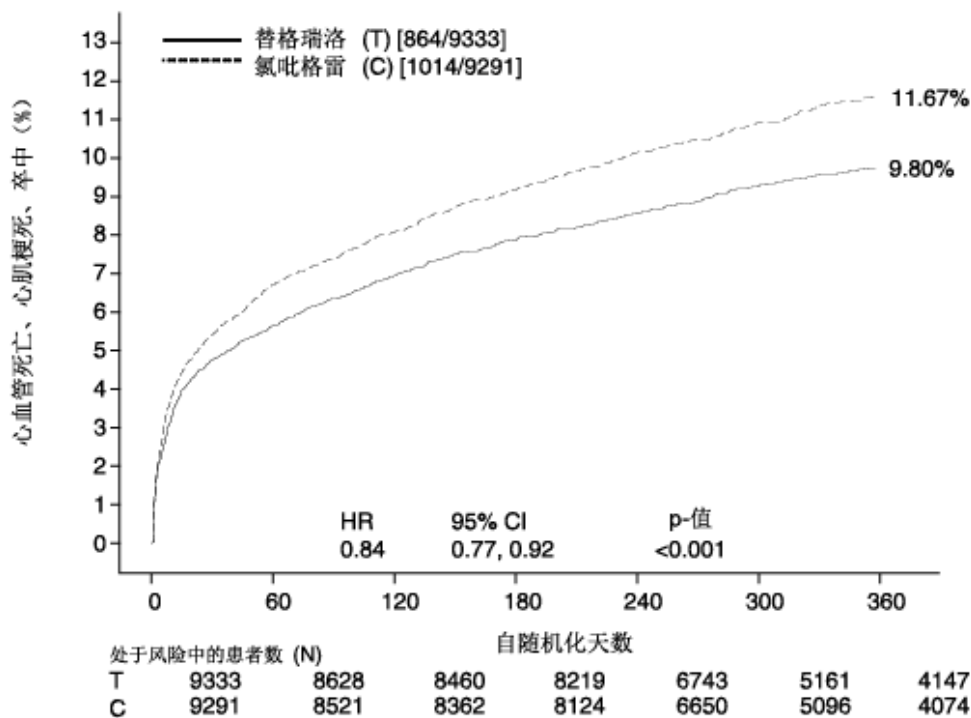
b 包括出现其他非致命性事件或死亡的患者

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 研究期间置入任意支架的 11289 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



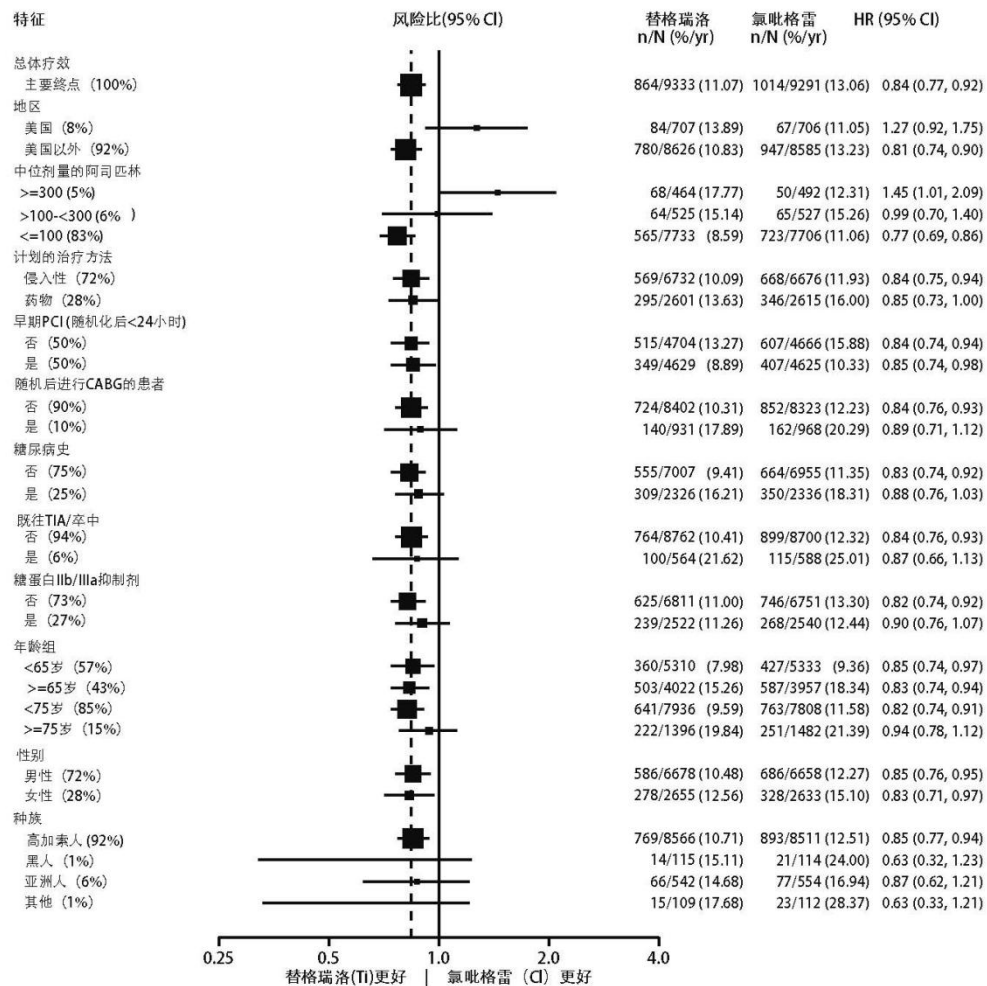
曲线在 30 天时开始分离（RRR 12%），而且在整个 12 个月的治疗期间，一直保持着分离状态。

研究了广泛的人口学、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 显示的大部分为基线特征，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 UA/NSTEMI 和 STEMI 人群中，替格瑞洛均减少了主要复合终点的发生。因此，本品 90mg 每日 2 次与低剂量阿司匹林联合用药可用于 ACS 患者（不稳定性心绞痛、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		氯吡格雷 75mg od N=207		风险比* (95%CI)
	发生事件的患 者	KM%/ 年	发生事件的患 者	KM%/年	
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			氯吡格雷 75mg od N=203			风险比* (95%CI)
	出血事 件数	发生事件 的患者数	KM%/ 年	出血事 件数	发生事件 的患者数	KM%/ 年	
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 研究中心室停搏和其它心律失常的发生情况，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 2000 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 秒的心室停搏的发生率。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室性间歇；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，有慢性心力衰竭（CHF）病史的患者在ACS急性期发生心室停搏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，替格瑞洛组非 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（ARR 1.4%，RRR 8%，HR 0.92； $p=0.0257$ ）而抵消。

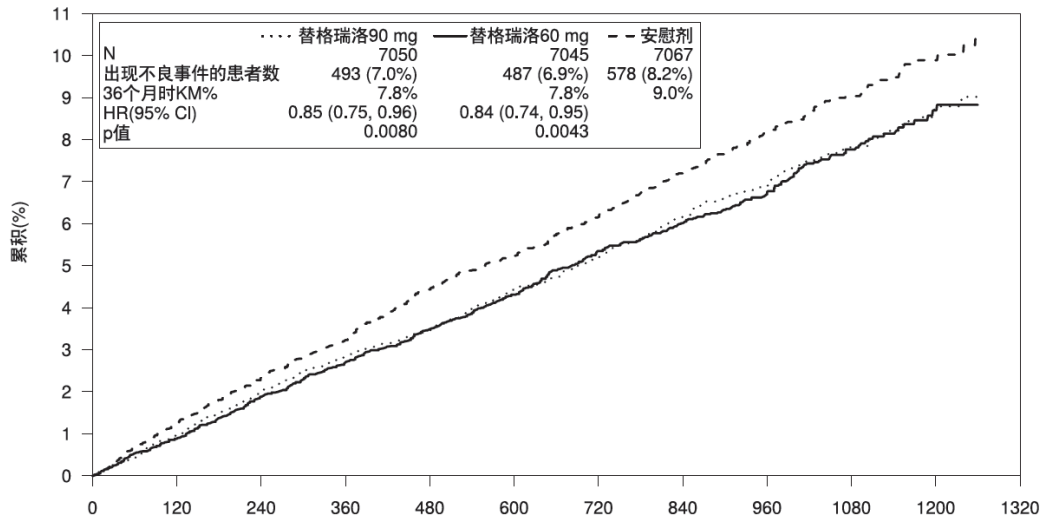
PEGASUS研究：

PEGASUS TIMI-54研究为一项在21162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2次或60mg每日2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、随机分组前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、双嘧达莫、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）



处于风险中的患者数(N)	自随机化后的天数										
替格瑞洛90mg	7050	6951	6851	6769	6703	6345	5921	4951	3651	2038	692
替格瑞洛60mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
安慰剂	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

表 7. 主要和次要疗效终点分析 (PEGASUS)

特征	替格瑞洛 60mg, 每日 2 次 + 阿司匹林 N = 7045			阿司匹林单药治疗 N = 7067		p 值
	发生事件的 患者数	KM%	HR (95%CI)	发生事件的 患者数	KM%	
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%	0.0043 (s)
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时的风险比和 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成部分首例事件的实际数量，不等于复合终点的事件数。

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

替格瑞洛 60mg 每日 2 次和 90mg 每日 2 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）且具有动脉粥样硬化血栓形成事件高风险的患者中，给予本品 60mg 每日 2 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 2 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，每日 2 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没有降低，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 60mg 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 总人群相比，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，对中国队列中的出血事件（治疗中）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、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 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			替格瑞洛 60mg bid N=129			安慰剂 N=127	
	发生事件患者例数	KM%	HR (95% CI)	发生事件患者例数	KM%	HR (95% CI)	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		替格瑞洛 60mg bid N=125		安慰剂 N=123	
	发生事件患者例数 (%)	KM%	发生事件患者例数 (%)	KM%	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 ^a 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 主要出血	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	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%
其它主要出血	1 (0.8%)	1.1%	0 (0.0%)	0.0%	0 (0.0%)	0.0%

^a ‘其它’TIMI 主要出血是指所有裁定为 TIMI 主要出血的非致命性、非颅内出血。

【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）增加局部内源性腺苷水平。

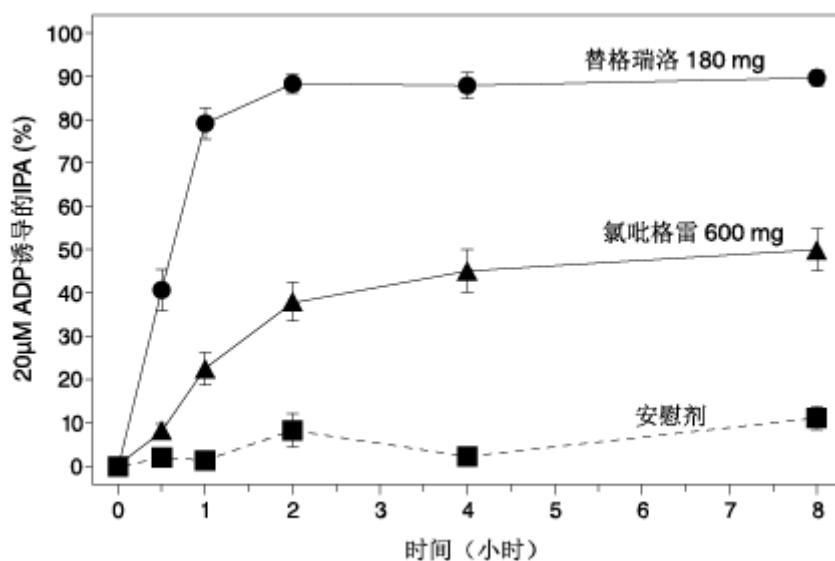
已证实替格瑞洛可在健康受试者和 ACS 患者中增强如下腺苷诱导的效应：血管扩张（通过在健康志愿者和 ACS 患者中测量冠状动脉血流量增加情况而确定；头痛），血小板功能抑制（人全血体外试验测得）和呼吸困难。但是，尚不清楚所观察到的腺苷增加与临

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20 μ M ADP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，替格瑞洛所有时间点的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8小时。

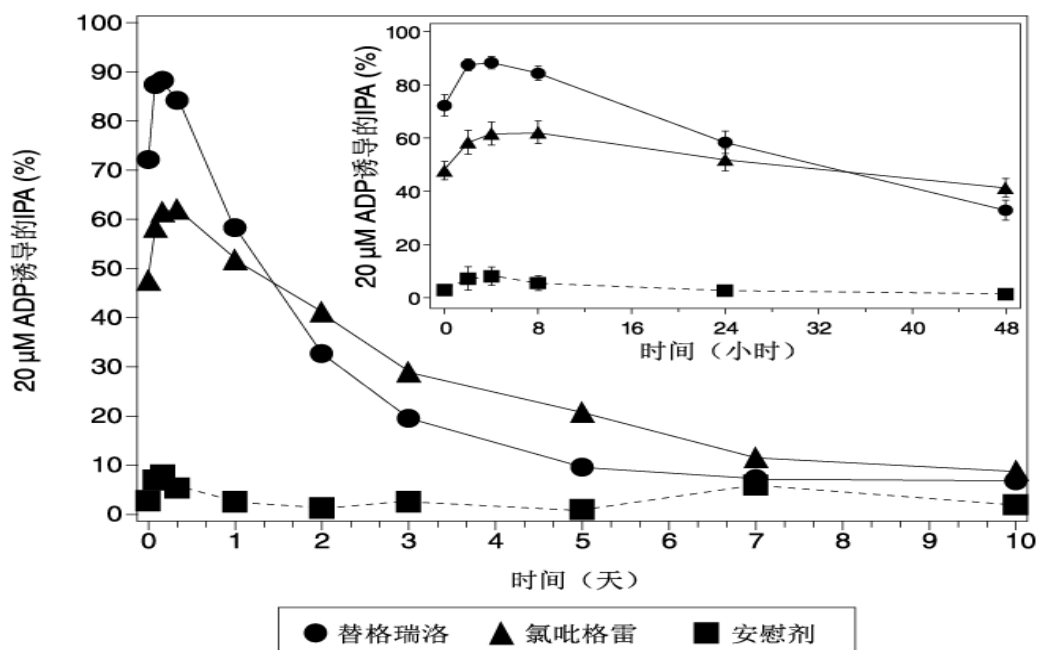
图 5. 单次口服安慰剂、180mg 替格瑞洛或氯吡格雷 600mg 后的平均血小板聚集抑制 (\pm SE)



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1次给药后，IPA消退情况，同样是对20 μ M ADP的反应。

如图6所示，替格瑞洛末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，这表明漏服替格瑞洛患者的IPA可保持与氯吡格雷治疗患者的IPA谷值相似。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血栓形成风险是否与IPA有关。

图 6. 接受安慰剂、替格瑞洛 90mg bid 或氯吡格雷 75mg qd 6 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、小鼠淋巴瘤试验、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 200 mg/kg/天（按 AUC 计算，相当于 60 kg 人最大推荐人用剂量 90 mg，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 ≥ 10 mg/kg/天（按 AUC 计算，相当于 MRHD 时暴露量的 1.5 倍）时可见动情周期异常发生率增加。

妊娠大鼠胚胎胎仔发育毒性试验中，经口给予替格瑞洛 20~300 mg/kg/天（按 mg/m^2 计算，20 mg/kg/天 相当于 MRHD）。300 mg/kg/天（按 mg/m^2 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、盆骨关节错位以及胸骨畸形。妊娠家兔给予替格瑞洛 21~63 mg/kg/天，高剂量（按 mg/m^2 计算，相当于 MRHD 的 6.8 倍）下可见胆囊发育延迟以及舌骨、耻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 10~180 mg/kg/天，高剂量（按 mg/m^2 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 60 mg/kg/天（按 mg/m^2 计算，相当于 MRHD 的 1.5 和 3.2 倍）可见相对轻微的影响，包括耳廓张开、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达 250 mg/kg/天和 120 mg/kg/天（按 AUC 计算，分别相当于 MRHD 时暴露量的 19 倍和 15 倍），未见给药相关的肿瘤发生率增加。雌性大鼠在剂量为 180 mg/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8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：

本品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。有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 6255ng*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%）。摄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。替格瑞洛片碾碎后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 P2Y₁₂ADP-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。

肾功能损害：

与肾功能正常的受试者相比，替格瑞洛在严重肾功能损害 (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%。

对于正在接受血液透析的终末期肾病患者，在非透析日接受替格瑞洛 90mg 给药后的 AUC 和 C_{max} 比肾功能正常受试者高 38% 和 51%。替格瑞洛在透析前即刻给药时观察到相似的暴露量升高幅度 (分别升高 49% 和 61%)，表明替格瑞洛不可通过透析清除。活性代谢产物暴露量的升高幅度较小 (AUC 升高 13-14%， C_{max} 升高 17-36%)。在终末期肾病患者中，替格瑞洛的血小板聚集抑制 (IPA) 效果不受透析影响，而且与肾功能正常受试者相似 (见【用法用量】)。

肝功能损害：

与健康受试者相比，替格瑞洛在轻度肝功能损害患者中的 C_{max} 和 AUC 分别高 12% 和 23%，但替格瑞洛的 IPA 效应相似。目前尚未在重度肝功能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值与基线时无升高的患者相似或略高。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高加索裔患者高 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】

30℃ 以下密封保存。

【包装】

PVC/PVDC 泡罩包装。12 片/板×1 板/盒。12 片/板×2 板/盒。14 片/板×1 板/盒。14 片/板×2 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：湖南华纳大药厂股份有限公司

注册地址：湖南浏阳生物医药园区

邮政编码：410331

电话号码：0731-85910590

传真号码：0731-85910590

网址：Http: //www.warrant.com.cn

【生产企业】

企业名称：湖南华纳大药厂股份有限公司

生产地址：湖南浏阳生物医药园区

邮政编码：410331

电话号码：0731-85910590

传真号码：0731-85910590

网址：Http: //www.warrant.com.cn