ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
03.10.2024 № 1683
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20628/01/01
№ UA/20628/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРОБІНТА® ІС

Склад:
діюча речовина: тикагрелор (ticagrelor);
1 таблетка містить 60 мг або 90 мг тикагрелору;
допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат дигідрат, натрію крохмальгліколят, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, гіпромелоза, поліетиленгліколь, кальцію карбонат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. Код АТХ В01А С24.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Лікарський засіб Тробінта® ІС містить тикагрелор, який належить до хімічного класу циклопентилтриазолопіримідинів (ЦПТП) і є пероральним, селективним антагоністом $P2Y_{12}$-рецепторів прямої дії з оборотним зв'язуванням, що запобігає аденозиндифосфат(АДФ)-опосередкованій $P2Y_{12}$-залежній активації та агрегації тромбоцитів. Тикагрелор не запобігає зв'язуванню АДФ, але, будучи зв'язаним з $P2Y_{12}$-рецептором, перешкоджає індукованій АДФ передачі сигналу. Оскільки тромбоцити беруть участь в ініціації та/або розвитку тромботичних ускладнень атеросклерозу, пригнічення функції тромбоцитів, як було показано, знижує ризик серцево-судинних (СС) подій, таких як смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт.
Тикагрелор також підвищує локальний рівень ендогенного аденозину, пригнічуючи рівноважний нуклеозидний транспортер-1 (ENT-1).
Було показано, що у здорових осіб та у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) тикагрелор посилює такі індуковані аденозином ефекти: вазодилатація (що визначається за посиленням коронарного кровотоку у здорових добровольців та пацієнтів з ГКС; головний біль), пригнічення функції тромбоцитів (*in vitro* у цільній крові людини) і задишка. Однак зв'язок між спостережуваним підвищенням рівня аденозину та клінічними наслідками (наприклад, показники захворюваності та смертності) чітко не встановлений.
Фармакодинамічні ефекти
Початок дії
У пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) на тлі застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) фармакологічний ефект тикагрелору проявляється швидко.

Про це свідчать результати визначення середнього значення пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ): через 0,5 години після застосування навантажувальної дози 180 мг тикагрелору середнє значення ПАТ становить приблизно 41 %; максимальне значення ПАТ 89 % досягається через 2–4 години після застосування дози і зберігається протягом 2–8 годин. У 90 % пацієнтів остаточне значення ПАТ > 70 % досягається через 2 години після застосування дози.

Закінчення дії

Якщо заплановано процедуру аортокоронарного шунтування (АКШ), ризик кровотечі у пацієнтів, які приймають тикагрелор, є підвищеним у порівнянні з тими, хто отримує клопідогрель, у разі припинення терапії менш ніж за 96 годин до процедури.

Дані щодо переходу з одного лікарського засобу на інший

Перехід з прийому клопідогрелю у дозі 75 мг на тикагрелор у дозі 90 мг 2 рази на добу приводить до збільшення абсолютного значення ПАТ на 26,4 %, а перехід з тикагрелору на клопідогрель призводить до зниження абсолютного значення ПАТ на 24,5 %. Пацієнти можуть бути переведені з клопідогрелю на тикагрелор без переривання антитромбоцитарної дії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічна ефективність та безпека

Клінічні докази ефективності та безпеки тикагрелору було отримано у двох дослідженнях III фази:

- дослідження PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes – Пригнічення тромбоцитів і результати лікування пацієнтів], в якому порівнювали тикагрелор і клопідогрель при їх застосуванні у комбінації з АСК та іншою стандартною терапією;
- дослідження PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients – Профілактика вторинних тромботичних подій у пацієнтів з ГКС із групи високого ризику за допомогою тикагрелору], в якому порівнювали тикагрелор у комбінації з АСК з терапією тільки АСК.

Дослідження PLATO (гострий коронарний синдром)

У дослідженні PLATO брали участь 18 624 пацієнти, у яких протягом 24 годин, що передували включенню до дослідження, розвинулися симптоми нестабільної стенокардії (НС), інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (ІМбпST) або інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ІМпST), яких спочатку лікували медикаментозно або за допомогою черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), або АКШ.

Клінічна ефективність

На тлі щоденного прийому АСК застосування тикагрелору у дозі 90 мг 2 рази на добу було більш ефективним, ніж застосування клопідогрелю у дозі 75 мг на добу, для запобігання виникненню комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть від СС подій, ІМ або інсульт, за рахунок різниці у значеннях показників «смерть від СС подій» та «ІМ». Пацієнти отримували навантажувальну дозу 300 мг клопідогрелю (у випадку ЧКВ – можливо 600 мг) або 180 мг тикагрелору.

Терапевтичний ефект досягався швидко [зниження абсолютного ризику (ЗАР) на 0,6 % і зниження відносного ризику (ЗВР) на 12 % через 30 днів] та зберігався протягом усього 12-місячного періоду лікування, що забезпечило зниження абсолютного ризику на 1,9 % на рік зі зниженням відносного ризику на 16 %. Результати дослідження свідчать про доцільність застосування пацієнтам тикагрелору у дозі 90 мг 2 рази на добу протягом 12 місяців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Лікування 54 пацієнтів з ГКС тикагрелором замість клопідогрелю дасть змогу запобігти 1 атеротромботичній події; лікування тикагрелором 91 пацієнта дасть змогу запобігти 1 випадку смерті від СС подій (див. рисунок 1 та таблицю 1).

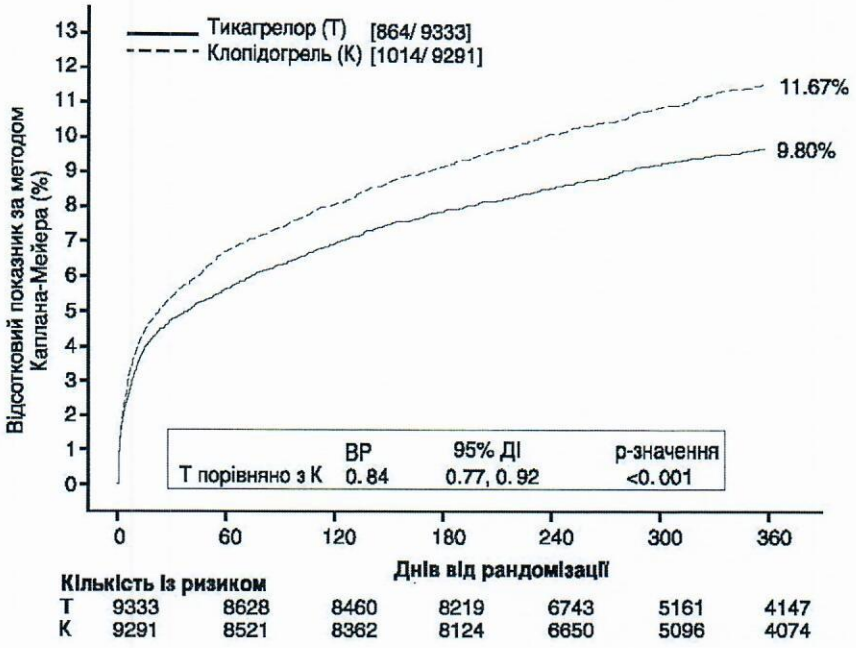
Більша ефективність тикагрелору у порівнянні з клопідогрелем не залежала від маси тіла та статі пацієнтів; наявності в анамнезі цукрового діабету, транзиторної ішемічної атаки або

негеморагічного інсульту, або реваскуляризації; супутньої терапії лікарськими засобами, включаючи гепарини, інгібітори глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів та інгібітори протонної помпи (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); від методу лікування, обраного під час рандомізації (інвазивний або медикаментозний), як у пацієнтів із НС, так і у пацієнтів із ІМбпST або ІМпST.

Виявлено слабкий зв'язок між ефективністю лікування та географічним регіоном. При цьому відношення ризиків (ВР) для первинної кінцевої точки свідчило на користь тикагрелору, який застосовували в інших країнах світу, окрім Північної Америки, представники якої складали приблизно 10 % від усієї досліджуваної популяції (p-значення взаємодії = 0,045). Експлораторний аналіз свідчить про можливий зв'язок з дозою АСК, оскільки зниження ефективності тикагрелору спостерігали при збільшенні дози АСК. Добова доза АСК для постійного щоденного застосування одночасно з тикагрелором повинна становити 75–150 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

На рисунку 1 показано оцінку ризику першого виникнення будь-якої події в комбінованій кінцевій точці ефективності.

Рис. 1. Аналіз первинної клінічної комбінованої кінцевої точки, яка включає смерть від серцево-судинних подій, інфаркт міокарда або інсульт (дослідження PLATO)



Лікування тикагрелором знижувало частоту виникнення подій первинної комбінованої кінцевої точки порівняно з клопідогрелем як у пацієнтів з НС/ІМбпST, так і у пацієнтів з ІМпST (див. таблицю 1). Таким чином, застосування тикагрелору у дозі 90 мг 2 рази на добу у комбінації з низькими дозами АСК можна призначати пацієнтам з ГКС (НС, ІМбпST або ІМпST); включаючи пацієнтів, яких лікують медикаментозно або за допомогою ЧКВ або АКШ.

Таблиця 1

Аналіз первинної та вторинної кінцевих точок ефективності (дослідження PLATO)

	Тикагрелор, 90 мг 2 рази на добу (% пацієнтів із подіями) n = 9 333	Клопідогрель, 75 мг 1 раз на добу (% пацієнтів із подіями) n = 9 291	ЗАР[a)] (%/рік)	ЗВР[a)] (%) (95 % ДІ)	*p*-значення

Смерть від СС подій, ІМ (за винятком безсимптомної форми ІМ) або інсульт	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Інвазивний метод	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Медикаментозний метод	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444[г)]
Смерть від СС подій	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
ІМ (за винятком безсимптомної форми ІМ)[б)]	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Інсульт	1,3	1,1	–0,2	–17 (–52; 9)	0,2249
Смерть через будь-яку іншу причину, ІМ (за винятком безсимптомної форми ІМ) або інсульт	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Смерть від СС подій, загальна кількість ІМ, СРІ, РІ, ТІА або інша АТП[в)]	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Загальна смертність	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003[г)]
Визначений тромбоз стента	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123[г)]

[а)] ЗАР — зниження абсолютного ризику; ЗВР — зниження відносного ризику = (1–ВР) × 100 %. Негативний показник «ЗВР» вказує на збільшення показника «відносний ризик».

[б)] За винятком безсимптомної форми інфаркту міокарда.

[в)] СРІ — серйозна рецидивна ішемія; РІ — рецидивна ішемія; ТІА — транзиторна ішемічна атака; АТП — артеріальна тромботична подія. Загальна кількість випадків ІМ охоплює випадки безсимптомної форми ІМ; дата повідомлення про подію встановлена як дата події.

[г)] Номінальний рівень значущості; усі інші результати є формально статистично значущими за результатами попередньо визначеної багаторівневої процедури тестування.

Генетичне піддослідження PLATO

Генотипування 10 285 пацієнтів за CYP2C19 та ABCB1 у дослідженні PLATO встановило зв'язок між групами за генотипом і результатами дослідження PLATO. Переваги тикагрелору над клопідогрелем у зниженні частоти виникнення основних СС подій не залежали значною мірою від генотипу CYP2C19 або ABCB1 пацієнтів. Загальна частота великих кровотеч у дослідженні PLATO не відрізнялася у групах пацієнтів, які приймали тикагрелор та клопідогрель, незалежно від генотипу CYP2C19 або ABCB1. Частота не пов'язаних з АКШ великих кровотеч за критеріями дослідження PLATO була підвищеною при застосуванні тикагрелору у порівнянні з клопідогрелем у пацієнтів з одним або більше алелями CYP2C19, які мають втрату функції, але була подібною до такої при застосуванні клопідогрелю у пацієнтів, які не мають алелів із втратою функції.

Комплексна оцінка ефективності та безпеки

Комплексна оцінка ефективності та безпеки (смерть від СС подій, ІМ, інсульт або загальна кількість великих кровотеч за критеріями дослідження PLATO) вказує на те, що протягом 12 місяців після ГКС переваги тикагрелору в ефективності у порівнянні з клопідогрелем

не нівелюються випадками великих кровотеч (ЗАР 1,4 %, ЗВР 8 %, співвідношення ризиків 0,92; p = 0,0257).

Клінічна безпека

Піддослідження із застосуванням холтерівського моніторування електрокардіограми (ЕКГ)

Для визначення частоти виникнення епізодів асистолії шлуночків та інших епізодів аритмії під час дослідження PLATO було проведено холтерівське моніторування ЕКГ у підгрупі, до якої було включено близько 3 000 пацієнтів, з яких приблизно 2 000 пацієнтів мали записи ЕКГ під час гострої фази ГКС і через 1 місяць після початку гострої фази. Основною змінною, яку досліджували, була поява асистолії шлуночків тривалістю ≥ 3 секунд. Пацієнтів з епізодами асистолії шлуночків тривалістю ≥ 3 секунд було більше у групі лікування тикагрелором (6,0 %), ніж у групі лікування клопідогрелем (3,5 %), під час гострої фази ГКС; і 2,2 % і 1,6 % відповідно через 1 місяць після початку гострої фази (див. розділ «Особливості застосування»). Підвищення частоти асистолії шлуночків під час гострої фази ГКС було більш вираженим у пацієнтів, які приймали тикагрелор і мали в анамнезі хронічну серцеву недостатність (ХСН) (9,2 % проти 5,4 % у пацієнтів без ХСН в анамнезі; для пацієнтів, які приймали клопідогрель, — 4,0 % проти 3,6 % у пацієнтів без ХСН в анамнезі). Через 1 місяць після початку гострої фази ГКС статистично значущої різниці за цим показником не відзначали (2,0 % проти 2,1 % для пацієнтів, які приймали тикагрелор, з ХСН в анамнезі та без неї, відповідно; і 3,8 % проти 1,4 % для пацієнтів, які приймали клопідогрель, з ХСН в анамнезі та без неї). Небажаних клінічних наслідків, зумовлених такою різницею (у тому числі виникнення необхідності встановлення кардіостимулятора), у цій популяції пацієнтів не спостерігали.

Дослідження PEGASUS (інфаркт міокарда в анамнезі)

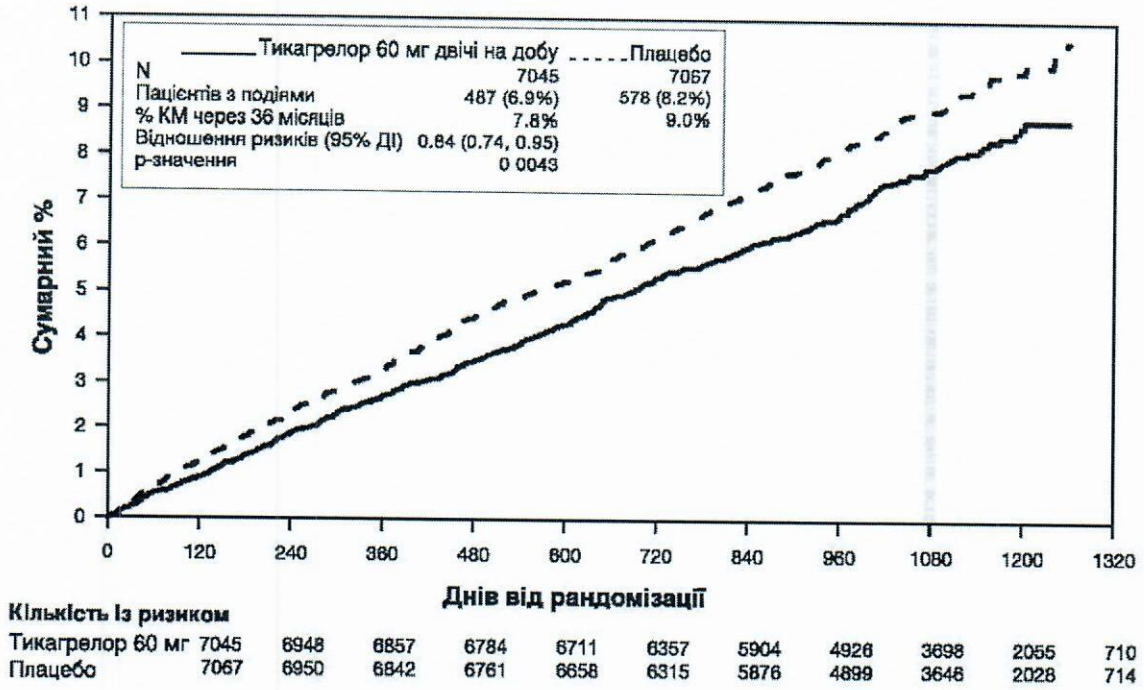
Дослідження PEGASUS TIMI-54 – рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване, з паралельними групами, міжнародне багатоцентрове дослідження типу «випадок–контроль» за участю 21 162 пацієнтів, яке проводили для оцінки профілактики атеротромботичних подій за допомогою застосування тикагрелору у двох дозах (90 мг 2 рази на добу або 60 мг 2 рази на добу) у комбінації з низькими дозами АСК (75–150 мг) у порівнянні з терапією тільки АСК у пацієнтів з ІМ в анамнезі та наявністю додаткових факторів ризику атеротромбозу.

У дослідження включали пацієнтів віком ≥ 50 років з ІМ в анамнезі (від 1 до 3 років до рандомізації), які мали хоча б один з таких факторів ризику атеротромбозу: вік ≥ 65 років, цукровий діабет з необхідністю медикаментозного лікування, другий ІМ в анамнезі, ознаки ІХС з множинним ураженням судин або хронічне порушення функції нирок не у термінальній стадії.

Критеріями невключення пацієнтів у дослідження були заплановане протягом періоду дослідження застосування антагоніста $P2Y_{12}$-рецепторів, дипіридамолу, цилостазолу або антикоагулянтної терапії; порушення згортання крові, ішемічний інсульт чи внутрішньочерепний крововилив (ВЧК) в анамнезі, пухлина центральної нервової системи або аномалія внутрішньочерепних судин; шлунково-кишкова кровотеча, яка розвинулася протягом попередніх 6 місяців, або масштабне хірургічне втручання, яке було проведене протягом попередніх 30 днів.

Клінічна ефективність

Рис. 2. Аналіз первинної клінічної комбінованої кінцевої точки, яка включає смерть від серцево-судинних подій, інфаркт міокарда або інсульт (дослідження PEGASUS)



Таблиця 2

Аналіз первинної та вторинної кінцевих точок ефективності (дослідження PEGASUS)

	Тикагрелор, 60 мг 2 рази на добу + АСК n = 7045			Тільки АСК n = 7067		*p*-значення
Характеристика	Пацієнти з подіями	КМ %	ВР (95 % ДІ)	Пацієнти з подіями	КМ %	
Первинна кінцева точка						
Комбінована кінцева точка (смерть від СС подій / ІМ / інсульт)	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 [3]
Смерть від СС подій	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
ІМ	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Інсульт	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Вторинна кінцева точка						
Смерть від СС подій	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	–
Загальна смертність	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	–

Відношення ризиків і *p*-значення розраховували окремо для тикагрелору та терапії тільки АСК за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, де група лікування є єдиною пояснювальною змінною.

Відсотковий показник за методом Каплана — Мейера розраховано з урахуванням часового інтервалу 36 місяців.

Примітка: кількість перших подій для компонентів «смерть від СС подій», «ІМ» та «інсульт» є фактичною кількістю перших подій для кожного компонента і не додається до кількості подій у комбінованій кінцевій точці.
(з) Вказує на статистичну значущість.
ДІ — довірчий інтервал; СС — серцево-судинна; ВР — відношення ризиків; КМ — метод Каплана — Мейера; ІМ — інфаркт міокарда; n — кількість пацієнтів.

Застосування тикагрелору у дозах 60 мг 2 рази на добу та 90 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК було більш ефективним у порівнянні з застосуванням тільки АСК у профілактиці атеротромботичних подій (комбінована кінцева точка: смерть від СС подій, ІМ та інсульт) зі стабільним терапевтичним ефектом протягом усього періоду дослідження, що привело до ЗВР на 16 % та ЗАР на 1,27 % при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг і до ЗВР на 15 % та ЗАР на 1,19 % при застосуванні тикагрелору у дозі 90 мг.
Хоча профілі ефективності тикагрелору при застосуванні у дозах 90 мг та 60 мг були подібними, є дані, що застосування нижчої дози має кращу переносимість та профіль безпеки щодо ризику кровотечі та задишки. Тому для профілактики атеротромботичних подій (смерть від СС подій, ІМ та інсульт) у пацієнтів з ІМ в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій рекомендується застосовувати тикагрелор тільки у дозі 60 мг 2 рази на добу в комбінації з АСК.
Порівняно із застосуванням тільки АСК, тикагрелор у дозі 60 мг 2 рази на добу значуще знижував частоту виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (смерть від СС подій, ІМ та інсульт), що було зумовлено зниженням частоти кожного з її компонентів (ЗВР смерті від СС подій – на 17 %, ЗВР ІМ – на 16 % та ЗВР інсульту – на 25 %).
ЗВР комплексної кінцевої точки з 1-го по 360-й день (17 %) та з 361-го дня і далі (16 %) було практично однаковим. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору у разі продовження лікування понад 3 роки обмежені.
Не було отримано доказів переваги [відсутність зниження частоти виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (смерть від СС подій, ІМ та інсульт), проте підвищення частоти великих кровотеч] застосування тикагрелору у дозі 60 мг 2 рази на добу у клінічно стабільних пацієнтів більш як через 2 роки після перенесеного ІМ або більш як через 1 рік після припинення попереднього лікування інгібіторами рецепторів АДФ (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).
Клінічна безпека
Частота передчасного припинення застосування тикагрелору у дозі 60 мг через кровотечу та задишку була вищою у пацієнтів віком > 75 років (42 %), ніж у пацієнтів молодшого віку (діапазон: 23–31 %), з різницею у порівнянні з плацебо понад 10 % (42 % проти 29 %) у пацієнтів віком > 75 років.
Педіатрична популяція
У рандомізованому, подвійно сліпому дослідженні III фази з паралельними групами (HESTIA 3) 193 пацієнти дитячого віку (від 2 до 18 років) із серпоподібноклітинною анемією було рандомізовано для прийому плацебо або тикагрелору у дозах від 15 мг до 45 мг 2 рази на добу залежно від маси тіла. Після досягнення рівноважної концентрації тикагрелору в плазмі крові медіана пригнічення тромбоцитів складала 35 % до прийому дози тикагрелору та 56 % через 2 години після прийому лікарського засобу.
У порівнянні з плацебо не було виявлено переваги тикагрелору щодо впливу на частоту розвитку вазооклюзивних кризів.
Європейська агенція з лікарських засобів відмовилася від права вимагати виконання зобов'язання щодо подання результатів досліджень застосування тикагрелору в усіх підгрупах педіатричної популяції з ГКС та ІМ в анамнезі. Для ознайомлення з інформацією про застосування лікарського засобу дітям див. розділ «Діти».
Фармакокінетика.
Фармакокінетика тикагрелору має лінійний характер, експозиція тикагрелору та експозиція його активного метаболіту (AR-C124910XX) приблизно пропорційні дозі до 1260 мг.

Абсорбція

Тикагрелор всмоктується швидко, медіана t_{max} становить приблизно 1,5 години. Утворення основного циркулюючого метаболіту тикагрелору AR-C124910XX (також активного) з тикагрелору відбувається швидко, медіана t_{max} — приблизно 2,5 години. Після перорального прийому разової дози 90 мг тикагрелору натще здоровими добровольцями максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) тикагрелору становила 529 нг/мл, площа під кривою «концентрація — час» (AUC) — 3451 нг · год/мл. Співвідношення метаболіту та вихідної сполуки дорівнює 0,28 за показником C_{max} і 0,42 за показником AUC. Фармакокінетика тикагрелору і AR-C124910XX у пацієнтів з ІМ в анамнезі була загалом подібна до такої, що спостерігали у популяції пацієнтів з ГКС. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу дослідження PEGASUS при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг після досягнення рівноважної концентрації медіана C_{max} тикагрелору становила 391 нг/мл, AUC — 3801 нг · год/мл. При застосуванні тикагрелору у дозі 90 мг після досягнення рівноважної концентрації C_{max} становила 627 нг/мл, AUC — 6255 нг · год/мл.

Середня абсолютна біодоступність тикагрелору становить 36 %. Прийом їжі з високим вмістом жирів приводить до збільшення AUC тикагрелору на 21 % та зниження C_{max} активного метаболіту на 22 %, але не впливає на C_{max} тикагрелору або AUC активного метаболіту. Ці незначні зміни мають мінімальне клінічне значення, тому тикагрелор можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Тикагрелор та його активний метаболіт є субстратами Р-глікопротеїну (P-gp).

Біодоступність тикагрелору у разі його перорального застосування у вигляді подрібнених таблеток, змішаних з водою, або введення у такому вигляді через назогастральний зонд у шлунок є порівнянною з такою при застосуванні тикагрелору у вигляді цілих таблеток за показниками AUC та C_{max} тикагрелору та його активного метаболіту. Початкова експозиція тикагрелору (через 0,5 та 1 годину після застосування дози) у разі прийому у вигляді подрібнених таблеток, змішаних з водою, була вищою, ніж при прийомі тикагрелору у вигляді цілих таблеток, надалі (через 2–48 годин) переважно профіль концентрацій був однаковим.

Розподіл

Рівноважний об'єм розподілу тикагрелору становить 87,5 л. Тикагрелор та його активний метаболіт значним чином зв'язуються з білками плазми крові людини (> 99,0 %).

Біотрансформація

CYP3A4 є основним ферментом, що відповідає за метаболізм тикагрелору та утворення активного метаболіту, їхня взаємодія з іншими субстратами CYP3A варіює від активації до пригнічення.

Основним метаболітом тикагрелору є AR-C124910XX, також активний, про що свідчить зв'язування з $P2Y_{12}$-рецепторами АДФ тромбоцитів *in vitro*. Системна експозиція активного метаболіту становить близько 30–40 % від системної експозиції тикагрелору.

Елімінація

Основним шляхом елімінації тикагрелору є печінковий метаболізм. При застосуванні міченого радіоактивним ізотопом тикагрелору середній рівень виведеної радіоактивності становив приблизно 84 % (57,8 % з калом, 26,5 % з сечею). Виведення тикагрелору та активного метаболіту з сечею становило менше 1 % від дози. Основним шляхом виведення активного метаболіту, найбільш імовірно, є секреція з жовчю. Середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) тикагрелору становив приблизно 7 годин, активного метаболіту – 8,5 години.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу у пацієнтів літнього віку (≥ 75 років) із ГКС спостерігали більш високі значення показників експозиції тикагрелору (приблизно

на 25 % як для C_{max}, так і для AUC) та активного метаболіту, ніж у пацієнтів молодшого віку. Ці відмінності не вважають клінічно значущими (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Педіатрична популяція

Дані про застосування тикагрелору дітям із серпоподібноклітинною анемією є обмеженими (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості» і розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженні HESTIA 3 пацієнтам віком від 2 до 18 років із масою тіла від ≥ 12 кг до ≤ 24 кг, від > 24 кг до ≤ 48 кг та > 48 кг застосовували тикагрелор у формі призначених для застосування дітям таблеток, що диспергуються, по 15 мг у дозах відповідно 15 мг, 30 мг та 45 мг 2 рази на добу. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу після досягнення рівноважної концентрації тикагрелору в плазмі крові середнє значення AUC тикагрелору коливалося в діапазоні від 1095 нг · год/мл до 1458 нг · год/мл, середнє значення C_{max} — від 143 нг/мл до 206 нг/мл.

Стать

У жінок відзначали більш високі значення показників експозиції тикагрелору та активного метаболіту, ніж у чоловіків. Ці відмінності не вважають клінічно значущими.

Порушення функції нирок

Експозиція тикагрелору була приблизно на 20 % нижчою, а експозиція активного метаболіту приблизно на 17 % вищою у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які отримують гемодіаліз, значення AUC та C_{max} тикагрелору при застосуванні у дозі 90 мг, у разі прийому тикагрелору у день, коли гемодіаліз не проводили, були відповідно на 38 % та 51 % вищими у порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Подібне підвищення експозиції спостерігали при застосуванні тикагрелору безпосередньо перед діалізом (49 % та 61 % відповідно), що свідчить про те, що тикагрелор не піддається діалізу. Експозиція активного метаболіту збільшувалася меншою мірою (AUC на 13–14 % та C_{max} на 17–36 %). У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності вплив тикагрелору на показник ПАТ не залежав від діалізу та був подібним до такого у пацієнтів із нормальною функцією нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки

C_{max} та AUC тикагрелору були відповідно на 12 % і 23 % вищими у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня у порівнянні з відповідними показниками у здорових добровольців, однак вплив тикагрелору на показник ПАТ був подібним в обох групах. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня корекція дози не потрібна. Застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не вивчали; дані щодо фармакокінетики тикагрелору у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня відсутні. У пацієнтів, які мали помірне або виражене підвищення значень одного або декількох лабораторних показників функції печінки на вихідному рівні, концентрація тикагрелору в плазмі крові в середньому була подібною або дещо більшою у порівнянні з такою у пацієнтів без відхилень на вихідному рівні. Пацієнтам з порушенням функції печінки помірного ступеня корекція дози не потрібна (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Етнічна приналежність

У пацієнтів азійського походження середня біодоступність тикагрелору на 39 % вища, ніж у пацієнтів європеоїдної раси. У пацієнтів негроїдної раси біодоступність тикагрелору була на 18 % нижчою, ніж у пацієнтів європеоїдної раси. У дослідженнях клінічної фармакології експозиція (C_{max} та AUC) тикагрелору у японців була приблизно на 40 % (на 20 % після поправки на масу тіла) вищою, ніж у пацієнтів європеоїдної раси. Експозиція тикагрелору у пацієнтів іспанського або латиноамериканського походження була подібною до такої у пацієнтів європеоїдної раси.

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосування лікарського засобу Тробінта® ІС одночасно з ацетилсаліциловою кислотою показане для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з:

- гострим коронарним синдромом
  або
- інфарктом міокарда в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості» і розділ «Спосіб застосування та дози»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад» (див. розділ «Побічні реакції»).

Активна патологічна кровотеча.

Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення функції печінки тяжкого ступеня (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості», розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування тикагрелору з сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодоном, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки це може призвести до значного підвищення експозиції тикагрелору (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Тикагрелор є переважно субстратом CYP3A4 і слабким інгібітором CYP3A4. Тикагрелор також є субстратом P-gp і слабким інгібітором P-gp, може підвищувати експозицію субстратів P-gp. Тикагрелор є інгібітором білка резистентності до раку молочної залози (BCRP).

Вплив лікарських засобів та інших речовин на тикагрелор

Інгібітори CYP3A4

- *Сильні інгібітори CYP3A4.* Одночасне застосування кетоконазолу і тикагрелору призводило до збільшення C_{max} та AUC тикагрелору у 2,4 та 7,3 раза відповідно. C_{max} та AUC активного метаболіту знижувалися на 89 % та 56 % відповідно. Очікується, що інші сильні інгібітори CYP3A4 (кларитроміцин, нефазодон, ритонавір та атазанавір) будуть чинити подібний вплив, тому одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 з тикагрелором протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
- *Помірні інгібітори CYP3A4.* Одночасне застосування дилтіазему і тикагрелору призводило до збільшення C_{max} тикагрелору на 69 %, AUC — у 2,7 раза, а також до зниження C_{max} активного метаболіту на 38 %, при цьому AUC залишалася незміненою. Впливу тикагрелору на концентрацію дилтіазему в плазмі крові не спостерігали. Очікується, що інші помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад, ампренавір, апрепітант, еритроміцин та флуконазол) будуть чинити подібний вплив, тому їх можна застосовувати одночасно з тикагрелором.
- Після щоденного вживання грейпфрутового соку у великих кількостях (200 мл × 3) спостерігали підвищення експозиції тикагрелору у 2 рази. Не очікується, що таке збільшення експозиції матиме клінічне значення для більшості пацієнтів.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування рифампіцину і тикагрелору призводило до зниження C_{max} та AUC тикагрелору на 73 % та 86 % відповідно. C_{max} активного метаболіту залишалася незмінною, тоді як AUC знижувалася на 46 %. Очікується, що інші індуктори CYP3A (наприклад,

фенітоїн, карбамазепін та фенобарбітал) також будуть знижувати експозицію тикагрелору. Одночасне застосування тикагрелору з сильними індукторами CYP3A може призводити до зниження експозиції та ефективності тикагрелору, тому їх одночасне застосування з тикагрелором не рекомендується.

Циклоспорин (інгібітор P-gp та CYP3A)

Одночасне застосування циклоспорину (600 мг) і тикагрелору призводило до збільшення C_{max} та AUC тикагрелору у 2,3 та 2,8 раза відповідно. C_{max} активного метаболіту зменшувалася на 15 %, AUC збільшувалася на 32 %.

Дані щодо одночасного застосування тикагрелору з іншими діючими речовинами, які також є сильними інгібіторами P-gp і помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, з верапамілом, хінідином) та які також можуть зумовлювати підвищення експозиції тикагрелору, відсутні. Якщо такої комбінації неможливо уникнути, одночасне застосування цих лікарських засобів слід здійснювати з обережністю.

Інші

Дослідження клінічної фармакологічної взаємодії показали, що одночасне застосування тикагрелору з гепарином, еноксапарином та АСК або десмопресином не впливає на фармакокінетику тикагрелору та його активного метаболіту або на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у порівнянні з застосуванням тільки тикагрелору. За наявності клінічних показань до призначення лікарські засоби, що впливають на гемостаз, слід з обережністю застосовувати у комбінації з тикагрелором.

У пацієнтів з ГКС, які отримували морфін, спостерігали зниження експозиції та подовження періоду часу до початку дії пероральних інгібіторів $P2Y_{12}$-рецепторів, у тому числі тикагрелору та його активного метаболіту (зниження експозиції тикагрелору на 35 %). Ця взаємодія може бути пов'язана зі зниженою моторикою шлунково-кишкового тракту, подібний вплив можуть чинити інші опіоїди. Клінічна значимість такої взаємодії невідома, але дані вказують на можливе зниження ефективності тикагрелору у пацієнтів, які одночасно отримують тикагрелор і морфін. Для пацієнтів з ГКС, яким застосування морфіну не можна відстрочити і для яких швидке інгібування $P2Y_{12}$-рецепторів вважається критично важливим, можна розглянути можливість застосування інгібітора $P2Y_{12}$-рецепторів, призначеного для парентерального введення.

Вплив тикагрелору на інші лікарські засоби

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4

- *Симвастатин.* Одночасне застосування тикагрелору і симвастатину призводило до збільшення C_{max} і AUC симвастатину на 81 % і 56 % відповідно та до збільшення C_{max} і AUC симвастатинової кислоти на 64 % і 52 % відповідно, при цьому в окремих випадках відзначали збільшення значень цих показників у 2–3 рази. Одночасне застосування тикагрелору і симвастатину, дози якого перевищують 40 мг на добу, може спричинити побічні ефекти симвастатину і потребує оцінки співвідношення потенційної користі та ризику. Симвастатин не впливає на концентрацію тикагрелору в плазмі крові. Подібний вплив тикагрелор може чинити на ловастатин. Одночасне застосування тикагрелору зі симвастатином або ловастатином у дозах понад 40 мг не рекомендується.
- *Аторвастатин.* Одночасне застосування тикагрелору та аторвастатину призводить до збільшення C_{max} і AUC аторвастатинової кислоти на 23 % і 36 % відповідно. Подібне збільшення C_{max} і AUC відзначали для всіх метаболітів аторвастатинової кислоти. Таке збільшення значень показників не вважають клінічно значущим.
- Не можна виключити подібний вплив на інші статини, що метаболізуються CYP3A4. Учасники дослідження PLATO, які отримували тикагрелор, приймали різні статини, при цьому не було виявлено жодної проблеми, пов'язаної з безпекою застосування статинів, у 93 % учасників дослідження, які приймали ці лікарські засоби.

Тикагрелор є слабким інгібітором CYP3A4. Одночасне застосування тикагрелору та субстратів CYP3A4 з вузьким терапевтичним індексом (наприклад, цизаприду або алкалоїдів ріжків) не рекомендується, оскільки тикагрелор може збільшувати експозицію цих лікарських засобів.

Субстрати P-gp (у тому числі дигоксин та циклоспорин)

Одночасне застосування тикагрелору і дигоксину призводило до збільшення C_{max} і AUC дигоксину на 75 % і 28 % відповідно. У разі одночасного застосування з тикагрелором середнє значення найнижчої концентрації дигоксину збільшувалося приблизно на 30 %, у деяких випадках спостерігали максимальне збільшення значення показника у 2 рази. Дигоксин не впливає на C_{max} та AUC тикагрелору та його активного метаболіту. Тому рекомендується належний клінічний та/або лабораторний моніторинг при одночасному застосуванні з тикагрелором P-gp-залежних лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як дигоксин.

Тикагрелор не впливає на концентрацію циклоспорину в плазмі крові. Вплив тикагрелору на інші субстрати P-gp не вивчали.

Лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP2C9

Одночасне застосування тикагрелору і толбутаміду не впливало на концентрації в плазмі крові обох лікарських засобів, що свідчить про те, що тикагрелор не є інгібітором CYP2C9. Тому малоймовірно, що він впливатиме на CYP2C9-опосередкований метаболізм таких лікарських засобів, як варфарин і толбутамід.

Розувастатин (субстрат BCRP)

Показано, що тикагрелор збільшує значення C_{max} розувастатину приблизно у 2,5 раза, а AUC — приблизно у 2,4 раза, що може призвести до підвищення ризику міопатії, зокрема рабдоміолізу. Слід оцінювати співвідношення користі від профілактики серйозних небажаних СС подій при застосуванні розувастатину і ризиків, пов'язаних із підвищенням концентрації розувастатину в плазмі крові.

Пероральні контрацептиви

Одночасне застосування тикагрелору і левоноргестрелу та етинілестрадіолу призводило до збільшення експозиції етинілестрадіолу приблизно на 20 %, але не змінювало фармакокінетику левоноргестрелу. Не очікується клінічно значущого впливу на ефективність пероральної контрацепції у разі одночасного застосування левоноргестрелу та етинілестрадіолу з тикагрелором.

Лікарські засоби, які здатні спричиняти брадикардію

Оскільки спостерігали випадки переважно безсимптомних епізодів асистолії шлуночків і брадикардії, слід з обережністю застосовувати тикагрелор одночасно з лікарськими засобами, які здатні спричиняти брадикардію (див. розділ «Особливості застосування»). Однак у дослідженні PLATO не було виявлено клінічно значущих побічних реакцій при одночасному застосуванні з одним або кількома лікарськими засобами, які здатні спричиняти брадикардію (наприклад, 96 % пацієнтів одночасно отримували бета-блокатори, 33 % — блокатори кальцієвих каналів дилтіазем і верапаміл та 4 % — дигоксин).

Інша супутня терапія

У ході клінічних досліджень тикагрелор переважно застосовували разом з АСК, інгібіторами протонної помпи, статинами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) за необхідності для лікування супутніх захворювань пацієнтів протягом тривалого часу, а також разом з гепарином, низькомолекулярним гепарином та інгібіторами глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів, які вводили внутрішньовенно, протягом нетривалого періоду (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»). Ознак клінічно значущих небажаних взаємодій з цими лікарськими засобами не спостерігали.

Одночасне застосування тикагрелору з гепарином, еноксапарином або десмопресином не впливало на активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активований час

згортання (АЧЗ) чи на кількісний показник фактора Ха. Однак через можливі фармакодинамічні взаємодії слід з обережністю застосовувати тикагрелор одночасно з лікарськими засобами, які здатні впливати на гемостаз.
У зв'язку з повідомленнями про патологічні крововиливи у шкіру на тлі застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (наприклад, пароксетину, сертраліну та циталопраму) рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні СІЗЗС з тикагрелором, оскільки це може підвищити ризик кровотечі.

Особливості застосування.
Ризик кровотечі
Призначення тикагрелору пацієнтам з відомим підвищеним ризиком розвитку кровотечі потребує оцінки співвідношення користі від профілактики атеротромботичних подій та ризику розвитку кровотечі (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості» і розділ «Побічні реакції»). За наявності клінічних показань тикагрелор слід з обережністю застосовувати таким групам пацієнтів:

- Пацієнтам зі схильністю до розвитку кровотечі (наприклад, у зв'язку з нещодавно отриманою травмою чи нещодавно перенесеним хірургічним втручанням, порушеннями згортання крові, активною або нещодавно перенесеною шлунково-кишковою кровотечею) або з підвищеним ризиком травматизму. Застосування тикагрелору протипоказане пацієнтам з активною патологічною кровотечею, із ВЧК в анамнезі та пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнтам, які одночасно застосовують (протягом 24 годин після прийому тикагрелору) лікарські засоби, які можуть підвищувати ризик кровотечі [наприклад, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), пероральні антикоагулянти та/або фібринолітичні засоби].

У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (TICO й TWILIGHT) за участю пацієнтів з ГКС, які перенесли процедуру ЧКВ з використанням стента з лікарським покриттям, було показано, що припинення прийому АСК через 3 місяці після початку подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) тикагрелором і АСК та продовження застосування тикагрелору як антитромбоцитарної монотерапії протягом 9 і 12 місяців відповідно знижує ризик виникнення кровотечі без спостережуваного підвищення ризику виникнення основних несприятливих СС подій у порівнянні з цим показником у разі продовження застосування ПАТТ. Рішення про припинення прийому АСК через 3 місяці після початку ПАТТ і продовження застосування тикагрелору як антитромбоцитарної монотерапії протягом 9 місяців у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення кровотечі повинно ґрунтуватися на клінічній оцінці з урахуванням ризику розвитку кровотечі в порівнянні з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Переливання тромбоцитарної маси не нівелювало антитромбоцитарний ефект тикагрелору у здорових добровольців і, ймовірно, не буде ефективним у лікуванні пацієнтів із кровотечею. Оскільки одночасне застосування тикагрелору і десмопресину не привело до зменшення стандартизованого часу кровотечі, малоймовірно, що десмопресин буде ефективним у лікуванні кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Застосування антифібринолітичних засобів (амінокапронової кислоти або транексамової кислоти) та/або рекомбінантного фактора VIIa може покращити гемостаз. Застосування тикагрелору можна поновити після того, як причину кровотечі буде встановлено та взято під контроль.
Хірургічне втручання

Пацієнтів необхідно проінформувати про необхідність повідомляти лікарям, у тому числі стоматологам, про те, що вони приймають тикагрелор, до планування будь-якого хірургічного втручання та перед початком прийому будь-якого нового лікарського засобу.
У дослідженні PLATO у пацієнтів, яким проводили АКШ, при застосуванні тикагрелору випадків кровотечі було більше, ніж при застосуванні клопідогрелю, у разі припинення терапії за 1 добу до операції, але, якщо терапію було припинено за 2 або більше діб до хірургічного втручання, частота розвитку великих кровотеч була подібною в групах лікування тикагрелором та клопідогрелем (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнт потребує планового хірургічного втручання і антитромбоцитарний ефект є небажаним, застосування тикагрелору слід припинити за 5 днів до операції (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).
Пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт
Пацієнти з ГКС, які перенесли ішемічний інсульт, можуть отримувати лікування тикагрелором до 12 місяців (дослідження PLATO).
Пацієнтів з ІМ в анамнезі, які перенесли ішемічний інсульт, не включали у дослідження PEGASUS. Тому через відсутність даних проведення лікування тривалістю понад 1 рік таким пацієнтам не рекомендується.
Порушення функції печінки
Застосування тикагрелору протипоказане пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»). Досвід застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки помірного ступеня обмежений, тому рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб таким пацієнтам (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості» та розділ «Спосіб застосування та дози»).
Пацієнти з ризиком виникнення епізодів брадикардії
За результатами холтерівського моніторування ЕКГ виявили підвищення частоти епізодів переважно безсимптомної асистолії шлуночків в ході лікування тикагрелором у порівнянні з терапією клопідогрелем. Пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення епізодів брадикардії (наприклад, пацієнтів без кардіостимулятора із синдромом слабкості синусового вузла, атріовентрикулярною блокадою II або III ступеня чи синкопальними станами, пов'язаними з брадикардією) не включали в основні дослідження, в яких оцінювали безпеку та ефективність застосування тикагрелору. Тому, зважаючи на обмежений клінічний досвід, тикагрелор слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).
Крім того, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні тикагрелору з лікарськими засобами, здатними спричиняти брадикардію. Однак у дослідженні PLATO не було виявлено клінічно значущих побічних реакцій при одночасному застосуванні з одним або кількома лікарськими засобами, які здатні спричиняти брадикардію (наприклад, 96 % пацієнтів одночасно отримували бета-блокатори, 33 % — блокатори кальцієвих каналів дилтіазем і верапаміл та 4 % — дигоксин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
У ході піддослідження із застосуванням холтерівського моніторування ЕКГ у рамках дослідження PLATO епізоди асистолії шлуночків тривалістю ≥ 3 секунд під час гострої фази ГКС частіше спостерігали при застосуванні тикагрелору, ніж клопідогрелю. Підвищення частоти епізодів асистолії шлуночків, зареєстрованих за допомогою холтерівського моніторування, на тлі застосування тикагрелору було більш вираженим у пацієнтів з ХСН, ніж у загальній популяції досліджуваних під час гострої фази ГКС, але цієї різниці вже через 1 місяць лікування тикагрелором або порівняно з клопідогрелем не спостерігали. Небажаних клінічних наслідків, пов'язаних з таким дисбалансом (у тому числі синкопе або виникнення необхідності встановлення кардіостимулятора), у цій популяції пацієнтів не було виявлено (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).

У післяреєстраційний період повідомляли про випадки брадіаритмії та атріовентрикулярної блокади у пацієнтів, які приймали тикагрелор (див. розділ «Побічні реакції»), переважно у пацієнтів із ГКС, у яких ішемія серця та прийом супутніх лікарських засобів, що знижують частоту серцевих скорочень або впливають на серцеву провідність, потенційно могли би чинити вплив. Перед тим, як коригувати лікування, необхідно оцінити клінічний стан пацієнта та супутні лікарські засоби як потенційні причини.

Задишка

Повідомляли про виникнення задишки у пацієнтів, які приймали тикагрелор. Задишка при застосуванні тикагрелору зазвичай є слабко або помірно вираженою і часто минає без необхідності припинення лікування. У пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) / хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) абсолютний ризик виникнення задишки при застосуванні тикагрелору може бути підвищеним. Слід з обережністю застосовувати тикагрелор пацієнтам з БА та/або ХОЗЛ в анамнезі. Механізм розвитку задишки на тлі застосування тикагрелору не з'ясований. Якщо пацієнт повідомляє про виникнення нового епізоду задишки, тривале збереження задишки або посилення задишки, слід провести повне обстеження та у разі непереносимості слід припинити лікування тикагрелором. Детальну інформацію наведено у розділі «Побічні реакції».

Центральне апное уві сні

У післяреєстраційний період повідомляли про центральне апное уві сні, включаючи дихання Чейна — Стокса, у пацієнтів, які приймали тикагрелор. Якщо є підозра на центральне апное уві сні, слід розглянути можливість подальшого клінічного обстеження.

Підвищення рівня креатиніну

Під час лікування тикагрелором може підвищуватися рівень креатиніну. Механізм розвитку цього явища не з'ясований. Слід контролювати функцію нирок відповідно до рутинної клінічної практики. У пацієнтів з ГКС рекомендується також перевіряти функцію нирок через 1 місяць після початку лікування тикагрелором, приділяючи особливу увагу пацієнтам віком ≥ 75 років, пацієнтам з порушенням функції нирок помірного/тяжкого ступеня та пацієнтам, які отримують супутнє лікування БРА.

Підвищення рівня сечової кислоти

Під час лікування тикагрелором може виникати гіперурикемія (див. розділ «Побічні реакції»). Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з гіперурикемією або подагричним артритом в анамнезі. Як превентивний захід не рекомендується застосування тикагрелору пацієнтам із сечокислою нефропатією.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура

Дуже рідко повідомляли про випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) на тлі застосування тикагрелору. ТТП характеризується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією та супроводжується неврологічними розладами, порушенням функції нирок чи гарячкою. ТТП є потенційно летальним станом, який потребує невідкладного лікування, включаючи плазмаферез.

Вплив на результати оцінки функціональної активності тромбоцитів для діагностики гепариніндукованої тромбоцитопенії

У тесті гепариніндукованої активації тромбоцитів (ГІАТ), який використовують для діагностики гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ), антитіла до комплексу гепарину з антитромбоцитарним фактором 4 у сироватці крові пацієнта активують тромбоцити здорових донорів у присутності гепарину. У пацієнтів, які отримували тикагрелор, спостерігали хибнонегативні результати оцінки функціональної активності тромбоцитів (включаючи тест ГІАТ) для діагностики ГІТ. Це зумовлено пригніченням $P2Y_{12}$-рецепторів тромбоцитів здорового донора тикагрелором у сироватці/плазмі крові пацієнта при проведенні тесту. При інтерпретації результатів оцінки функціональної активності тромбоцитів з метою діагностики ГІТ слід враховувати інформацію про супутню терапію тикагрелором.

У пацієнтів, у яких розвинулася ГІТ, необхідно провести оцінку співвідношення користь/ризик продовження лікування тикагрелором, враховуючи як протромботичний стан внаслідок ГІТ, так і підвищений ризик виникнення кровотечі при одночасному лікуванні антикоагулянтними засобами та тикагрелором.

Інше

Враховуючи залежність між підтримувальною дозою АСК та відносною ефективністю тикагрелору у порівнянні з клопідогрелем, яку спостерігали у дослідженні PLATO, одночасне застосування тикагрелору та високих підтримувальних доз АСК (> 300 мг) не рекомендується (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).

Передчасне припинення лікування

Передчасне припинення будь-якої антитромбоцитарної терапії, в тому числі застосування лікарського засобу Тробінта® ІС, може призвести до підвищення ризику смерті від СС подій, ІМ або інсульту внаслідок основного захворювання пацієнта. Тому слід уникати передчасного припинення лікування.

Вміст натрію

1 таблетка лікарського засобу Тробінта® ІС містить менше 1 ммоль (або 23 мг) натрію, тобто лікарський засіб практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати відповідні засоби контрацепції, щоб уникнути вагітності під час лікування тикагрелором.

Період вагітності

Дані щодо застосування тикагрелору вагітним жінкам відсутні або обмежені. У ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність. Тикагрелор не рекомендується застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю

Наявні дані фармакодинамічних та токсикологічних досліджень, проведених на тваринах, свідчать, що тикагрелор та його активний метаболіт виділяються у материнське молоко. Неможливо виключити ризик для новонародженого/немовляти. Рішення про припинення годування груддю або припинення лікування / відмови від лікування тикагрелором необхідно приймати, враховуючи користь грудного годування для дитини та користь терапії для матері.

Фертильність

Тикагрелор не впливав на фертильність самців та самок тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тикагрелор не впливає або впливає незначною мірою на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Повідомляли про випадки запаморочення та сплутаності свідомості під час лікування тикагрелором. Тому пацієнтам, в яких з'являються ці симптоми, слід бути обережними під час керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Пацієнтам, які приймають лікарський засіб Тробінта® ІС, слід також щодня приймати АСК у низькій підтримувальній дозі 75–150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань.

Гострий коронарний синдром

Терапію лікарським засобом Тробінта® ІС необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (2 таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг 2 рази на добу. Рекомендована тривалість терапії лікарським засобом Тробінта® ІС у дозі 90 мг 2 рази на добу для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для припинення лікування (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).
У пацієнтів з ГКС, які перенесли процедуру ЧКВ та мають підвищений ризик виникнення кровотечі, можливість припинення прийому АСК можна розглянути через 3 місяці. У такому випадку застосування тикагрелору як антитромбоцитарної монотерапії слід продовжувати протягом 9 місяців (див. розділ «Особливості застосування»).
Інфаркт міокарда в анамнезі
За необхідності тривалого лікування пацієнтів з ІМ в анамнезі (ІМ перенесений 1 рік і більше тому) та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій рекомендована доза лікарського засобу Тробінта® ІС становить 60 мг 2 рази на добу (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»). Лікування пацієнтів з ГКС, які мають високий ризик атеротромботичних подій, можна починати без перерви як продовження лікування після початкової однорічної терапії лікарським засобом Тробінта® ІС, таблетки по 90 мг, або іншим інгібітором рецепторів АДФ. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після припинення попереднього курсу лікування інгібітором рецепторів АДФ. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені.
У разі необхідності переходу на лікарський засіб Тробінта® ІС першу дозу слід прийняти через 24 години після застосування останньої дози іншого антитромбоцитарного лікарського засобу.
Пропуск прийому дози
Слід уникати пропусків прийому лікарського засобу. Якщо пацієнт пропустив прийом лікарського засобу Тробінта® ІС, йому слід прийняти тільки одну таблетку (наступну дозу) у запланований час.
Особливі групи пацієнтів
Пацієнти літнього віку
Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості»).
Порушення функції нирок
Корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок не потрібна (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості»).
Порушення функції печінки
Застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не досліджували, тому його застосування таким пацієнтам протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Дані про застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки помірного ступеня обмежені. Корекція дози не рекомендується, але застосовувати тикагрелор слід з обережністю (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості» та розділ «Особливості застосування»). Корекція дози пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня не потрібна (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості»).
Спосіб застосування
Для перорального застосування.
Лікарський засіб Тробінта® ІС можна приймати незалежно від прийому їжі.
Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку (2 таблетки — у разі застосування навантажувальної дози) слід подрібнити до порошкоподібного стану, розмішати у ½ склянки питної води і отриману суспензію відразу випити. Залишки у склянці необхідно змішати з додатковою ½ склянки питної води та випити отриману суспензію.

Суспензію також можна вводити через назогастральний зонд (CH8 або більшого розміру). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суспензії.

Діти.
Безпеку та ефективність застосування тикагрелору дітям (віком до 18 років) не встановлено. Немає релевантних даних щодо застосування тикагрелору дітям із серпоподібноклітинною анемією (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Передозування.
Тикагрелор добре переноситься в разових дозах до 900 мг. Токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт був дозолімітуючим у дослідженні з наростаючими разовими дозами. Іншими клінічно значущими побічними реакціями, які можуть виникати у разі передозування, є задишка та епізоди асистолії шлуночків (див. розділ «Побічні реакції»).
У разі передозування можуть виникати вищезазначені потенційні побічні реакції, тому слід розглянути можливість моніторингу ЕКГ.
На сьогодні антидот для усунення ефектів тикагрелору невідомий, тикагрелор не піддається діалізу (див. підрозділ «Фармакокінетика» розділу «Фармакологічні властивості»). Лікування передозування слід проводити відповідно до локальних стандартів медичної практики. Очікуваним наслідком передозування тикагрелору є подовження тривалості періоду підвищеного ризику виникнення кровотечі, пов'язаної з пригніченням тромбоцитів. Переливання тромбоцитарної маси, ймовірно, не буде ефективним методом лікування пацієнтів із кровотечею (див. розділ «Особливості застосування»). У разі виникнення кровотечі слід вжити інших відповідних підтримувальних заходів.

Побічні реакції.
Короткий огляд профілю безпеки
Профіль безпеки тикагрелору оцінювали за результатами двох великомасштабних клінічних досліджень III фази (дослідження PLATO та PEGASUS), у яких взяли участь понад 39 000 пацієнтів (див. підрозділ «Фармакодинаміка» розділу «Фармакологічні властивості»).
У дослідженні PLATO у пацієнтів, які отримували тикагрелор, частота припинення лікування через розвиток побічних явищ була вищою, ніж у пацієнтів, які отримували клопідогрель (7,4 % проти 5,4 %). У дослідженні PEGASUS частота припинення лікування через розвиток побічних явищ була вищою у пацієнтів, які отримували тикагрелор, у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки АСК (16,1 % при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг з АСК проти 8,5 % при застосуванні тільки АСК). Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча та задишка (див. розділ «Особливості застосування»).
Перелік побічних реакцій
Наведені нижче побічні реакції було виявлено під час клінічних досліджень або про них повідомляли у післяреєстраційний період застосування тикагрелору.
Побічні реакції наведено за класами систем органів відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). В межах кожного класу системи органів побічні реакції розподілено за такими категоріями частоти: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1 000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (неможливо оцінити частоту за наявними даними).
Психічні розлади: нечасто — сплутаність свідомості.
З боку нервової системи: часто — запаморочення, синкопе, головний біль; нечасто — внутрішньочерепний крововилив[1].
З боку органу зору: нечасто — крововилив в око[2].
З боку органу слуху і лабіринтні порушення: часто — вертиго; нечасто — вушний крововилив.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто — підшкірний крововилив або крововилив у шкіру[3], висип, свербіж.
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: нечасто — крововиливи у м'язи[4].
З боку серцево-судинної системи: часто — артеріальна гіпотензія; частота невідома — брадіаритмія, атріовентрикулярна блокада[5].
З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто — кровотечі, пов'язані з порушеннями з боку крові[6]; частота невідома — тромботична тромбоцитопенічна пурпура[5].
З боку імунної системи: нечасто — реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк[5].
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи): нечасто — кровотечі з пухлини[7].
З боку нирок і сечовидільної системи: часто — кровотеча зі сечовивідних шляхів[8].
З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто — кровотечі зі статевих органів[9].
З боку шлунково-кишкового тракту: часто — шлунково-кишкова кровотеча[10], діарея, нудота, диспепсія, запор; нечасто — ретроперитонеальний крововилив.
Метаболічні розлади та порушення харчування: дуже часто — гіперурикемія[11], часто — подагра / подагричний артрит.
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: дуже часто — задишка, часто — кровотечі з органів дихання[12].
Результати лабораторних та інструментальних досліджень: часто — підвищення рівня креатиніну в крові[11].
Травми, отруєння та ускладнення процедур: часто — кровотеча після проведення процедури, травматичні кровотечі[13].

---

[1] Тобто спонтанний, пов'язаний з процедурою або травматичний внутрішньочерепний крововилив.
[2] Наприклад, крововилив під кон'юнктиву, крововилив у сітківку ока, внутрішньоочний крововилив.
[3] Наприклад, екхімоз, крововилив у шкіру, петехії.
[4] Наприклад, гемартроз, крововилив у м'яз.
[5] Виявлено у післяреєстраційний період.
[6] Наприклад, підвищена схильність до утворення синців, спонтанна гематома, геморагічний діатез.
[7] Наприклад, кровотеча зі злоякісної пухлини сечового міхура, злоякісної пухлини шлунка, злоякісної пухлини товстої кишки.
[8] Наприклад, гематурія, геморагічний цистит.
[9] Наприклад, вагінальна кровотеча, гематоспермія, постменопаузальна кровотеча.
[10] Наприклад, гінгівальна кровотеча, ректальна кровотеча, кровотеча зі шлунка при виразковій хворобі шлунка.
[11] Приведено частоту відхилень значень лабораторних показників від вихідного рівня (підвищення концентрації сечової кислоти понад верхню межу норми від вихідного значення, яке було у межах норми або нижче нижньої межі норми; підвищення концентрації креатиніну на > 50 % від вихідного значення), а не частоту повідомлень про побічне явище.
[12] Наприклад, епістаксис (носова кровотеча), кровохаркання.
[13] Наприклад, утворення синців, травматична гематома, травматична кровотеча.

Опис окремих побічних реакцій

Кровотечі

Випадки кровотеч у дослідженні PLATO

Загальні результати щодо частоти кровотеч у дослідженні PLATO наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Аналіз загальної кількості випадків кровотеч через 12 місяців, оцінка за методом Каплана — Мейера (PLATO)

Категорії кровотеч	Тикагрелор по 90 мг 2 рази на добу	Клопідогрель	*p*-значення*

	n = 9235	n = 9186	
Великі кровотечі за критеріями PLATO	11,6	11,2	0,4336
Великі летальні / загрозливі для життя кровотечі за критеріями PLATO	5,8	5,8	0,6988
Не пов'язані з АКШ великі кровотечі за критеріями PLATO	4,5	3,8	0,0264
Не пов'язані з процедурами великі кровотечі за критеріями PLATO	3,1	2,3	0,0058
Великі + малі кровотечі за критеріями PLATO	16,1	14,6	0,0084
Не пов'язані з процедурами великі + малі кровотечі за критеріями PLATO	5,9	4,3	< 0,0001
Великі кровотечі за критеріями TIMI	7,9	7,7	0,5669
Великі + малі кровотечі за критеріями TIMI	11,4	10,9	0,3272

Визначення категорій кровотеч

Велика летальна / загрозлива для життя кровотеча за критеріями PLATO: клінічно виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну більш ніж на 50 г/л чи потребує переливання 4 або більше одиниць еритроцитарної маси; або летальна; або будь-який вид ВЧК; або кровотеча в порожнину перикарда з тампонадою серця; або кровотеча, що супроводжується гіповолемічним шоком чи тяжкою артеріальною гіпотензією, які потребують застосування вазопресорних лікарських засобів або хірургічного втручання.

Інші великі кровотечі за критеріями PLATO: клінічно виражені кровотечі, які супроводжуються зниженням концентрації гемоглобіну на 30–50 г/л чи потребують переливання 2–3 одиниць еритроцитарної маси; або кровотечі, які призводять до стійкої втрати працездатності.

Мала кровотеча за критеріями PLATO: кровотеча, яка потребує медичного втручання для зупинки або лікування кровотечі.

Велика кровотеча за критеріями TIMI: клінічно виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну більш ніж на 50 г/л, або ВЧК.

Мала кровотеча за критеріями TIMI: клінічно виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну на 30–50 г/л.

**p*-значення, розраховане з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса, у якій група лікування є єдиною пояснювальною змінною.

Частота випадків великих кровотеч за критеріями PLATO, великих летальних / загрозливих для життя кровотеч за критеріями PLATO, великих кровотеч за критеріями TIMI або малих кровотеч за критеріями TIMI в групі застосування тикагрелору не відрізнялася від такої у групі застосування клопідогрелю (таблиця 3). Однак частота комбінованих великих і малих кровотеч за критеріями PLATO була вищою в групі тикагрелору у порівнянні з групою клопідогрелю. У невеликої кількості пацієнтів у дослідженні PLATO були летальні кровотечі: 20 (0,2 %) у групі лікування тикагрелором та 23 (0,3 %) у групі лікування клопідогрелем (див. розділ «Особливості застосування»).

Вік, стать, маса тіла, расова приналежність, географічний регіон, супутні захворювання, супутня терапія та медичний анамнез, у тому числі перенесений інсульт або перенесена транзиторна ішемічна атака, не були прогностичними факторами для частоти великих кровотеч за критеріями PLATO або частоти не пов'язаних з процедурами великих кровотеч за критеріями PLATO. Отже, не було виявлено груп з підвищеним ризиком виникнення кровотечі будь-якої категорії.

Кровотечі, пов'язані з АКШ

У дослідженні PLATO у 42 % із 1 584 пацієнтів (12 % когорти), які перенесли АКШ, виникла велика летальна / загрозлива для життя кровотеча за критеріями PLATO без значущої різниці

між групами лікування. У 6 пацієнтів із кожної групи лікування виникла летальна кровотеча, пов'язана з АКШ (див. розділ «Особливості застосування»).

Кровотечі, не пов'язані з АКШ, і кровотечі, не пов'язані з процедурами

Частота випадків не пов'язаних з АКШ летальних / загрозливих для життя великих кровотеч за критеріями PLATO в групі застосування тикагрелору не відрізнялася від такої у групі застосування клопідогрелю, але частота великих кровотеч за критеріями PLATO, великих кровотеч за критеріями TIMI та комбінованих великих і малих кровотеч за критеріями TIMI була вищою у групі лікування тикагрелором. Якщо вилучити усі випадки розвитку кровотеч, пов'язаних з процедурами, то більше випадків виникнення кровотеч відзначалося при застосуванні тикагрелору, ніж при застосуванні клопідогрелю (таблиця 3). Припинення лікування через кровотечі, не пов'язані з процедурами, відбувалося частіше в групі лікування тикагрелором (2,9 %), ніж в групі лікування клопідогрелем (1,2 %; p< 0,001).

Внутрішньочерепний крововилив

Випадки ВЧК, не пов'язані з процедурою, частіше спостерігали при застосуванні тикагрелору (n = 27 випадків у 26 пацієнтів, 0,3 %), ніж при застосуванні клопідогрелю (n = 14 випадків, 0,2 %), з яких летальними були 11 — у групі тикагрелору і 1 — у групі клопідогрелю. Значущої різниці у загальній кількості летальних кровотеч не було.

Випадки кровотеч у дослідженні PEGASUS

Загальні результати щодо частоти кровотеч у дослідженні PEGASUS наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Аналіз загальної кількості випадків кровотеч через 36 місяців, оцінка за методом Каплана — Мейера (PEGASUS)

Кінцеві точки безпеки	Тикагрелор 60 мг 2 рази на добу + АСК n = 6958		Тільки АСК n = 6996	
	КМ %	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	КМ %	*p*-значення
Категорії кровотеч за критеріями TIMI				
Кровотечі за критеріями TIMI Великі	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Летальні	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ВЧК	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Інші великі кровотечі за критеріями TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
Великі або малі кровотечі за критеріями TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
Великі або малі кровотечі, або кровотечі, які потребують медичної допомоги, за критеріями TIMI	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
Категорії кровотеч за критеріями PLATO				
Кровотечі за критеріями PLATO Великі	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Летальні / загрозливі для життя кровотечі	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Інші великі кровотечі	1,1	3,37	0,3	< 0,0001

за критеріями PLATO		(1,95; 5,83)		
Великі або малі кровотечі за критеріями PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Визначення категорій кровотеч

Велика кровотеча за критеріями TIMI: летальна кровотеча або будь-який вид ВЧК, або клінічно виражені ознаки кровотечі, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну на 50 г/л і більше або зниженням гематокриту на 15 %, якщо дані щодо концентрації гемоглобіну відсутні.

Летальна кровотеча: випадок кровотечі, який безпосередньо призвів до смерті протягом 7 днів.

ВЧК: внутрішньочерепний крововилив.

Інші великі кровотечі за критеріями TIMI: не пов'язані з ВЧК нелетальні великі кровотечі за критеріями TIMI.

Мала кровотеча за критеріями TIMI: клінічно виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну на 30–50 г/л.

Кровотеча, яка потребує медичної допомоги, за критеріями TIMI: кровотеча, яка потребує медичного втручання, або призводить до госпіталізації, або потребує обстеження.

Велика летальна / загрозлива для життя кровотеча за критеріями PLATO: летальна кровотеча або будь-який вид ВЧК, або кровотеча в порожнину перикарда з тампонадою серця, або кровотеча, що супроводжується гіповолемічним шоком чи тяжкою артеріальною гіпотензією, які потребують застосування вазопресорних/інотропних лікарських засобів або хірургічного втручання, або клінічно виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну більш ніж на 50 г/л чи потребує переливання 4 або більше одиниць еритроцитарної маси.

Інші великі кровотечі за критеріями PLATO: кровотечі, які призводять до стійкої втрати працездатності, або клінічно виражені кровотечі, які супроводжуються зниженням концентрації гемоглобіну на 30–50 г/л чи потребують переливання 2–3 одиниць еритроцитарної маси.

Мала кровотеча за критеріями PLATO: кровотеча, яка потребує медичного втручання для зупинки або лікування кровотечі.

У дослідженні PEGASUS великі кровотечі за критеріями TIMI при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг 2 рази на добу виникали частіше, ніж при застосуванні тільки АСК. Не було виявлено підвищення ризику летальних кровотеч, спостерігали лише незначне підвищення частоти ВЧК у порівнянні з терапією тільки АСК. У дослідженні було зареєстровано декілька випадків летальних кровотеч: 11 (0,3 %) при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг та 12 (0,3 %) при застосуванні тільки АСК. Спостережуване підвищення ризику великих кровотеч за критеріями TIMI при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг було зумовлено, головним чином, вищою частотою інших великих кровотеч за критеріями TIMI, спричинених явищами з боку шлунково-кишкового тракту.

Підвищення частоти кровотеч, подібне до такого для великих кровотеч за критеріями TIMI, спостерігали також для великих або малих кровотеч за критеріями TIMI, великих кровотеч за критеріями PLATO та для великих або малих кровотеч за критеріями PLATO (див. таблицю 4). Припинення лікування через кровотечу частіше спостерігали при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг, ніж при застосуванні тільки АСК (6,2 % та 1,5 % відповідно). Більшість цих кровотеч були менш серйозними (класифікованими як кровотечі, які потребують медичної допомоги, за критеріями TIMI), зокрема носова кровотеча, утворення синців, гематоми.

Профіль великих кровотеч за критеріями TIMI, великих або малих кровотеч за критеріями TIMI та великих кровотеч за критеріями PLATO при застосуванні тикагрелору в дозі 60 мг був співставним у різних попередньо визначених підгрупах (наприклад, за віком, статтю, масою тіла, расовою приналежністю, географічним регіоном, супутніми захворюваннями, супутньою терапією іншими лікарськими засобами та медичним анамнезом).

Внутрішньочерепний крововилив

Спонтанні ВЧК при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг та при застосуванні тільки АСК спостерігали з подібною частотою (n = 13; 0,2 % в обох групах лікування). Травматичні та пов'язані з процедурами ВЧК виникали дещо частіше при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг (n = 15; 0,2 %), ніж при застосуванні тільки АСК (n = 10; 0,1 %). Було зареєстровано

6 летальних ВЧК при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг та 5 летальних ВЧК при лікуванні тільки АСК. Частота ВЧК була низькою в обох групах лікування, враховуючи значну супутню патологію та фактори ризику розвитку СС ускладнень у досліджуваній популяції.

Задишка

Пацієнти, які отримували лікування тикагрелором, повідомляли про задишку, відчуття нестачі повітря. У дослідженні PLATO таке побічне явище, як задишка (задишка, задишка в стані спокою, задишка при фізичному навантаженні, пароксизмальна нічна задишка та нічна задишка), загалом спостерігали у 13,8 % пацієнтів, які приймали тикагрелор, та у 7,8 % пацієнтів, які приймали клопідогрель. За оцінкою дослідників у 2,2 % пацієнтів, які отримували тикагрелор, та у 0,6 % пацієнтів, які отримували клопідогрель, розвиток задишки був пов'язаний з терапією, деякі з випадків задишки були серйозними (0,14 % у групі лікування тикагрелором; 0,02 % у групі лікування клопідогрелем) (див. розділ «Особливості застосування»). У більшості випадків задишка була слабко або помірно вираженою, здебільшого повідомляли про поодинокі епізоди задишки, які розвивалися невдовзі після початку лікування.

Порівняно з клопідогрелем, у пацієнтів з БА/ХОЗЛ, які отримували тикагрелор, спостерігали підвищений ризик виникнення несерйозних випадків задишки (3,29 % при застосуванні тикагрелору проти 0,53 % при застосуванні клопідогрелю) і серйозних випадків задишки (0,38 % при лікуванні тикагрелором проти 0,00 % при лікуванні клопідогрелем). В абсолютних величинах цей ризик був вищим, ніж у загальній популяції дослідження PLATO. Тикагрелор слід з обережністю застосовувати пацієнтам з БА та/або ХОЗЛ в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Приблизно 30 % епізодів задишки минули протягом 7 днів. У дослідження PLATO було включено пацієнтів з такими захворюваннями на вихідному рівні, як застійна серцева недостатність, ХОЗЛ або БА; ці пацієнти, а також пацієнти літнього віку мали більшу схильність до розвитку задишки. 0,9 % пацієнтів, які отримували тикагрелор, припинили прийом досліджуваного лікарського засобу через появу задишки у порівнянні з 0,1 % пацієнтів, які отримували клопідогрель. Вища частота виникнення задишки на тлі застосування тикагрелору не пов'язана з розвитком нової або погіршенням перебігу наявної хвороби серця чи легень (див. розділ «Особливості застосування»). Тикагрелор не впливає на результати дослідження легеневої функції.

У дослідженні PEGASUS задишку спостерігали у 14,2 % пацієнтів, які отримували тикагрелор у дозі 60 мг 2 рази на добу, та у 5,5 % пацієнтів, які отримували тільки АСК. Як і в дослідженні PLATO, у більшості випадків задишка була слабко або помірно вираженою (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, у яких спостерігали задишку, як правило, були літнього віку і частіше мали задишку, ХОЗЛ або БА на вихідному рівні.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень

Підвищення рівня сечової кислоти

У дослідженні PLATO концентрація сечової кислоти у сироватці крові підвищилася понад верхню межу норми у 22 % пацієнтів, які отримували тикагрелор, у порівнянні з 13 % пацієнтів, які отримували клопідогрель. У дослідженні PEGASUS значення цього показника становили 9,1 %, 8,8 % і 5,5 % при застосуванні тикагрелору у дозі 90 мг, 60 мг і плацебо відповідно. Середні значення концентрації сечової кислоти у сироватці крові підвищувалися приблизно на 15 % при застосуванні тикагрелору у порівнянні з приблизно 7,5 % при застосуванні клопідогрелю і після припинення лікування знижувалися до рівня, що приблизно на 7 % перевищував вихідний, у групі лікування тикагрелором без зниження у групі лікування клопідогрелем. У дослідженні PEGASUS спостерігали оборотне підвищення середніх значень концентрації сечової кислоти у сироватці крові на 6,3 % та 5,6 % при застосуванні тикагрелору у дозі 90 мг та 60 мг відповідно у порівнянні зі зниженням на 1,5 % у групі плацебо. У дослідженні PLATO частота розвитку подагричного артриту

становила 0,2 % при застосуванні тикагрелору проти 0,1 % при застосуванні клопідогрелю. У дослідженні PEGASUS частота розвитку подагри / подагричного артриту становила 1,6 %, 1,5 % та 1,1 % у групі лікування тикагрелором у дозі 90 мг, 60 мг і групі плацебо відповідно.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.
3 роки.

Умови зберігання.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.

Дата останнього перегляду. 11.09.2026