

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® IC

Склад:

діюча речовина: тикагрелор;

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® IC містить тикагрелор, представник хімічного класу циклопентилтриазолопіримідинів (ЦПТП), який є пероральним, селективним і зворотним антагоністом рецепторів P2Y₁₂ прямої дії та запобігає аденозиндифосфат-опосередкованій P2Y₁₂-залежній активації та агрегації тромбоцитів. Тикагрелор не запобігає зв'язуванню з аденозинфосфатом (АДФ), але, будучи зв'язаним з рецептором P2Y₁₂, перешкоджає АДФ-індукованій передачі сигналів. Оскільки тромбоцити беруть участь в ініціації та/або розвитку тромботичних ускладнень атеросклерозу, пригнічення функції тромбоцитів, як було показано, зменшує ризик серцево-судинних (СС) подій, таких як смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт.

Тикагрелор також підвищує локальні рівні ендogenous аденозину, пригнічуючи рівноважний нуклеозидний транспортер підтипу 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 інгібування агрегації

тромбоцитів (ІАТ): через 0,5 години після застосування навантажувальної дози 180 мг тикагрелору середнє значення ІАТ становить приблизно 41 %; максимальнє значення ІАТ 89 % досягається через 2–4 години після застосування дози і зберігається протягом 2–8 годин. У 90 % пацієнтів остаточнє значення ІАТ > 70 % досягається через 2 години після застосування дози.

Кінець 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 ІАТ на 26,4 %, а перехід з тикагрелору на клопідогрель призводить до зниження абсолютного значення ІАТ на 24,5 %. Пацієнти можуть бути переведені з клопідогрелю на тикагрелор без переривання антитромбоцитарного ефекту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічна ефективність та безпека

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

- дослідження PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes – Пригнічення тромбоцитів і наслідки для 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 показника смерті 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 % зі зниженням відносного ризику на 16 % на рік. 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 дало змогу запобігти 1 атеротромботичній події; лікування тикагрелором 91 пацієнта дозволило запобігти 1 випадку смерті від СС подій.

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 ІІb/ІІІa 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 співвідношення ризиків 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 (р-значення взаємодії = 0,045). Пошуковий аналіз свідчить про можливий зв'язок з дозою АСК, оскільки зниження ефективності тикагрелору спостерігали при збільшенні дози АСК. Дози АСК для постійного щоденного застосування одночасно з тикагрелором повинні становити 75–150 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Лікування тикагрелором знижувало частоту виникнення первинної комбінованої кінцевої точки порівняно із клопидогрелом у пацієнтів з НС, ІМбпST та ІМпST. Отже, 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.

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 клопидогрелом у зниженні частоти основних СС подій не залежали значною мірою від генотипу CYP2C19 або ABCB1 пацієнтів. Загальна частота великих кровотеч у дослідженні PLATO не відрізнялася між групами пацієнтів, які приймали тикагрелор та клопидогрель, 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 клопидогрелом у пацієнтів з одним або більше алелями CYP2C19, які мають втрату функції, але була подібною до такої при застосуванні клопидогрелю у пацієнтів без алелів, які мають втрату 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 переваги в ефективності тикагрелору у порівнянні з клопидогрелом не нівелюються випадками великих кровотеч (ЗАР 1,4 %, ЗВР 8 %, співвідношення ризиків 0,92; $p = 0,0257$) протягом 12 місяців після ГКС.

Клінічна безпека

Піддослідження із застосуванням холтерівського моніторування 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. За даними холтерівського моніторингу пацієнтів з епізодами асистолії шлуночків ≥ 3 секунд було більше у групі лікування тикагрелором (6,0 %), ніж у групі лікування клопидогрелом (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»). Збільшення частоти асистолії шлуночків під час гострої фази ГКС було більш вираженим у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) в анамнезі, які приймали тикагрелор (9,2 % проти 5,4 % у пацієнтів без ХСН в анамнезі; для пацієнтів, які приймали клопидогрель, – 4,0 % проти 3,6 % у пацієнтів без ХСН в анамнезі); через 1 місяць після початку гострої фази ГКС дисбаланс 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 клопидогрель, з ХСН в анамнезі та без неї. Небажаних клінічних наслідків, зумовлених таким дисбалансом (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, у паралельних групах, міжнародне багатоцентрове дослідження типу «випадок–контроль» за участю 21 162 пацієнтів, яке проводили для оцінки профілактики атеротромботичних подій за допомогою застосування тикагрелору у дозі 90 мг 2 рази на добу або у дозі 60 мг 2 рази на добу у комбінації з низькими дозами АСК (75–150 мг) у порівнянні з монотерапією 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 невиключення пацієнтів у дослідження були заплановане протягом періоду дослідження застосування антагоніста рецепторів $P2Y_{12}$, дипіридамолу, цилостазолу або антикоагулянтної терапії; порушення згортання крові, ішемічний інсульт або 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

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). Стабільний терапевтичний ефект спостерігали 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 у дозах 90 мг та 60 мг були подібними, є дані, що нижча доза 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 зумовлене 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 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) та збільшення 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 інгібітором рецепторів АДФ (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічна безпека

Частота 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.

Діти

У рандомізованому, подвійно сліпому дослідженні ІІ 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 скасувала зобов'язання подати результати досліджень тикагрелору в усіх підгрупах педіатричної популяції з ГКС та ІМ в анамнезі (див. розділ «Діти»), щоб отримати інформацію про застосування дітям).

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 тикагрелору 90 мг 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 і змішаних з водою таблеток була вищою, ніж при прийомі тикагрелору у вигляді цілих таблеток, надалі (через 2–48 годин) 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 із P2Y₁₂ рецепторами АДФ тромбоцитів *in vitro*. Системна експозиція активного метаболіту становить близько 30–40 % від системної експозиції тикагрелору.

Виведення

Основним шляхом виведення 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 екскреція біліарним шляхом. 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 вищі показники 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»).

Діти

Дані про застосування тикагрелору дітям із серпоподібноклітинною анемією обмежені (див. підрозділ «Фармакодинаміка» і розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженні NESTIA 3 пацієнтам віком від 2 до 18 років із масою тіла від ≥ 12 до ≤ 24 кг, від > 24 до ≤ 48 кг та > 48 кг застосовували тикагрелор у формі таблеток, що диспергуються, по 15 мг у дозах відповідно 15, 30 та 45 мг 2 рази на добу. За результатами фармакокінетичного аналізу у зазначеній популяції 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 високу експозицію 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 ІАТ 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 ІАТ 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 одного або декількох лабораторних показників функції печінки на вихідному рівні, концентрації тикагрелору в плазмі крові в середньому були подібними або дещо вищими у порівнянні з такими 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 європеїдної раси. У пацієнтів негроїдної раси біодоступність тикагрелору була на 18 % нижчою, ніж у пацієнтів європеїдної 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 європеїдної раси. Експозиція тикагрелору у пацієнтів іспанського або латиноамериканського походження була подібною до такої у пацієнтів європеїдної раси.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- гострим коронарним синдромом
або
- інфарктом міокарда в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «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», розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування тикагрелору з сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, з кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодон, 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 переважно є субстратом CYP3A4 і слабким інгібітором CYP3A4. Тикагрелор також є субстратом P-gp і слабким інгібітором P-gp, може підвищувати експозицію субстратів P-gp.

Вплив лікарських засобів та інших речовин на тикагрелор

Інгібітори CYP3A4

- Сильні інгібітори CYP3A4. Одночасне застосування кетоконазолу і тикагрелору збільшує $C_{\max}$ та AUC тикагрелору у 2,4 та 7,3 раза відповідно. $C_{\max}$ та AUC активного метаболіту знижуються 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 збільшує $C_{\max}$ тикагрелору на 69 %, AUC – у 2,7 раза та знижує $C_{\max}$ активного метаболіту на 38 %, AUC не змінюється. Тикагрелор не впливає на концентрацію дилтіазему в плазмі крові. Очікується, що інші помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад, ампренавір, апредітант, еритроміцин та флуконазол) будуть чинити подібний вплив, тому їх можна застосовувати одночасно з тикагрелором.

- Щоденне вживання грейпфрутового соку у великих кількостях (200 мл × 3) підвищує експозицію тикагрелору у 2 рази. Не очікується, що таке збільшення експозиції матиме клінічне значення для більшості пацієнтів.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування рифампіцину і тикагрелору знижує $C_{\max}$ та AUC тикагрелору на 73 % та 86 % відповідно. $C_{\max}$ активного метаболіту не змінюється, AUC знижується на 46 %. Очікується, що інші індуктори CYP3A (наприклад, фенітоїн, карбамазепін та фенobarбітал) також будуть знижувати експозицію тикагрелору. Одночасне застосування тикагрелору з сильними індукторами CYP3A може знижувати експозицію та ефективність тикагрелору, тому їх одночасне застосування з тикагрелором не рекомендується.

Циклоспорин (інгібітор P-gp та CYP3A)

Одночасне застосування циклоспорину (600 мг) і тикагрелору збільшує $C_{\max}$ та AUC тикагрелору у 2,3 та 2,8 рази відповідно. AUC активного метаболіту збільшується на 32 %, $C_{\max}$ знижується на 15 %.

Дані щодо одночасного застосування тикагрелору з іншими діючими речовинами, які також є сильними інгібіторами P-gp та помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, верапаміл, хінідин) та які також можуть підвищувати експозицію 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 рецепторів P2Y₁₂, 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 рецепторів P2Y₁₂ вважається критично важливим, можна розглянути можливість застосування інгібітора рецепторів P2Y₁₂, призначеного для парентерального введення.

Вплив тикагрелору на інші лікарські засоби

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4

- Симвастатин. Одночасне застосування тикагрелору і симвастатину збільшує $C_{\max}$ і AUC симвастатину на 81 % і 56 % відповідно, та збільшує $C_{\max}$ 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 із симвастатином у дозах понад 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 тикагрелору може чинити на ловастатин. Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином або ловастатином у дозах понад 40 мг не рекомендується.
- Аторвастатин. Одночасне застосування тикагрелору та аторвастатину збільшує $C_{\max}$ і AUC аторвастатинової кислоти на 23 % і 36 % відповідно. Подібне збільшення AUC і $C_{\max}$ спостерігали 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-гр (у тому числі дигоксин та циклоспорин)

Одночасне застосування тикагрелору і дигоксину збільшує 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-гр-залежних лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як дигоксин.

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

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C9

Одночасне застосування тикагрелору і толбутаміду не впливало на концентрації у 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

Тикагрелор може впливати на виведення нирками розувастатину, підвищуючи ризик кумуляції останнього. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до зниження функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) та рабдоміолізу.

Пероральні контрацептиви

Одночасне застосування тикагрелору і левоноргестрелу та етинілестрадіолу збільшувало експозицію етинілестрадіолу приблизно на 20 %, але не змінювало фармакокінетику левоноргестрелу. Не очікується клінічно значущого впливу на ефективність перорального контрацептиву у разі одночасного застосування левоноргестрелу та етинілестрадіолу з тикагрелором.

Лікарські засоби, які здатні спричиняти брадикардію

Оскільки спостерігали випадки переважно безсимптомної 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

Під час клінічних досліджень тикагрелор зазвичай застосовували разом з АСК, інгібіторами протонної помпи, статинами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) протягом тривалого часу, як того потребували супутні захворювання пацієнтів, а також з гепарином, низькомолекулярним гепарином та інгібіторами глікопротеїнових ІІb/ІІІа рецепторів, які вводили внутрішньовенно, протягом нетривалого періоду (див. підрозділ «Фармакодинаміка»). 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) або на результати кількісного визначення фактора Ха. Однак через можливі фармакодинамічні взаємодії слід з обережністю застосовувати тикагрелор одночасно з лікарськими засобами, які впливають 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 з обережністю застосовувати 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 кровотеч (див. підрозділ «Фармакодинаміка» та розділ «Побічні реакції»). За наявності клінічних показань тикагрелор слід з обережністю застосовувати таким групам пацієнтів:

- Пацієнтам зі схильністю до кровотечі (наприклад, у зв'язку з нещодавною травмою чи хірургічним втручанням, розладами 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 лікарські засоби, які можуть підвищувати ризик кровотечі (наприклад, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), пероральні антикоагулянти та/або фібринолітичні засоби) протягом 24 годин після прийому тикагрелору.

У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (TICO і TWILIGHT) у 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 монотерапії протягом 9 і 12 місяців відповідно знижує ризик кровотечі без спостережуваного підвищення ризику виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій у порівнянні з продовженням застосування ПАТТ. Рішення про припинення прийому АСК через 3 місяці після початку ПАТТ і продовження застосування тикагрелору як монотерапії протягом 9 місяців у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення кровотечі повинно ґрунтуватися на клінічній оцінці з урахуванням ризику розвитку кровотечі у порівнянні з ризиком виникнення тромботичних подій (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 зменшувало стандартизований час 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 днів 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 «Фармакодинамічні 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 «Фармакокінетичні властивості» та розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з ризиком розвитку брадикардії

За результатами холтерівського моніторування ЕКГ виявили підвищення частоти епізодів переважно безсимптомної асистолії шлуночків під час лікування тикагрелором у порівнянні з клопідогрелем. Пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку брадикардії (наприклад, пацієнтів без кардіостимулятора, у яких діагностовано синдром слабкості синусового вузла, атріовентрикулярну блокаду II або III ступеня або синкопе, пов'язані 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»).

Крім того, слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні тикагрелору з лікарськими засобами, здатними спричинити брадикардію. Однак у дослідженні PLATO не було виявлено клінічно значущих побічних реакцій при одночасному застосуванні з одним або кількома лікарськими засобами, які здатні спричинити 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»).

Протягом 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. Збільшення частоти епізодів асистолії шлуночків, зареєстрованих за допомогою холтерівського моніторингу, на тлі застосування тикагрелору було більш вираженим у пацієнтів з ХСН, ніж у загальній популяції дослідження під час гострої фази ГКС, але через 1 місяць після загострення дисбаланс за цим показником не відзначали. Небажаних клінічних наслідків, пов'язаних з таким дисбалансом (у тому числі синкопе або виникнення необхідності встановлення кардіостимулятора), у цій популяції пацієнтів не спостерігали (див. підрозділ «Фармакодинаміка»).

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 задишку у пацієнтів, які приймали тикагрелор. Задишка при застосуванні тикагрелору зазвичай є слабо або помірно вираженою і часто минає без необхідності припинення лікування. У пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) / хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) абсолютний ризик розвитку 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 розвиток нового епізоду задишки, тривале збереження задишки або посилення задишки, слід провести повне обстеження та у разі наявності непереносимості потрібно припинити лікування тикагрелором. Детальну інформацію див. 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 перевіряти функцію нирок відповідно до рутинної клінічної практики. У пацієнтів з ГКС рекомендується також перевірити 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 порушеннями, порушенням функції нирок або 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 гепарин-індукованої активації тромбоцитів (ГІАТ), який використовують для діагностування гепарин-індукованої 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 діагностування ГІТ. Це зумовлено пригніченням рецепторів P2Y₁₂ тромбоцитів здорового донора тикагрелором у сироватці/плазмі крові пацієнта при проведенні тесту. При інтерпретації результатів оцінки функціональної активності тромбоцитів з метою діагностування 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»).

Передчасне припинення лікування

Передчасне припинення будь-якої антиагрегантної 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. Під час досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність. Тикагрелор не рекомендується застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю

Дані досліджень фармакодинаміки/токсикології у тварин свідчать, що тикагрелор та його активний метаболіт виділяються у грудне молоко. Неможливо виключити ризик для новонародженого/немовляти. Рішення про припинення годування груддю або припинення 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 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»).

У пацієнтів з ГКС, які перенесли процедуру ЧКВ та мають підвищений ризик виникнення кровотечі, можливість припинення прийому АСК можна розглядати через 3 місяці після початку подвійної антитромбоцитарної терапії тикагрелором і АСК. У такому випадку застосування тикагрелору як 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»). Лікування пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій можна починати без перерви як продовження лікування після первинної терапії лікарським засобом Тробінта® ІС у дозі 90 мг 2 рази на добу протягом 12 місяців 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 лише одну таблетку (наступну дозу) у запланований час.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок не потрібна (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки важкого 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 потрібна, але застосовувати тикагрелор слід з обережністю (див. підрозділ «Фармакокінетика» та розділ «Особливості застосування»). Корекція дози пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня не потрібна (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Тробінта® ІС можна приймати незалежно від прийому їжі.

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку(и) 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 (СН8 або більшого розміру). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суспензії.

Діти

Безпека та ефективність застосування тикагрелору дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Немає релевантних даних щодо застосування тикагрелору дітям із серпоподібноклітинною анемією (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Передозування.

Тикагрелор добре переноситься в разових дозах до 900 мг. Шлунково-кишкова токсичність була дозозлімітуючою у дослідженні одноразової зростаючої дози. 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 виникнути вищезазначені потенційні побічні реакції, тому слід розглянути можливість ЕКГ-моніторингу.

На сьогодні антидот для усунення ефектів тикагрелору невідомий, тикагрелор не піддається діалізу (див. підрозділ «Фармакокінетика»). 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 під час двох великомасштабних клінічних досліджень III фази, які проводили з метою вивчення результатів лікування (дослідження PLATO та PEGASUS), за участю понад 39 000 пацієнтів (див. підрозділ «Фармакодинаміка»). 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 при застосуванні тикагрелору, ніж при монотерапії 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 (MedDRA). В межах кожного класу системи органів побічні реакції розподілено за такими категоріями частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ 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 крововилив¹.

З боку органу зору: нечасто – крововилив в око².

З боку органу слуху і лабіринтні порушення: часто – вертиго; нечасто – вушний крововилив.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – підшкірний крововилив або крововилив у шкіру³, висип, свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: нечасто – крововиливи у м'язи⁴.

З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпотензія; частота невідома – брадіаритмія, атріовентрикулярна блокада⁵.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – кровотечі, пов'язані з порушеннями з боку крові⁶; частота невідома – тромбоцитна тромбоцитопенічна пурпура⁵.

З боку імунної системи: нечасто – реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк⁵.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи): нечасто – кровотечі з пухлини⁷.

З боку нирок і сечовидільної системи: часто – кровотеча із сечовивідних шляхів⁸.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – кровотечі зі статевих органів⁹.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – шлунково-кишкова кровотеча¹⁰, діарея, нудота, диспепсія, запор; нечасто – ретроперитонеальний крововилив.

Метаболічні розлади та порушення харчування: дуже часто – гіперурикемія¹¹, часто – подагра / подагричний артрит.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: дуже часто – задишка, часто – кровотечі з органів дихання¹².

Результати лабораторних та інструментальних досліджень: часто – підвищення рівня креатиніну в крові¹¹.

Травми, отруєння та ускладнення процедур: часто – кровотеча після проведення процедури, травматичні кровотечі¹³.

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, екхімози, крововиливи 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 при виразковій хворобі шлунка.

¹¹ Приведено частоту відхилень лабораторних показників (підвищення концентрації сечової кислоти понад верхню межу норми від вихідного значення, яке було у межах норми або не досягало 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 1.

Таблиця 1. Аналіз загальної кількості випадків кровотеч, оцінка за методом Каплана – Мейера за 12 місяців (PLATO)

Категорії кровотеч	Тикагрелор по 90 мг 2 рази на добу N = 9235	Клопидогрель N = 9186	p-значення*
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

*р-значення, розраховане з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса, де група лікування є єдиною пояснювальною змінною.

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, або потребує переливання 4 або більше одиниць еритроцитарної маси; або летальна; або будь-який вид ВЧК; або кровотеча в порожнину перикарда з тампонадою серця; або з гіповолевмічним шоком чи тяжкою артеріальною гіпотензією, які потребують застосування вазопресорних лікарських засобів або хірургічного втручання.

Інша велика кровотеча за критеріями PLATO: клінічно виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну на 30–50 г/л, або потребує переливання 2–3 одиниць еритроцитарної маси; або кровотеча, яка призводить 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.

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 1). Однак частота комбінованих великих і малих кровотеч за критеріями PLATO була вищою в групі тикагрелору у порівнянні з групою клопідогрелю. У невеликій 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 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 великих + 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 відзначається при застосуванні

тикагрелору, ніж при застосуванні клопідогрелю (таблиця 1). Припинення лікування через кровотечі, не пов'язані з процедурами, відбувалось частіше в групі лікування тикагрелором (2,9 %), ніж в групі лікування клопідогрелем (1,2 %; $p < 0,001$).

Внутрішньочерепний крововилив

При застосуванні тикагрелору було більше випадків ВЧК, не пов'язаних з процедурами ($n = 27$ 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 2.

Таблиця 2. Аналіз загальної кількості випадків кровотеч, оцінка за методом Каплана – Мейєра за 36 місяців (PEGASUS)

Кінцеві точки безпеки	Тикагрелор 60 мг 2 рази на добу + АСК N = 6958		Монотерапія АСК N = 6996	<i>p</i> -значення
	КМ %	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	КМ %	
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	1,6	3,61 (2,31–5,65)	0,5	< 0,0001
Великі + малі кровотечі за критеріями TIMI	3,4	2,54 (1,93–3,35)	1,4	< 0,0001
За критеріями TIMI великі або малі кровотечі або кровотечі, які потребують медичної допомоги	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 (1,95–5,83)	0,3	< 0,0001
Великі + 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 виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну на 50 г/л і більше, або, зниженням гематокриту на 15 %, якщо показники рівня гемоглобіну відсутні.

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

ВЧК: внутрішньочерепний крововилив.

Інша велика кровотеча за критеріями TIMI: не пов'язана з ВЧК нелетальна велика кровотеча 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 / загрозна для життя кровотеча за критеріями PLATO: летальна кровотеча, або будь-який вид ВЧК, або кровотеча в порожнину перикарда з тампонадою серця, або з 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, або потребує переливання 4 або більше одиниць еритроцитарної маси.

Інша велика кровотеча за критеріями PLATO: кровотеча, яка призводить до стійкої втрати працездатності, або клінічно виражена кровотеча, яка супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну на 30–50 г/л, або потребує 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 монотерапії АСК. Не спостерігали підвищення ризику летальних кровотеч, тільки незначне підвищення частоти ВЧК у порівнянні з монотерапією АСК. Відзначали декілька випадків летальних кровотеч у дослідженні: 11 (0,3 %) при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг та 12 (0,3 %) при застосуванні тільки АСК. Підвищений ризик великих кровотеч за критеріями TIMI при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг був зумовлений, головним чином, вищою частотою інших великих кровотеч за критеріями TIMI, спричинених порушеннями з боку ШКТ. Збільшення 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 2). Припинення лікування через кровотечу частіше спостерігали при застосуванні тикагрелору у дозі 60 мг, ніж при монотерапії 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 монотерапії АСК (n = 10; 0,1 %). Було зареєстровано 6 летальних ВЧК при прийомі тикагрелору в дозі 60 мг та 5 летальних ВЧК при монотерапії АСК. Частота ВЧК була низькою в обох групах лікування, враховуючи значну супутню патологію та фактори ризику СС захворювань у досліджуваній популяції.

Задишка

Пацієнти, які отримували лікування тикагрелором, повідомляли про задишку, відчуття нестачі повітря. У дослідженні PLATO такі небажані явища, 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 слабо або помірно вираженою, здебільшого повідомляли про одноразовий епізод задишки, який розвивався невдовзі після початку лікування.

У порівнянні із пацієнтами, які приймають клопідогрель, пацієнти з БА/ХОЗЛ, які приймають тикагрелор, можуть мати підвищений ризик виникнення несерйозної задишки (3,29 % при застосуванні тикагрелору проти 0,53 % при застосуванні клопідогрелю) і серйозної 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 вихідною застійною серцевою недостатністю, ХОЗЛ або БА; ці пацієнти, а також пацієнти літнього віку частіше повідомляли про розвиток 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 у дослідженні PLATO, у більшості випадків задишка була слабо або помірно вираженою (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, у яких спостерігали задишку, як правило, були літнього віку і частіше мали вихідну задишку, ХОЗЛ або БА.

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. Середня концентрація сечової кислоти у сироватці крові підвищувалася приблизно на 15 % при застосуванні тикагрелору у порівнянні з приблизно 7,5 % при застосуванні клопідогрелю, і після припинення лікування знизилася приблизно до 7 % у групі лікування тикагрелором без зниження у групі лікування клопідогрелем. У дослідженні PEGASUS спостерігали зворотне підвищення середньої 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 подагричного артриту становила 0,2 % при застосуванні тикагрелору проти 0,1 % при застосуванні клопідогрелю. У дослідженні PEGASUS значення цього показника становили 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.

28.01.2026

03.10.2024