ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
05.12.2022 № 2198
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19766/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АГРЕТА®
(AGRETA)

Склад:
діюча речовина: тикагрелор;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 90 мг тикагрелору;
допоміжні речовини: манідт (Е 421), кальцію гідрофосфат дигідрат, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;
плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол, заліза оксид жовтий (Е 172).

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

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

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Агрета® містить тикагрелор, що належить до хімічного класу циклопентилтриазолопіримідинів (ЦПТП) та є пероральним, селективним і оборотно зв'язуючим антагоністом рецепторів $P2Y_{12}$ прямої дії, запобігає опосередкованим аденозиндифосфатом (АДФ) $P2Y_{12}$-залежним активації та агрегації тромбоцитів. Тикагрелор не запобігає зв'язуванню АДФ, але, будучи зв'язаним з рецептором $P2Y_{12}$, перешкоджає АДФ-індукованій передачі сигналів. Оскільки тромбоцити беруть участь в ініціації та/або розвитку тромботичних подій атеросклерозу, пригнічення функції тромбоцитів, як було показано, зменшує ризик таких серцево-судинних (СС) явищ, як смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт.
Тикагрелор також підвищує місцеві рівні ендогенного аденозину, пригнічуючи врівноважуючий нуклеозидний транспортер підтипу 1 (ENT-1).
Було зареєстровано, що тикагрелор посилює такі індуковані аденозином ефекти у здорових добровольців та у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС): вазодилатацію (що визначається за посиленням коронарного кровотоку у здорових добровольців та пацієнтів з ГКС; головний біль), пригнічення функції тромбоцитів (у цільній крові людини *in vitro*) і задишку. Однак зв'язок між спостережуваним підвищенням рівнів аденозину і клінічними результатами (наприклад, захворюваність, смертність) чітко не встановлений.
Фармакодинамічні ефекти
Початок дії
У пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), які отримують ацетилсаліцилову кислоту (АСК), фармакологічний ефект тикагрелору проявляється швидко, про що свідчить середній показник пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) тикагрелором через 0,5 год після

застосування навантажувальної дози 180 мг на рівні приблизно 41 % з максимальним ефектом ПАТ на рівні 89 % через 2–4 год після застосування дози, який зберігався протягом 2–8 год. У 90 % пацієнтів остаточний показник ПАТ через 2 год після застосування дози становив > 70 %.

Кінець дії

Якщо планується процедура аортокоронарного шунтування (АКШ), ризик кровотечі у пацієнтів, які застосовують тикагрелор, є підвищеним у порівнянні з тими, хто отримує клопідогрель, у разі припинення терапії менш ніж за 96 год до процедури.

Перехід з одного препарату на інший

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

Клінічна ефективність та безпека

Клінічні докази ефективності та безпеки тикагрелору були отримані у двох дослідженнях 3-ї фази:

— Дослідження PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes — Пригнічення тромбоцитів і наслідки для пацієнтів], в якому порівнювали тикагрелор і клопідогрель при застосуванні їх 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 та лікування тільки АСК.

Дослідження PLATO (гострий коронарний синдром)

У дослідженні PLATO брали участь 18624 пацієнти із симптомами нестабільної стенокардії (НС), інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (ІМбпST) або інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ІМпST) за останні 24 год, яких лікували медикаментозно або за допомогою перкутанного коронарного втручання (ПКВ) чи АКШ.

Клінічна ефективність

У комбінації з АСК застосування тикагрелору 90 мг 2 рази на добу було більш ефективним, ніж клопідогрелю 75 мг на добу, для запобігання первинній комбінованій кінцевій точці (ПККТ), що включала СС смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт, за рахунок різниці у показниках СС смерті та ІМ. Пацієнти отримували навантажувальну дозу 300 мг клопідогрелю (у випадку ПКВ — можливо, 600 мг) або 180 мг тикагрелору.

Ефект досягався швидко та зберігався протягом усього 12-місячного періоду лікування зі зниженням абсолютного ризику (ЗАР) на 1,9 % на рік і зниженням відносного ризику (ЗВР) на 16 %. Лікування тикагрелором замість клопідогрелю у 54 пацієнтів з ГКС запобігало 1 атеротромботичній події; а у 91 пацієнта — 1 СС смерті.

Більша ефективність тикагрелору у порівнянні з клопідогрелем не залежала від маси тіла, статі, наявності цукрового діабету (ЦД), транзиторної ішемічної атаки (ТІА), негеморагічного інсульту, реваскуляризації, супутньої терапії лікарськими засобами, включаючи гепарини, інгібітори GpIIb/IIIa та інгібітори протонної помпи (ІПП) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ефективність не залежала від способу лікування, обраного на момент рандомізації (інвазивне чи медикаментозне), як у пацієнтів із НС, ІМбпST, так і у пацієнтів із ІМпST.

Відношення ризиків (ВР) для ПККТ свідчило на користь тикагрелору в інших країнах світу, окрім Північної Америки, представники якої становили приблизно 10 % від усієї популяції дослідження (p для взаємодії = 0,045). Пошуковий аналіз свідчить про можливу взаємодію з дозою АСК, оскільки збільшення дози АСК асоціювалося зі зменшенням ефективності тикагрелору. Дози АСК для постійного щоденного застосування одночасно з лікарським засобом Агрета® повинні становити 75–150 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Лікування тикагрелором зменшувало частоту ПККТ порівняно із клопідогрелем у всіх пацієнтів з ГКС (НС/ІМбпSTІМпST). Отже, лікарський засіб Агрета® 90 мг 2 рази на добу у

комбінації з низькими дозами АСК можна застосовувати пацієнтам з ГКС (НС, ІМбпST або ІМпST), у тому числі пацієнтам, яких лікують медикаментозно, за допомогою ПКВ або АКШ.

Генетичне дослідження PLATO

Генотипування 10285 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 серйозних СС подій не залежали значною мірою від генотипу CYP2C19 або ABCB1 пацієнтів. Загальна частота великих кровотеч за визначенням дослідження PLATO не відрізнялася між групами тикагрелору і клопідогрелю незалежно від генотипу CYP2C19 або ABCB1. Частота не пов'язаних з АКШ великих кровотеч за визначенням дослідження PLATO була підвищеною при застосуванні тикагрелору у порівнянні із клопідогрелем у пацієнтів з відсутністю одного або кількох функціональних алелів CYP2C19, але подібною такій при застосуванні клопідогрелю у пацієнтів без втрати функціональних алелів.

Комплексна складова ефективності та безпеки

Комплексна складова ефективності та безпеки (СС смерть, ІМ, інсульт або загальна кількість великих кровотеч за визначенням дослідження PLATO) вказує на те, що переваги ефективності тикагрелору порівняно із клопідогрелем не нівелюються випадками великих кровотеч (ЗАР — 1,4 %, ЗВР — 8 %, ВР — 0,92; p = 0,0257) протягом 12 місяців після ГКС.

Клінічна безпека

Холтерівське дослідження в PLATO. За даними холтерівського моніторінгу у рамках дослідження PLATO, пацієнтів з епізодами шлуночкової асистолії ≥ 3 с у гострій фазі ГКС було більше у групі тикагрелору, ніж у групі клопідогрелю; такі епізоди частіше спостерігалися у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) порівняно із загальною популяцією; однак статистично значущої різниці між групами тикагрелору і клопідогрелю через 1 місяць не відзначалося. Небажаних клінічних наслідків (у тому числі синкопе або виникнення необхідності встановлення кардіостимулятора) зумовлених такою розбіжністю у цій популяції пацієнтів не спостерігалося.

Дослідження PEGASUS (інфаркт міокарда в анамнезі)

Дослідження PEGASUS TIMI-54 — рандомізоване, подвійно сліпе, плацебоконтрольоване, у паралельних групах, міжнародне багатоцентрове дослідженням типу «випадок — контроль» за участю 21162 пацієнтів, що проводилося для оцінки профілактики атеротромботичних подій застосуванням тикагрелору у 2 дозах (90 мг двічі на добу або 60 мг двічі на добу) у комбінації з низькими дозами АСК (75–150 мг) порівняно з терапією тільки АСК у пацієнтів з ІМ в анамнезі та наявністю додаткових факторів ризику атеротромбозу.

Критерії включення у дослідження були такі: вік ≥ 50 років, ІМ в анамнезі (за 1–3 роки до рандомізації) та хоча б один з нижченазваних факторів ризику атеротромбозу: вік ≥ 65 років, ЦД з необхідністю медикаментозного лікування, другий ІМ в анамнезі, ознаки ІХС з множинним ураженням судин або хронічна ниркова недостатність (ХНН) не у термінальній стадії.

Критеріями виключення було заплановане застосування антагоніста рецепторів P2Y12, дипіридамолу, цилостазолу або антикоагулянтної терапії протягом періоду дослідження; порушення згортання крові, ішемічний інсульт чи внутрішньочерепний крововилив (ВЧК) в анамнезі, пухлина центральної нервової системи або аномалія внутрішньочерепних судин; шлунково-кишкова кровотеча протягом попередніх 6 місяців або велике хірургічне втручання протягом попередніх 30 днів.

Клінічна ефективність

Застосування тикагрелору 60 мг 2 рази на добу та 90 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК було більш ефективним для профілактики атеротромботичних подій порівняно із застосуванням тільки АСК (комплексна кінцева точка: СС смерть, ІМ та інсульт) зі стабільним ефектом лікування протягом усього періоду дослідження, ЗВР на 16 % та ЗАР на 1,27 % при застосуванні тикагрелору 60 мг і на 15 % та 1,19 % відповідно при застосуванні тикагрелору 90 мг.

На фоні подібності профілів ефективності доз 90 мг та 60 мг нижча доза продемонструвала кращий профіль безпеки стосовно ризику кровотечі та задишки. Тому тільки тикагрелор 60 мг

2 рази на добу в комбінації з АСК рекомендується для профілактики атеротромботичних подій (СС смерті, ІМ та інсульту) у пацієнтів з ІМ в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій.
У порівнянні з монотерапією АСК, тикагрелор 60 мг 2 рази на добу у комбінації з АСК значуще знижував частоту ПККТ (СС смерть, ІМ та інсульт). Зниження частоти ПККТ було зумовлене зниженням частоти кожного з компонентів (ЗВР СС смерті на 17 %, ЗВР ІМ на 16 % та ЗВР інсульту на 25 %).
ЗВР комплексної кінцевої точки з 1-го по 360-й день (ЗВР на 17 %) та з 361-го дня і далі (ЗВР на 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 ПККТ (СС смерть, ІМ та інсульт) та зростання частоти великих кровотеч] застосування тикагрелору 60 мг 2 рази на добу клінічно стабільним пацієнтам 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 передчасного припинення застосування тикагрелору 60 мг у зв'язку із кровотечею та задишкою 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 III фази з паралельними групами (HESTIA 3) 193 пацієнти дитячого віку (від 2 до 18 років) із серпоподібноклітинною анемією були рандомізовані до групи плацебо або тикагрелору у дозах від 15 мг до 45 мг 2 рази на добу в залежності від маси тіла. У групі тикагрелору медіана пригнічення тромбоцитів складала 35 % до застосування лікарського засобу та 56 % через 2 години після застосування лікарського засобу в рівноважному стані.
У порівнянні з плацебо не було виявлено переваги тикагрелору щодо впливу на частоту розвитку вазоклюзивних кризів.
Європейська агенція з лікарських засобів відмовилася від зобов'язання подавати результати досліджень в усіх підгрупах педіатричної популяції з гострим коронарним синдромом (ГКС) та інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі (щодо застосування дітям див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.
Фармакокінетика тикагрелору має лінійний характер, а експозиція тикагрелору та його активного метаболіту (AR-C124910XX) приблизно пропорційні дозі до 1260 мг.
Абсорбція
Тикагрелор всмоктується швидко з медіаною t_{max} приблизно 1,5 год. Утворення основного циркулюючого метаболіту тикагрелору AR-C124910XX (також активного) відбувається швидко з медіаною t_{max} приблизно 2,5 год. Після перорального застосування разової дози 90 мг тикагрелору натще здоровими добровольцями C_{max} становить 529 нг/мл, а AUC — 3451 нг*год/мл. Співвідношення метаболіту та вихідної сполуки дорівнює 0,28 для C_{max} і 0,42 для AUC.
Фармакокінетика тикагрелору і AR-C124910XX у пацієнтів з ІМ в анамнезі була загалом подібна тій, що спостерігалася у популяції пацієнтів з ГКС. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу дослідження PEGASUS, медіана C_{max} тикагрелору становила 391 нг/мл, а AUC — 3801 нг*год/мл у рівноважному стані при застосуванні у дозі 60 мг. Для тикагрелору 90 мг C_{max} становила 627 нг/мл, а AUC — 6255 нг*год/мл у рівноважному стані.
Розраховано, що середня абсолютна біодоступність тикагрелору становить 36 %. Споживання багатої на жири їжі призводило до зростання AUC тикагрелору на 21 % та зниження C_{max} активного метаболіту на 22 %, але не впливало на C_{max} тикагрелору або AUC активного метаболіту. Ці зміни мають мінімальне клінічне значення; тому тикагрелор можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Тикагрелор та його активний метаболіт є субстратами P-gp.

Тикагрелор у вигляді подрібнених таблеток, змішаних з водою, у разі його перорального застосування або введення через назогастральний зонд у шлунок має біодоступність, порівнянну із такою у цілих таблеток, щодо AUC та C_{max} тикагрелору та його активного метаболіту. Початкова експозиція (через 0,5 та 1 год після застосування дози) подрібнених і змішаних з водою таблеток тикагрелору була вищою, ніж початкова експозиція цілих таблеток, з, як правило, однаковим профілем концентрацій надалі (через 2–48 год).

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, а їх взаємодія з іншими субстратами CYP3A коливається від активації до пригнічення.

Основним метаболітом тикагрелору є AR-C124910XX, також активний, про що свідчить зв'язування *in vitro* із тромбоцитарними АДФ-рецепторами P2Y12. 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 радіоактивної мітки становить приблизно 84 % (57,8 % у калі та 26,5 % у сечі). Вміст тикагрелору та активного метаболіту у сечі становив менше 1% від дози. Основним шляхом виведення активного метаболіту, найбільш імовірно, є секреція з жовчю. Середній $t_{1/2}$ тикагрелору становив приблизно 7 год, активного метаболіту — 8,5 год.

Пацієнти літнього віку

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів літнього віку (≥ 75 років) із ГКС спостерігалися вищі експозиції тикагрелору (приблизно на 25 % як для C_{max}, так і для AUC) та активного метаболіту, ніж у пацієнтів молодшого віку. Ці відмінності не вважаються клінічно значущими (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

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

У дослідженні «HESTIA 3» пацієнти віком від 2 до 18 років із масою тіла від ≥ 12 до ≤ 24 кг, від > 24 до ≤ 48 кг та > 48 кг отримували тикагрелор у формі дитячих таблеток для розсмоктування по 15 мг у дозах відповідно 15, 30 та 45 мг два рази на добу. За результатами фармакокінетичного аналізу у зазначеній популяції середнє значення AUC тикагрелору коливалося в діапазоні від 1095 нг*год/мл до 1458 нг*год/мл, а середнє значення C_{max} — від 143 нг/мл до 206 нг/мл у рівноважному стані.

Стать

У жінок відзначалися вищі експозиції тикагрелору та активного метаболіту, ніж у чоловіків. Ці відмінності не вважаються 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 НН, які проходили гемодіаліз, значення AUC та C_{max} тикагрелору 90 мг, у разі застосування лікарського засобу у день, коли гемодіаліз не проводився, були на 38 % та 51 % вище, у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Подібне збільшення експозиції спостерігалося при застосуванні тикагрелору безпосередньо перед діалізом (49 % та 61 % відповідно), що свідчить про те, що тикагрелор не виводиться з організму за допомогою діалізу. Експозиція активного метаболіту збільшувалася у меншій мірі (AUC 13–14 % та C_{max} 17–36 %). Інгібування агрегації тромбоцитів (ІАГ) тикагрелором не залежало від діалізу у пацієнтів із термінальною стадією ниркової хвороби та було 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 порівняно із відповідними показниками у здорових добровольців, однак ефект ПАТ тикагрелору був подібним в обох групах. Корекція дози пацієнтам з печінковою недостатністю легкого ступеня не потрібна. Застосування тикагрелору пацієнтам із помірною або тяжкою печінковою недостатністю не досліджувалося, інформації щодо фармакокінетики у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня немає. У пацієнтів з помірним або вираженим підвищенням одного або декількох лабораторних показників функції печінки на вихідному рівні плазмові концентрації тикагрелору у середньому були такими ж або дещо вищими у порівнянні з такими у пацієнтів без відхилень на вихідному рівні. Корекція дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня не потрібна (див. розділи «Спосіб застосування та дози» й «Особливості застосування»).

Етнічна належність

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосування лікарського засобу Агрета® одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з:

- гострим коронарним синдромом (ГКС);
- інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

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

Активна патологічна кровотеча.

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

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

Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад із кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодоном, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення 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 помірним інгібітором CYP3A4. Тикагрелор також є субстратом P-gp та слабким інгібітором P-gp і може підвищувати експозицію субстратів P-gp.

Вплив лікарських засобів та інших засобів на тикагрелор

Інгібітори CYP3A4

- Потужні інгібітори CYP3A4: одночасне застосування кетоконазолу і тикагрелору призводило до підвищення 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 потужні інгібітори CYP3A4 (кларитроміцин, нефазодон, ритонавір та атазанавір) чинитимуть такий же вплив, а тому одночасне застосування потужних інгібіторів CYP3A4 з тикагрелором протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

- Помірні інгібітори CYP3A4: одночасне застосування дилтіазему з тикагрелором призводило до збільшення C_{max} тикагрелору на 69 % і AUC у 2,7 раза, а також до зниження C_{max} активного метаболіту на 38 %, при цьому його AUC залишалася незміненою. Впливу тикагрелору на плазмові рівні дилтіазему не спостерігалося. Очікується, що інші помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад ампренавір, апрепітант, еритроміцин та флуконазол) чинитимуть такий же вплив, а тому можуть застосовуватися одночасно з тикагрелором.
- Після щоденного споживання грейпфрутового соку у великих кількостях (3 × 200 мл) спостерігалося збільшення експозиції тикагрелору у 2 рази. Не очікується, що таке збільшення експозиції матиме клінічне значення для більшості пацієнтів.

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування рифампіцину з тикагрелором призводило до зниження C_{max} та AUC тикагрелору на 73 % та 86 % відповідно. C_{max} активного метаболіту залишалася незміненою, тоді як AUC знижувалася на 46 %. Очікується, що інші індуктори CYP3A (наприклад фенітоїн, карбамазепін та фенобарбітал) також будуть призводити до зниження експозиції тикагрелору. Одночасне застосування тикагрелору з потужними індукторами CYP3A може призводити до зниження експозиції та ефективності тикагрелору, а тому їх одночасне застосування з тикагрелором не рекомендується.

Циклоспорин (інгібітор P-gp та CYP3A)

Одночасне застосування циклоспорину (600 мг) і тикагрелору призводило до підвищення C_{max} та AUC тикагрелору у 2,3 та 2,8 раза відповідно. У присутності циклоспорину AUC активного метаболіту зростала на 32 %, а C_{max} знижувалася на 15 %.

Дані щодо одночасного застосування тикагрелору з іншими діючими речовинами, що також є потужними інгібіторами P-gp та помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад з верапамілом, хінідином) і можуть зумовлювати зростання експозиції тикагрелору, відсутні. Якщо 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 чи десмопресином не впливає на фармакокінетику тикагрелору або його активного метаболіту чи на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів порівняно із застосуванням тільки тикагрелору. За наявності клінічних показань лікарські засоби, що впливають на гемостаз, слід з обережністю застосовувати у комбінації з тикагрелором.

У пацієнтів з ГКС, які отримували морфій, спостерігалася затримка і зменшення експозиції пероральних інгібіторів $P2Y_{12}$, у тому числі тикагрелору та його активних метаболітів (зменшення впливу тикагрелору на 35 %). Ця взаємодія може бути пов'язана зі зниженою моторикою шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та застосовуватися до інших опіоїдних засобів. Клінічна значимість такої взаємодії невідома, але дані вказують на можливе зниження ефективності тикагрелору у пацієнтів, які отримують тикагрелор і морфій одночасно. Для пацієнтів з ГКС, для яких застосування морфію не можна відкласти, а швидке інгібування $P2Y_{12}$ вважається життєво важливим, потрібно розглянути можливість застосування інгібітора $P2Y_{12}$ із парентеральним введенням.

Вплив тикагрелору на інші лікарські засоби

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP3A4

- *Симвастатин:* одночасне застосування тикагрелору із симвастатином збільшувало C_{max} симвастатину на 81 % і AUC на 56 %, а також збільшувало C_{max} симвастатинової кислоти на 64 % і AUC на 52 % (в окремих випадках відзначалося збільшення у 2–3 рази). Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином у дозах понад 40 мг на добу може посилити побічні ефекти симвастатину, що слід зіставляти з можливою користю. Впливу симвастатину на плазмові рівні тикагрелору не спостерігалося. Тикагрелор може мати подібний вплив на ловастатин. Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином або ловастатином у дозах понад 40 мг не рекомендується.

- *Аторвастатин:* одночасне застосування аторвастатину і тикагрелору збільшувало C_{max} аторвастатинової кислоти на 23 % і AUC на 36 %. Подібне збільшення AUC та C_{max} було відзначено для всіх метаболітів аторвастатинової кислоти. Таке збільшення не вважають клінічно значущим.
- Не можна виключити подібний вплив на інші статини, що метаболізуються CYP3A4. Учасники дослідження PLATO, які отримували тикагрелор, приймали різні статини, і у 93 % таких пацієнтів жодних проблем з безпекою статинів не виникало.

Тикагрелор є слабким інгібітором CYP3A4. Одночасне застосування тикагрелору і 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 збільшувало C_{max} дигоксину на 75 % та AUC — на 28 %. Середні мінімальні рівні дигоксину збільшувалися приблизно на 30 % при одночасному застосуванні тикагрелору, а у деяких випадках спостерігалося максимальне збільшення у 2 рази. В присутності дигоксину C_{max} та AUC тикагрелору і його активного метаболіту залишалися незміненими. Тому у разі одночасного застосування P-gp-залежних лікарських засобів з вузьким терапевтичним індексом, таких як дигоксин, і тикагрелору рекомендується належний клінічний та/або лабораторний моніторинг.

Впливу тикагрелору на концентрацію циклоспорину у крові не спостерігалося. Вплив тикагрелору на інші субстрати P-gp не вивчали.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C9

Одночасне застосування тикагрелору з толбутамідом не змінювало плазмових рівнів цих лікарських засобів, що свідчить про те, що тикагрелор не є інгібітором CYP2C9, а тому малоймовірно, що препарат впливатиме на CYP2C9-опосередкований метаболізм таких лікарських засобів, як варфарин і толбутамід.

Розувастатин

Тикагрелор може впливати на виведення нирками розувастатину, посилюючи ризик накопичення останнього. Хоча точний механізм невідомий, у деяких випадках одночасне застосування тикагрелору та розувастатину призводило до погіршення функції нирок, підвищення рівня креатинфосфокінази та рабдоміолізу.

Пероральні контрацептиви

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

Лікарські засоби, здатні спричиняти брадикардію

Оскільки спостерігалися випадки переважно безсимптомної асистолії шлуночків і брадикардії, слід з обережністю застосовувати тикагрелор одночасно з лікарськими засобами, що здатні спричиняти брадикардію (див. розділ «Особливості застосування»). Однак у дослідженні PLATO не спостерігалося клінічно значущих побічних реакцій (ПР) після одночасного застосування одного чи більше лікарських засобів, здатних спричиняти брадикардію (наприклад, 96 % пацієнтів одночасно отримували бета-блокатори, 33 % — блокатори кальцієвих каналів дилтіазем і верапаміл та 4 % — дигоксин).

Інша супутня терапія

У дослідженні PLATO тикагрелор часто застосовували разом з АСК, ІПП, статинами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) протягом тривалого часу, як того потребували супутні стани пацієнтів; а також з гепарином, низькомолекулярним гепарином і інгібіторами GpIIb/IIIa, які вводили внутрішньовенно, протягом нетривалого періоду (див. розділ «Фармакодинаміка»). Ознак клінічно значущих небажаних взаємодій з цими лікарськими засобами не спостерігалося.

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, здатними впливати на гемостаз.
З огляду на повідомлення про патологічні шкірні кровотечі на фоні застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (наприклад пароксетину, сертраліну та циталопраму) рекомендується з обережністю застосовувати СІЗЗС з тикагрелором, оскільки це підвищуватиме ризик кровотечі.

Особливості застосування.
Ризик кровотечі
Пацієнтам з підвищеним ризиком кровотечі тикагрелор слід призначати зважено, оцінюючи користь від препарату для профілактики атеротромботичних подій (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»). За наявності клінічних показань нижчевказаним групам пацієнтів тикагрелор слід застосовувати з обережністю:

- Пацієнтам зі схильністю до кровотечі (наприклад, у зв'язку з нещодавніми травмами чи хірургічними втручаннями, розладами згортання крові, активною або нещодавно перенесеною шлунково-кишковою кровотечею). Застосування тикагрелору протипоказане пацієнтам з активною патологічною кровотечею, ВЧК в анамнезі та пацієнтам з порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).
- Пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, здатні підвищувати ризик кровотечі (наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), пероральні антикоагулянти та/або фібринолітичні засоби), в межах 24 год застосування тикагрелору.

Переливання тромбоцитарної маси не нівелювало антитромбоцитарний ефект тикагрелору у здорових добровольців і, ймовірно, не буде ефективним для лікування пацієнтів із кровотечею.
Оскільки одночасне застосування тикагрелору з десмопресином не зменшувало час кровотечі за методом шаблону, малоймовірно, що десмопресин буде ефективним для лікування клінічної 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 підвищити гемостаз. Застосування тикагрелору можна поновити після того, як причина кровотечі буде встановлена та контрольована.
Хірургічне втручання
Пацієнтам необхідно порадити, щоб вони повідомляли лікарям і стоматологам, що приймають тикагрелор, до планування будь-якого хірургічного втручання та перед застосуванням будь-якого нового лікарського засобу.
У дослідженні PLATO у пацієнтів, яким проводилося АКШ, у групі тикагрелору випадків кровотечі було більше, ніж у групі клопідогрелю, у разі припинення терапії за 1 добу до операції, але великі кровотечі спостерігалися з такою ж частотою, як і в групі клопідогрелю, у разі припинення терапії за 2 або більше діб до оперативного втручання (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. розділ «Фармакодинаміка»).
Пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт
Пацієнтів з ГКС, які перенесли ішемічний інсульт, можна лікувати тикагрелором до 12 місяців (дослідження PLATO).
У дослідження PEGASUS не включали пацієнтів з ІМ в анамнезі, які перенесли ішемічний інсульт. Тому, через відсутність даних, лікування тривалістю понад один рік таким пацієнтам не рекомендується.
Порушення функції печінки
Застосування тикагрелору протипоказане пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»). Досвід застосування тикагрелору пацієнтам з порушенням функції печінки середнього ступеня

обмежений, а тому рекомендується з обережністю застосовувати препарат таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Пацієнти з ризиком брадикардії

За результатами холтерівського моніторування ЕКГ виявлено підвищення частоти епізодів переважно безсимптомної асистолії шлуночків під час лікування тикагрелором у порівнянні з клопідогрелем. Пацієнтів з підвищеним ризиком брадикардії (наприклад пацієнтів без кардіостимулятора із синдромом слабкості синусового вузла, атріовентрикулярною блокадою 2-го чи 3-го ступеня або синкопе, зумовленим брадикардією) не включали в основні дослідження, в яких оцінювали безпеку та ефективність тикагрелору. Тому, у зв'язку з обмеженим клінічним досвідом, тикагрелор слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Одночасне застосування тикагрелору з лікарськими засобами, здатними спричиняти брадикардію, потребує обережності. Однак у дослідженні PLATO не спостерігалося ознак клінічно значущих ПР після одночасного застосування одного чи кількох лікарських засобів, здатних спричиняти брадикардію (наприклад, 96 % пацієнтів приймали бета-блокатори, 33 % — блокатори кальцієвих каналів дилтіазем і верапаміл та 4 % — дигоксин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час холтерівського піддослідження у рамках дослідження PLATO епізоди асистолії шлуночків тривалістю від 3 секунд протягом гострої фази ГКС частіше спостерігалися при застосуванні тикагрелору, ніж клопідогрелю. Збільшення частоти епізодів шлуночкової асистолії при застосуванні тикагрелору було більш вираженим у пацієнтів з ХСН, ніж у загальній популяції дослідження під час гострої фази ГКС, але цієї різниці вже через один місяць лікування тикагрелором або порівняно з клопідогрелем не спостерігалося. Небажаних клінічних наслідків, пов'язаних з такою розбіжністю (у тому числі синкопе або необхідність встановлення кардіостимулятора), у цій популяції пацієнтів не спостерігалося (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Задишка

У пацієнтів, які отримували тикагрелор, спостерігали задишку. Задишка зазвичай була легкою або помірно вираженою і часто минала без необхідності припинення лікування. У пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) / хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) абсолютний ризик розвитку задишки при застосуванні тикагрелору підвищується. Слід з обережністю застосовувати тикагрелор пацієнтам з БА та/або ХОЗЛ в анамнезі. Механізм розвитку цього явища не з'ясований. Якщо пацієнт повідомляє про появу, більшу тривалість або посилення задишки, слід зробити повне обстеження, а за наявності непереносимості препарату слід припинити лікування тикагрелором. Детально див. розділ «Побічні реакції».

Центральне апное уві сні

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про центральне апное уві сні, включаючи дихання Чейна–Стокса у пацієнтів, які приймають тикагрелор. Якщо є підозра на центральне апное уві сні, слід провести додаткову клінічну оцінку.

Підвищення рівня креатиніну

Під час лікування тикагрелором рекомендується також перевірити функцію нирок (визначити рівень креатиніну) через місяць після початку лікування, приділяючи особливу увагу пацієнтам віком ≥ 75 років, пацієнтам з порушенням функції нирок помірного/тяжкого ступеня, а також тим, хто одночасно застосовує БРА.

Підвищення рівня сечової кислоти

При лікуванні пацієнтів з гіперурикемією або подагричним артритом в анамнезі слід дотримуватися обережності. Як запобіжний захід, застосування тикагрелору пацієнтам із сечокислою нефропатією не рекомендується.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

Протягом застосування тикагрелору дуже рідко повідомляли про випадки тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП). Вона характеризується тромбоцитопенією та мікроангіопатичною гемолітичною анемією, за даними неврологічного обстеження, порушенням функції нирок або з лихоманкою. ТТП є потенційно фатальним станом, який потребує невідкладного лікування з використанням плазмаферезу.

Вплив на результати аналізу функції тромбоцитів для діагностики гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ)

У тесті гепариніндукованої активації тромбоцитів (ГІАТ), що використовується для діагностування ГІТ, антитіла до комплексу антитромбоцитарний фактор 4 / гепарин у сироватці крові пацієнта активують тромбоцити здорових донорів у присутності гепарину.

У пацієнтів, які отримували тикагрелор, спостерігалися хибнонегативні результати аналізів функції тромбоцитів (зокрема тест ГІАТ) для діагностування ГІТ. Це зумовлено пригніченням тикагрелором P2Y12-рецепторів тромбоцитів здорового донора у тесті сироватки/плазми пацієнта. Для інтерпретації результатів аналізу функції тромбоцитів на діагностування ГІТ необхідна інформація про одночасне лікування тикагрелором.

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

Інше

Враховуючи залежність між підтримувальною дозою АСК і відносною ефективністю тикагрелору порівняно з клопідогрелем, що спостерігалася у дослідженні PLATO, одночасне застосування тикагрелору і високих підтримувальних доз АСК (> 300 мг) не рекомендується (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Лікарський засіб Агрета® містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Передчасне припинення лікування

Передчасне припинення застосування будь-якого антитромбоцитарного засобу, в тому числі лікарського засобу Агрета®, підвищує ризик СС смерті, ІМ або інсульту внаслідок основного захворювання пацієнта. Тому передчасної відміни лікування слід уникати.

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.

Вагітність

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

Годування груддю

Наявні дані досліджень фармакодинаміки/токсикології у тварин свідчать, що тикагрелор та його активний метаболіт виділяються у грудне молоко. Неможливо виключити ризик для новонародженої/грудної дитини. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від лікування тикагрелором необхідно приймати, враховуючи користь грудного годування для дитини і користь терапії для жінки.

Репродуктивна функція

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 і працювати з іншими механізмами. Повідомляли про випадки запаморочення та сплутаності свідомості під час лікування тикагрелором. Тому пацієнтам, у 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 Агрета®, слід також щодня приймати АСК у підтримувальній дозі 75–150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань.

Гострий коронарний синдром

Застосування лікарського засобу Агрета® потрібно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг), а далі приймати по 90 мг 2 рази на добу. Рекомендована тривалість застосування лікарського засобу Агрета® 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інфаркт міокарда в анамнезі

Рекомендована доза тикагрелору для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60* мг 2 рази на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»). Лікування пацієнтів з ГКС із високим ризиком атеротромботичних подій можна починати без перерви як продовження терапії після первинного застосування лікарського засобу Агрета® 90 мг або іншого інгібітора рецепторів аденозиндифосфату (АДФ), яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені.

При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на лікарський засіб Агрета® першу дозу лікарського засобу Агрета® слід прийняти через 24 год після застосування останньої дози іншого антитромботичного препарату.

Пропуск дози

Слід також уникати пропусків прийому препарату. Якщо пацієнт пропустив прийом дози лікарського засобу Агрета®, йому слід прийняти лише одну таблетку (наступну дозу) у призначений час.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Порушення функції нирок

Корекція дози пацієнтам з порушенням функції нирок не потрібна (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Порушення функції печінки

Застосування тикагрелору пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня не досліджувалося, тому застосування таким пацієнтам протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Інформація стосовно застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки середнього ступеня обмежена. Корекція дози не рекомендується, але застосовувати тикагрелор слід з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Корекція дози пацієнтам з печінковою недостатністю легкого ступеня не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб Агрета® можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води і одразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води, і випити вміст склянки.

Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (CH8 або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші.

* Застосовувати тикагрелор у відповідному дозуванні.

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 дозообмежувальною у дослідженні з наростаючими разовими дозами. Іншими клінічно значущими ПР у разі передозування є задишка та епізоди шлуночкової асистолії (див. розділ «Побічні реакції»).
У разі передозування можуть виникати вищезазначені потенційні побічні реакції, тому слід розглянути можливість ЕКГ-моніторингу.
На сьогоднішній день антидот для тикагрелору невідомий; тикагрелор не виводиться за допомогою діалізу (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікування передозування слід проводити згідно з місцевими стандартами медичної практики. Очікуваним наслідком надмірного дозування тикагрелору є подовження тривалості ризику кровотечі у зв'язку з пригніченням тромбоцитів. Малоймовірно, що переливання тромбоцитарної маси буде ефективним методом лікування пацієнтів із кровотечею (див. розділ «Особливості застосування»). У разі виникнення кровотечі слід вжити інших відповідних підтримувальних заходів.

Побічні реакції.
Профіль безпеки тикагрелору оцінювали у ході двох великомасштабних клінічних досліджень 3-ї фази, що проводилися з метою вивчення результатів лікування (дослідження PLATO та PEGASUS), за участі понад 39000 пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).
У дослідженні PLATO у пацієнтів, які отримували тикагрелор, частота передчасного припинення лікування через ПР була вищою, ніж у пацієнтів, які отримували клопідогрель (7,4 % проти 5,4 %). У дослідженні PEGASUS частота передчасного припинення лікування через ПР була вищою у пацієнтів, які отримували тикагрелор, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки АСК (16,1 % при застосуванні тикагрелору 60 мг з АСК проти 8,5 % при застосуванні тільки АСК). Найбільш частими ПР, що спостерігали у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка (див. розділ «Особливості застосування»).
Нижченаведені ПР були виявлені у ході клінічних досліджень або про них повідомляли при постмаркетинговому застосуванні тикагрелору (див. таблицю 1).
Побічні реакції наведено за системами органів згідно з Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA). Частота побічних реакцій визначена за такими критеріями: дуже часті (≥1/10), часті (від ≥1/100 до <1/10); нечасті (від ≥1/1000 до <1/100); рідкісні (від ≥1/10000 до <1/1000); дуже рідкісні (<1/10000); частота невідома (не може бути розрахована за наявними даними).

Таблиця 1

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Частота невідома
Доброякісні, злоякісні та неуточненого характеру новоутворення (у тому числі кісти та поліпи)			Кровотечі з пухлини[a]	
З боку крові та лімфатичної системи	Кровотечі на фоні порушення згортання крові[b]			Тромботична тромбоцитопенічна пурпура[c]

З боку імунної системи			Гіперчутливість, в тому числі ангіоневротичний набряк[c]	
Метаболічні та аліментарні розлади	Гіперурикемія[d]	Подагра / подагричний артрит		
Психічні розлади			Сплутаність свідомості	
З боку нервової системи		Запаморочення, синкопе, головний біль	Внутрішньочерепний крововилив[m]	
З боку органів зору			Крововилив в око[e]	
З боку органів слуху та рівноваги		Системне запаморочення (вертиго)	Вушна кровотеча	
З боку серця				Брадіаритмія, атріовентрикулярна блокада[c]
З боку судин		Гіпотензія		
З боку дихальної системи	Диспное	Кровотечі з органів дихання[f]		
З боку шлунково-кишкового тракту		Шлунково-кишкова кровотеча[g], нудота, діарея, диспепсія, запор	Ретроперитонеальна кровотеча	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Крововиливи у підшкірну клітковину або у шкіру[h], висипання, свербіж		
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини			Крововиливи у м’язи[i]	
З боку нирок та сечовивідної системи		Кровотечі з сечовивідних шляхів[j]		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Кровотечі у репродуктивній системі[k]	
Розлади, виявлені за результатами		Підвищений рівень креатиніну в		

обстеження		крові[d]		
Травми, отруєння, ускладнення процедур		Кровотеча після проведення процедури, травматична кровотеча[l]		

[a] Наприклад: кровотеча зі злоякісної пухлини сечового міхура, шлунка, товстої кишки.
[b] Наприклад: підвищена схильність до утворення синців, спонтанна гематома, геморагічний діатез.
[c] Виявлено у післяреєстраційний період.
[d] Частота встановлена на основі лабораторних даних (зростання рівня сечової кислоти вище верхньої межі норми від вихідного рівня, що був нижчим від нормального діапазону або відповідав йому; підвищення рівня креатиніну > 50 % від вихідного рівня) і не відображає частоту повідомлень про небажане явище.
[e] Наприклад: крововилив у кон'юнктиву, сітківку, внутрішньоочний крововилив.
[f] Наприклад: носова кровотеча, кровохаркання.
[g] Наприклад: кровотеча з ясен, ректальна кровотеча, кровотеча з виразки шлунка.
[h] Наприклад: екхімоз, крововилив у шкіру, петехії.
[i] Наприклад: гемартроз, крововилив у м'яз.
[j] Наприклад: гематурія, геморагічний цистит.
[k] Наприклад: вагінальна кровотеча, гематоспермія, постменопаузна кровотеча.
[l] Наприклад: забій, травматична гематома, травматична кровотеча.
[m] Тобто спонтанні, пов'язані з процедурою або травматичні внутрішньочеревні крововиливи.

Опис окремих небажаних реакцій

Кровотечі

Випадки кровотеч у дослідженні PLATO

Загальні результати щодо частоти кровотеч у дослідженні PLATO наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Аналіз загальної кількості випадків кровотеч: оцінка за методом Каплана — Меєра за 12 місяців (PLATO)

Випадки кровотеч	Тикагрелор 90 мг, двічі на добу N = 9235	Клопідогрель N = 9186	*p*-значення*
Великі кровотечі за критеріями PLATO	11,6	11,2	0,4336
Великі фатальні / 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 типу кровотеч:

Великі фатальні / загрозливі для життя кровотечі: клінічно виражені зі зниженням рівня гемоглобіну > 50 г/л або переливанням ≥ 4 одиниць еритроцитарної маси; або фатальні; або внутрішньочерепні; або

внутрішньосерцеві з тампонадою серця; або з гіповолемічним шоком чи тяжкою артеріальною гіпотензією, які потребують застосування вазопресорних препаратів або хірургічного втручання.
Інші великі кровотечі: клінічно виражені зі зниженням рівня гемоглобіну на 30–50 г/л або переливанням 2–3 одиниць еритроцитарної маси; або такі, що призводять до стійкої втрати дієздатності.
Малі кровотечі: потребують медичного втручання для зупинки або обробки кровотечі.
Великі кровотечі за критеріями TIMI: клінічно виражені зі зниженням рівня гемоглобіну > 50 г/л або ВЧК.
Малі кровотечі за критеріями TIMI: клінічно виражені зі зниженням рівня гемоглобіну на 30–50 г/л.
**p*-значення, підраховане за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, для групи лікування як виключно дослідницький показник.

Тикагрелор і клопідогрель не відрізнялися частотою великих фатальних / загрозливих для життя кровотеч за критеріями PLATO, загальною кількістю великих кровотеч, частотою великих або малих кровотеч за критеріями TIMI. Однак частота комбінованих PLATO великих і малих кровотеч була вищою в групі тикагрелору порівняно із групою клопідогрелю. Декілька пацієнтів у дослідженні PLATO мали фатальні кровотечі: 20 (0,2 %) у групі тикагрелору та 23 (0,3 %) у групі клопідогрелю (див. розділ «Особливості застосування»).
Вік, стать, маса тіла, расова належність, географічний регіон, супутні стани, одночасне лікування та медичний анамнез, у тому числі перенесені інсульт або ТІА, не були прогностичними факторами для загальної частоти кровотеч або частоти великих кровотеч у дослідженні PLATO, не пов'язаних з процедурами. Отже, жодна група не була визначена як група підвищеного ризику кровотечі якогось типу.
Кровотечі, пов'язані з АКШ. У дослідженні PLATO 42 % із 1584 пацієнтів (12 % когорти), які пройшли процедуру аортокоронарного шунтування (АКШ), перенесли велику летальну / загрозливу для життя кровотечу за критеріями дослідження PLATO, при цьому була відсутня статистична різниця між терапевтичними групами. У 6 пацієнтів із кожної групи лікування сталася летальна кровотеча, пов'язана з АКШ (див. розділ «Особливості застосування»).
Кровотечі, не пов'язані з АКШ, і кровотечі, не пов'язані з процедурами. Тикагрелор і клопідогрель не відрізнялися за частотою не пов'язаних з АКШ фатальних / загрозливих для життя великих кровотеч за критеріями PLATO, але загальна частота великих кровотеч за критеріями PLATO, частота великих кровотеч за критеріями TIMI та загальна частота великих + малих кровотеч за критеріями TIMI були вищими у групі лікування тикагрелором. Аналогічно, якщо вилучити усі пов'язані з процедурами кровотечі, то їхня частота була вищою у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю (таблиця 2). Припинення лікування через кровотечі, не пов'язані з процедурами, відбувалося частіше в групі лікування тикагрелором (2, 9 %), ніж клопідогрелем (1,2 %; p < 0,001).
Внутрішньочерепний крововилив (ВЧК). При застосуванні тикагрелору було більше ВЧК, не пов'язаних з процедурами (n = 27 кровотеч у 26 пацієнтів, 0,3 %), ніж при застосуванні клопідогрелю (n = 27 кровотеч, 0,2 %), з яких 11 кровотеч у групі тикагрелору і 1 кровотеча у групі клопідогрелю були летальними. Різниці у загальній частоті фатальних кровотеч не було.
Випадки кровотеч у дослідженні PEGASUS
Загальні результати щодо частоти кровотеч у дослідженні PEGASUS наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Аналіз загальної кількості випадків кровотеч: оцінка за методом Каплана — Меєра за 36 місяців (PEGASUS)

Кінцеві точки безпеки	Тикагрелор, 60 мг, двічі на добу + АСК N = 6958		Тільки АСК N = 6996	*p*-значення
	% КМ	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	% КМ	
Типи кровотеч за критеріями TIMI				
Великі кровотечі за критеріями TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Фатальні кровотечі	0,3	1,00	0,3	1,0000

		(0,44, 2,27)		
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 + малі кровотечі за критеріями TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
Великі або малі кровотечі за критеріями TIMI або такі, що потребують медичної допомоги	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
Типи кровотеч за критеріями PLATO				
Великі кровотечі	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Фатальні / 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	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Визначення типу кровотеч:
Великі кровотечі за критеріями TIMI: фатальні кровотечі або будь-який вид ВЧК, або крововиливи, що супроводжуються клінічними проявами, пов'язані із падінням рівня гемоглобіну (Гб) ≥ 50 г/л, або, якщо показники рівня Гб не доступні, зі зниженням гематокриту (Гк) на 15 %.
Фатальні кровотечі: випадки кровотечі, які безпосередньо призвели до смерті впродовж 7 днів.
ВЧК: внутрішньочерепний крововилив.
Інші великі кровотечі за критеріями TIMI: не пов'язані з ВЧК не фатальні великі кровотечі за критеріями TIMI.
Малі кровотечі за критеріями TIMI: клінічно виражені зі зниженням рівня Гб на 30–50 г/л.
Такі, що потребують медичної допомоги, за критеріями TIMI: потребують втручання або госпіталізації, або обстеження.
Великі фатальні / загрозливі для життя кровотечі за критеріями PLATO: фатальні кровотечі або будь-який вид ВЧК, або внутрішньосерцеві кровотечі з тампонадою серця; або з гіповолемічним шоком чи гострою артеріальною гіпотензією, які потребують застосування вазопресорних/інотропних препаратів або хірургічного втручання, або клінічно виражені зі зниженням рівня Гб на 50 г/л або переливанням ≥ 4 одиниць еритроцитарної маси.
Інші великі кровотечі за критеріями PLATO: такі, що призводять до стійкої втрати дієздатності або клінічно виражені зі зниженням рівня Гб на 30–50 г/л, або переливанням 2–3 одиниць еритроцитарної маси.
Малі кровотечі за критеріями PLATO: потребують медичного втручання для зупинки або обробки кровотечі.

У дослідженні PEGASUS частота виникнення великих кровотеч за критеріями TIMI у групі лікування тикагрелором 60 мг двічі на добу була вищою, ніж у групі лікування лише АСК. Порівняно з терапією тільки АСК, підвищення ризику фатальних кровотеч не спостерігалося, і спостерігалося лише незначне збільшення ризику ВЧК. Протягом дослідження сталося небагато фатальних кровотеч: 11 (0,3 %) у групі лікування тикагрелором 60 мг і 12 (0,3 %) у групі лікування тільки АСК. Збільшення ризику великих кровотеч за критеріями TIMI, яке спостерігалося у групі лікування тикагрелором 60 мг, було насамперед зумовлене більшою частотою виникнення інших великих кровотеч за критеріями TIMI, серед яких переважали випадки, віднесені до порушень з боку ШКТ.
Тенденція до збільшення частоти кровотеч, подібна до такої для великих кровотеч за критеріями TIMI, спостерігалася для таких типів кровотеч: великі або малі кровотечі за критеріями TIMI, великі кровотечі за критеріями PLATO, великі або малі кровотечі за критеріями PLATO (див. таблицю 3). Випадки припинення лікування через кровотечі ставалися частіше у групі лікування тикагрелором 60 мг, ніж у групі лікування тільки АСК

(6,2 % і 1,5 % відповідно). Більшість цих кровотеч були меншої тяжкості (класифіковані як такі, що потребують медичної допомоги, за критеріями TIMI), наприклад носова кровотеча, синці та гематоми.
Профіль кровотеч тикагрелору 60 мг був стійким у багатьох визначених попередньо підгрупах (тобто за віком, статтю, вагою, расою, географічним регіоном, супутніми захворюваннями та анамнезом) для випадків великих кровотеч за критеріями TIMI, великих або малих кровотеч за критеріями TIMI, а також великих кровотеч за критеріями PLATO.
Внутрішньочерепний крововилив. Про спонтанні ВЧК повідомлялося зі схожою частотою як у групі лікування тикагрелором 60 мг, так і в групі лікування тільки АСК (n = 13, 0,2 % в обох групах лікування). Дещо підвищилася частота випадків ВЧК внаслідок травми або процедури у групі лікування тикагрелором 60 мг (n = 15, 0,2 %) проти групи лікування тільки АСК (n = 10, 0,1 %). Протягом дослідження сталося 6 фатальних ВЧК у групі лікування тикагрелором 60 мг і 5 фатальних ВЧК у групі лікування тільки АСК. Частота ВЧК була низькою в обох групах лікування з урахуванням значної кількості супутніх захворювань та факторів СС ризику в популяції дослідження.
Задишка
Пацієнти, яких лікували тикагрелором, повідомляли про задишку, відчуття нестачі повітря. У дослідженні PLATO про таку ПР, як задишка (задишка, задишка у спокої, задишка при фізичному навантаженні, пароксизмальна нічна задишка та нічна задишка), загалом повідомляли 13,8 % пацієнтів, яких лікували тикагрелором, та 7,8 % пацієнтів, яких лікували клопідогрелем. У дослідженні PLATO у 2,2 % пацієнтів групи тикагрелору й у 0,6 % пацієнтів групи клопідогрелю задишка, як вважали дослідники, була пов'язана з лікуванням, деякі з цих випадків були серйозними (0,14 % у групі тикагрелору; 0,02 % у групі клопідогрелю) (див. розділ «Особливості застосування»). Найчастіше симптоми задишки були легкими або помірними; у більшості випадків повідомлялося про разовий напад, який мав місце невдовзі після початку лікування.
У порівнянні із застосуванням клопідогрелю, пацієнти з БА/ХОЗЛ, які отримують тикагрелор, мають підвищений ризик виникнення несерйозних випадків задишки (3,29 % при застосуванні тикагрелору і 0,53 % при застосуванні клопідогрелю) та серйозних випадків задишки (0,38 % при лікуванні тикагрелором і 0,00 % при лікуванні клопідогрелем). В абсолютному вираженні 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 включали пацієнтів з такими захворюванням на вихідному рівні, як застійна СН, ХОЗЛ або БА; ці пацієнти, а також пацієнти літнього віку мали більшу схильність до розвитку задишки. 0,9 % пацієнтів, які отримували тикагрелор, передчасно припинили лікування досліджуваним препаратом через появу задишки у порівнянні з 0,1 % пацієнтів, які отримували клопідогрель. Вища частота задишки при застосуванні тикагрелору не пов'язана з розвитком нової або погіршенням перебігу наявної хвороби серця або легень (див. розділ «Особливості застосування»). Агрета® не впливає на результати дослідження легеневої функції.
Дані лабораторних досліджень
Підвищення рівня сечової кислоти: у дослідженні PLATO концентрація сечової кислоти підвищилась більше верхньої межі норми у 22 % пацієнтів групи тикагрелору, у порівнянні з 13 % пацієнтів групи клопідогрелю. Відповідні показники у дослідженні PEGASUS становили 9,1 %, 8,8 % і 5,5 % при застосуванні тикагрелору 90 мг, 60 мг і плацебо відповідно. Середній рівень сечової кислоти у сироватці підвищився приблизно на 15 % при застосуванні тикагрелору у порівнянні з приблизно 7,5 % при застосуванні клопідогрелю, а після припинення лікування знизився приблизно на 7 % при застосуванні тикагрелору, але не знизився при застосуванні клопідогрелю. У дослідженні PEGASUS оборотне підвищення середнього рівня сечової кислоти у сироватці на 6,3 % та 5,6 % спостерігалося у групі тикагрелору 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 % у групі тикагрелору і 0,1 % у групі клопідогрелю. Відповідні показники для подагри/подагричного артриту у дослідженні

PEGASUS становили 1,6 %, 1,5 % та 1,1 % у групі тикагрелору 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 їх 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. 2 роки.
Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці**.**

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Дата останнього перегляду. 05.12.2022.