ЛП-№(000615)-(РГ-RU) от 30.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Грелорта, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка содержит 60,00 мг тикагрелора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «60» на одной стороне. На изломе таблетки цвет ядра белый или почти белый.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Грелорта при совместном приеме с ацетилсалициловой кислотой (АСК) предназначен:

- для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;
- для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом применения препарата Грелорта (в комбинации с АСК) пациенты должны прекратить текущую антиагрегантную терапию.

Пациенты, принимающие препарат Грелорта, должны также ежедневно принимать низкую поддерживающую дозу АСК (75–150 мг), если отсутствуют специфические

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

противопоказания.

*Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе*

Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется нагрузочная доза препарата Грелорта, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки.

Рекомендуется длительная терапия препаратом Грелорта, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.). Опыт применения препарата тикагрелора 60 мг свыше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует.

Пациенты могут начать терапию препаратом Грелорта 60 мг два раза в сутки через один год после инфаркта миокарда, независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии.

Пациенты, начавшие прием препарата Грелорта 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один года могут продолжить терапию препаратом Грелорта 60 мг два раза в сутки без перерывов.

*Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство*

Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД2, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесшим ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Грелорта, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.).

*Пропуск приема дозы*

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Грелорта, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующая доза) в намеченное время.

*Преждевременная отмена терапии*

Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Грелорта, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания. Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

*Перевод на терапию*

При переводе пациентов на препарат Грелорта первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

*Пожилые пациенты*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2.).

*Пациенты с нарушением функции почек*

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 5.2.).

*Пациенты с нарушением функции печени*

Не проводились исследования препарата тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, применение препарата у этих пациентов противопоказано (см. раздел 4.3.). Информация о терапии пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Не требуется коррекции дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (см разделы 4.4., 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность тикагрелора у детей младше 18 лет не установлены (см. разделы 4.3., 5.1.).

Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Грелорта можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Грелорта 60 мг следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (CH8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

## 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. (см. раздел 4.8.)
- Активное патологическое кровотечение
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе (см. раздел 4.8.)
- Нарушение функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2., 4.4. и 5.2.)
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

атазанавиром) (см. раздел 4.5.)

- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата у данной группы пациентов не установлены)
- Беременность и период грудного вскармливания.

## 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Предрасположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы (см. раздел 4.4.).

Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т. е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Грелорта.

Ранее перенесенный ишемический инсульт при длительности терапии более одного года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).

Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.

Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени; обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию (см. раздел 4.4.).

Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом.

Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

Риск кровотечений

Назначать тикагрелор пациентам с повышенным риском кровотечений следует только после тщательной оценки соотношения польза-риск, связанной с профилактикой атеротромботических осложнений (см. разделы 4.8. и 5.1.). Если терапия тикагрелором

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

показана, его надо назначать с осторожностью следующим группам пациентов:

- Пациенты со склонностью к кровотечениям (например, вследствие недавно перенесенной травмы, недавно перенесенного хирургического вмешательства, нарушений свертывания, активного или недавнего желудочно-кишечного кровотечения). Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, при наличии в анамнезе внутричерепных кровоизлияний и у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3.).
- У пациентов, одновременно принимающих лекарственные препараты, которые могут повышать риск кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пероральные антикоагулянты и/или фибринолитические препараты) в течение 24 часов после приема тикагрелора.

Трансфузия тромбоцитов не устраняла антиагрегантное действие тикагрелора в исследовании у здоровых добровольцев и вряд ли принесет клиническую пользу пациентам с кровотечением. Поскольку одновременное назначение тикагрелора и десмопрессина не снижало стандартизованное время кровотечения, десмопрессин вряд ли будет эффективен при клинически выраженных кровотечениях (см. раздел 4.5.).

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая или транексамовая кислота) и/или введение рекомбинантного фактора VIIa могут улучшить гемостаз. После того, как причина кровотечения установлена, и кровотечение остановлено, терапию тикагрелором можно возобновить.

Хирургическое вмешательство

Следует предупредить пациентов о том, чтобы они сообщали врачам и стоматологам о приеме тикагрелора перед тем, как планировать хирургическое вмешательство и перед тем, как начинать терапию любым новым лекарственным препаратом.

В исследовании PLATO у пациентов, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование (АКШ), тикагрелор чаще клопидогрела вызывал кровотечения, когда его отменяли за 1 день до операции, но частота больших кровотечений была сходной с частотой для клопидогрела, если препарат отменяли за 2 и более дня до операции (см. раздел 4.8.). Если пациенту предстоит плановая операция, и наличие антиагрегантного эффекта нежелательно, прием тикагрелора следует прекратить за 5 дней до хирургического вмешательства (см. раздел 5.1.).

Пациенты с перенесенным ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС и перенесенным ишемическим инсультом могут получать тикагрелор до 12 месяцев (исследование PLATO).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

В исследования PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе) и THEMIS (ИБС и СД2) не были включены пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом.

Поэтому, в отсутствие данных, лечение дольше года у таких пациентов не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.2. и 4.3.). Опыт применения тикагрелора у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничен, поэтому таким пациентам препарат рекомендуется назначать с осторожностью (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Брадиаритмия

При холтеровском мониторировании ЭКГ было показано возрастание частоты (большей частью бессимптомных) эпизодов желудочковой асистолии при терапии тикагрелором по сравнению с терапией клопидогрелом. Пациентов с повышенным риском брадикардии (например, пациентов без установленного электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, АВ-блокадой второй или третьей степени или с вызванными брадикардией обмороками) исключали из основных исследований по оценке безопасности и эффективности тикагрелора. Таким образом, вследствие ограниченного клинического опыта применять тикагрелор у таких пациентов следует с осторожностью (см. раздел 5.1.).

Кроме того, необходимо проявлять осторожность, назначая тикагрелор одновременно с препаратами, которые вызывают брадикардию. Однако клинически значимых нежелательных реакций в исследовании PLATO после совместного приема тикагрелора с одним или более лекарственным препаратом, вызывающим брадикардию (например, 96% – бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы «медленных» кальциевых каналов дилтиазем и верапамил, 4% – дигоксин), не наблюдалось (см. раздел 4.5.).

В ходе подисследования с холтеровским мониторированием в исследовании PLATO в группе тикагрелора было больше пациентов с эпизодами асистолии желудочков ≥ 3 секунд, чем в группе клопидогрела в острой фазе ОКС. Возрастание частоты эпизодов асистолии желудочков при холтеровском мониторировании в группе тикагрелора было в острой фазе ОКС сильнее выражено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), чем в популяции участников исследования в целом; однако месяц спустя в случае тикагрелора или по сравнению с клопидогрелом таких различий не было. Неблагоприятных клинических последствий, связанных с этим различием (включая обмороки или установку электрокардиостимулятора), в данной популяции пациентов не было (см. раздел 5.1.).

При постмаркетинговом применении препарата тикагрелора отмечены случаи брадиаритмии и атриовентрикулярной блокады (см. раздел 4.8.) преимущественно у пациентов с ОКС, при котором ишемия миокарда и сопутствующий прием препаратов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

снижающих частоту сердечных сокращений или влияющих на проводимость, потенциально могли оказывать влияние. Клиническое состояние пациента и сопутствующие лекарственные препараты следует оценивать в качестве потенциальных причин до корректировки терапии.

Одышка

Сообщалось о случаях одышки у пациентов, получающих терапию тикагрелором. Обычно одышка легкая или умеренная по интенсивности и часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. У пациентов с бронхиальной астмой/хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) возможно возрастание абсолютного риска развития одышки при терапии тикагрелором. У пациентов с наличием в анамнезе бронхиальной астмы и/или ХОБЛ тикагрелор следует применять с осторожностью. Механизм этого взаимодействия не изучен. Если пациент сообщает о вновь появившейся, длительной или усилившейся одышке, необходимо провести полное обследование и, если пациент не переносит одышку, терапию тикагрелором следует прекратить. Подробнее см. раздел 4.8.

Центральное апноэ сна

Сообщалось о случаях центрального апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса, при постмаркетинговом применении препарата тикагрелора. При подозрении на центральное апноэ сна следует оценить необходимость дальнейшего клинического обследования.

Повышение концентрации креатинина

Концентрации креатинина при терапии тикагрелором могут повышаться. Механизм этого взаимодействия не изучен. Необходимо следить за функцией почек в соответствии со стандартной медицинской практикой. У пациентов с ОКС рекомендуется также исследовать функцию почек через месяц после начала терапии тикагрелором, уделяя особое внимание пациентам в возрасте ≥ 75 лет, пациентам с умеренно тяжелым или тяжелым нарушением функции почек и пациентам, одновременно получающим антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Повышение концентрации мочевой кислоты

При терапии тикагрелором возможна гиперурикемия (см. раздел 4.8.). Пациентам с гиперурикемией или подагрическим артритом следует назначать препарат с осторожностью. В качестве меры предосторожности применение тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией не рекомендуется.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

В очень редких случаях при терапии тикагрелором сообщалось о развитии тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающейся неврологическими проявлениями, нарушением функции почек или лихорадкой. ТТП представляет собой смертельно опасное состояние, требующее срочного лечения, включая плазмаферез.

Влияние на результаты исследований функции тромбоцитов, использующихся для диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ИГТ)

В тесте на гепарин-индуцированную активацию тромбоцитов (ИГАТ), который используется для диагностики ИГТ, антитела к тромбоцитарному фактору 4/гепарину в сыворотке крови пациента активируют тромбоциты здоровых доноров в присутствии гепарина.

Сообщалось о ложноотрицательных результатах в тесте на функцию тромбоцитов (в том числе в тесте ИГАТ, но, возможно, не только) для диагностики ИГТ у пациентов, принимающих тикагрелор. Это связано с ингибированием тикагрелором в сыворотке/плазме пациентов рецептора P2Y12 на тромбоцитах здоровых доноров при проведении теста. При интерпретации результатов тестов на функцию тромбоцитов при исследованиях ИГТ требуется информация по сопутствующей терапии тикагрелором.

У пациентов с развившейся ГИТ следует оценить соотношение польза-риск продолжения терапии тикагрелором, учитывая как протромботические свойства ИГТ, так и повышенный риск кровотечений при одновременной антикоагулянтной терапии и приеме тикагрелора.

Прочее

На основании связи, наблюдавшейся в исследовании PLATO между поддерживающей дозой АСК и относительной эффективностью тикагрелора в сравнении с клопидогрелом, одновременный прием тикагрелора с высокими поддерживающими дозами АСК (> 300 мг) не рекомендуется (см. раздел 5.1.).

Преждевременное прекращение терапии

Преждевременное прекращение любой антиагрегантной терапии, включая терапию препаратом Грелорта, может привести к возрастанию риска сердечно-сосудистой (СС) смерти, ИМ или инсульта вследствие основного заболевания пациента.

Поэтому преждевременного прекращения терапии следует избегать.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и иные формы**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

**взаимодействия**

Тикагрелор является в первую очередь субстратом изофермента цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4) и слабым ингибитором CYP3A4. Кроме того, тикагрелор является субстратом Р-гликопротеина (P-gp) и его слабым ингибитором, и может увеличивать экспозицию субстратов P-gp.

Влияние других лекарственных препаратов и других продуктов на тикагрелор

*Ингибиторы CYP3A4*

- *Мощные ингибиторы CYP3A4* – одновременное назначение кетоконазола и тикагрелора увеличивало $C_{max}$ и AUC тикагрелора в 2,4 раза и в 7,3 раза, соответственно. $C_{max}$ и AUC активного метаболита снижались на 89% и 56%, соответственно. Ожидается, что другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут обладать сходным действием, поэтому одновременное назначение мощных ингибиторов CYP3A4 и тикагрелора противопоказано (см. раздел 4.3.).
- *Умеренные ингибиторы CYP3A4* – одновременное назначение дилтиазема и тикагрелора увеличивало $C_{max}$ тикагрелора на 69%, а AUC в 2,7 раза и снижала $C_{max}$ активного метаболита на 38%, а AUC активного метаболита не изменялась. Тикагрелор не влиял на концентрацию дилтиазема в плазме. Ожидается, что другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин и флуконазол) будут обладать сходным действием и могут назначаться одновременно с тикагрелором.

  Отмечалось увеличение экспозиции тикагрелора в 2 раза после ежедневного потребления грейпфрутового сока в больших количествах (3 × 200 мл). Такое увеличение экспозиции не должно быть клинически значимым для большинства пациентов.

*Индукторы CYP3A*

Одновременный прием рифампицина и тикагрелора снижал $C_{max}$ и AUC тикагрелора на 73% и 86%, соответственно. $C_{max}$ активного метаболита не менялась, а AUC снижалась на 46%. Другие индукторы CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), как ожидается, также будут снижать экспозицию тикагрелора. Одновременное назначение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A может снизить экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому их одновременного назначения с тикагрелором следует избегать.

*Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A)*

Одновременное назначение циклоспорина (в дозе 600 мг) с тикагрелором увеличивало

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

$C_{max}$ и AUC тикагрелора в 2,3 раза и в 2,8 раз, соответственно. AUC активного метаболита возрастала на 32%, а $C_{max}$ снижалась на 15% в присутствии циклоспорина.

Нет данных по одновременному назначению тикагрелора и других действующих веществ, которые также являются мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил, хинидин), которые также могут увеличивать экспозицию тикагрелора. Если одновременного назначения препаратов избежать нельзя, необходимо проявлять осторожность.

*Прочее*

Фармакологические исследования межлекарственных взаимодействий показали, что одновременное назначение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияло на фармакокинетику тикагрелора или его активного метаболита, и на индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов, по сравнению с терапией только тикагрелором. При наличии клинических показаний лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в комбинации с тикагрелором необходимо назначать с осторожностью.

Отмечалась замедленная и сниженная экспозиция ингибиторов $P2Y_{12}$ для приема внутрь, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов с ОКС, получавших морфин (снижение экспозиции тикагрелора на 35%). Это взаимодействие может быть обусловлено сниженной перистальтикой ЖКТ и наблюдаться и в случае назначения других опиоидов. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна, но имеющиеся данные говорят о возможном снижении эффективности тикагрелора у пациентов, одновременно получающих тикагрелор и морфин. У пациентов с ОКС, которым нельзя обойтись без морфина и важно быстро ингибировать активность $P2Y_{12}$, может быть показано применение парентерального ингибитора $P2Y_{12}$.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные препараты

*Лекарственные препараты, которые метаболизируются CYP3A4*

- *Симвастатин* – одновременный прием тикагрелора и симвастатина увеличивал $C_{max}$ симвастатина на 81%, а AUC на 56% и увеличивал $C_{max}$ симвастатина в виде свободной кислоты на 64%, а AUC на 52%, при этом у отдельных лиц наблюдалось возрастание в 2–3 раза. Одновременный прием тикагрелора с симвастатином в дозах более 40 мг/сут мог вызывать свойственные симвастатину нежелательные реакции, и это необходимо соотносить с потенциальной пользой от лечения. Симвастатин не влиял на концентрации тикагрелора в плазме крови. Тикагрелор может оказывать сходное влияние на ловастатин. Назначать тикагрелор одновременно с симвастатином или ловастатином в дозах выше 40 мг не рекомендуется.
- *Аторвастатин* – одновременный прием аторвастатина и тикагрелора увеличивал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

$C_{max}$ аторвастатина в виде свободной кислоты на 23%, а AUC на 36%. Сходное возрастание AUC и $C_{max}$ отмечалось для всех метаболитов аторвастатина в виде свободной кислоты. Это возрастание не рассматривается как клинически значимое. Нельзя исключать сходного влияния на другие статины, метаболизируемые CYP3A4. Пациенты в исследовании PLATO, получавшие тикагрелор, принимали различные статины без каких-либо опасений относительно безопасности статинов у 93% участников исследования, принимавших эти препараты.

Тикагрелор является слабым ингибитором CYP3A4. Одновременное назначение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, цизаприда или алкалоидов спорыньи) не рекомендуется, поскольку тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

*Субстраты гликопротеина Р (включая дигоксин, циклоспорин)*

Одновременный прием тикагрелора увеличивал $C_{max}$ дигоксина на 75%, а AUC на 28%. Средние минимальные концентрации дигоксина возрастали примерно на 30% при одновременном приеме тикагрелора, а у некоторых лиц наблюдалось возрастание в 2 раза. В присутствии дигоксина $C_{max}$ и AUC тикагрелора и его активного метаболита не менялись. Поэтому рекомендуется соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при назначении метаболизирующихся P-gp препаратов с узким терапевтическим диапазоном, таких как дигоксин, одновременно с тикагрелором.

Тикагрелор не влиял на концентрации циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-gp не изучалось.

*Лекарственные препараты, которые метаболизируются CYP2C9*

Одновременное назначение тикагрелора и толбутамида не меняло концентрации обоих препаратов в плазме, что говорит о том, что тикагрелор не является ингибитором CYP2C9 и вряд ли меняет опосредуемый CYP2C9 метаболизм таких лекарственных препаратов, как варфарин и толбутамид.

*Пероральные контрацептивы*

Одновременное назначение тикагрелора и левоноргестрела и этинилэстрадиола приводило к увеличению экспозиции этинилэстрадиола примерно на 20%, но не влияло на фармакокинетику левоноргестрела. Не ожидается клинически значимого влияния на эффективность пероральных контрацептивов при одновременном приеме левоноргестрела и этинилэстрадиола с тикагрелором.

*Лекарственные препараты, вызывающие брадикардию*

Из-за наличия данных об (в основном бессимптомных) эпизодах асистолии желудочков и брадикардии следует проявлять осторожность, назначая тикагрелор одновременно с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

препаратами, которые вызывают брадикардию (см. раздел 4.4.). Однако клинически значимых нежелательных реакций в исследовании PLATO после совместного приема тикагрелора с одним или более лекарственным препаратом, вызывающим брадикардию (например, 96% – бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы «медленных» кальциевых каналов дилтиазем и верапамил, 4% – дигоксин), не наблюдалось.

*Другая сопутствующая терапия*

В клинических исследованиях тикагрелор обычно назначали с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), в зависимости от сопутствующих заболеваний, в качестве длительной терапии, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами и ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в качестве краткосрочной терапии (см. раздел 5.1.). Клинически значимых нежелательных взаимодействий с указанными лекарственными препаратами не наблюдалось.

Одновременное назначение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не влияло на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) или активность фактора Ха. Однако вследствие потенциальных фармакодинамических взаимодействий следует проявлять осторожность при одновременном назначении тикагрелора с лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз.

Из-за сообщений о кровоизлияниях в кожу при терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом), рекомендуется проявлять осторожность при совместном назначении СИОЗС с тикагрелором, поскольку это может повысить риск кровотечения.

## 4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать соответствующие методы контрацепции, чтобы избежать беременности в период терапии тикагрелором.

Беременность

Данные о применении тикагрелора у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у самок, снижение жизнеспособности новорожденного животного и его массы тела, замедление роста. Препарат Грелорта противопоказан во время беременности.

Лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Доступные фармакодинамические/токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом тикагрелора необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

## 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тикагрелор не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о случаях головокружения и спутанности сознания при терапии тикагрелором. Поэтому пациенты, испытывающие подобные симптомы, должны проявлять осторожность, управляя транспортными средствами или работая с механизмами.

## 4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора оценивали в трех исследованиях фазы 3 (PLATO, PEGASUS и THEMIS), которые включали более 58 000 пациентов (см. раздел 5.1.).

В исследовании PLATO у пациентов, получавших тикагрелор, частота прекращения терапии вследствие нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших клопидогрел (7,4% и 5,4%, соответственно). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших тикагрелор, частота прекращения терапии вследствие нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших только АСК (16,1% для группы тикагрелора в дозе 60 мг плюс АСК и 8,5% для группы терапии только АСК). В исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений составила 21,3% при приеме препарата Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с 13,0% при монотерапии АСК.

Наиболее частыми сообщавшимися нежелательными реакциями у пациентов, получавших тикагрелор, были кровотечения и одышка (см раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции наблюдались при применении тикагрелора в клинических исследованиях или сообщались при пострегистрационном применении (таблица 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органными классами MedDRA (СОК). В пределах каждого СОК нежелательные лекарственные реакции приведены по категориям частоты. Категория частоты определяется в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

**Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте и системно-органным классам (СОК)**

| **СОК** | **Очень часто** | **Часто** | **Нечасто** | **Неизвестно** |
|---|---|---|---|---|
| *Новообразования, в том числе доброкачественные, злокачественные и неуточненные* | | | Кровотечение из опухоли[1] | |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | Кровотечения, связанные с нарушениями свёртывания[2] | | | Тромботическая Тромбоцитопеническая Пурпура[3] |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | | | Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отёк[3] | |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | Гиперурикемия[4] | Подагра/Подагрический артрит | | |
| *Психические нарушения* | | | Спутанность сознания | |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | Головокружение, Обморок, головная боль | Внутричерепное кровоизлияние[13] | Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса[3] |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | | | Кровоизлияние в глаз[5] | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* | | Вертиго | Кровотечение из уха | |
| *Нарушения со стороны сердца* | | | | Брадиаритмия[3], атрио-вентрикулярная блокада[3] |
| *Нарушения со стороны сосудов* | | Артериальная гипотензия | | |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | Одышка | Кровотечения из дыхательных путей[6] | | |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | Желудочно-кишечные кровотечения[7], диарея, тошнота, диспепсия, запор | Ретроперитонеальное кровотечение | |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | Кожные или подкожные кровоизлияния[8], кожная сыпь, кожный зуд | | |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной, соединительной ткани и костей* | | | Мышечные кровотечения | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | Кровотечения из мочевыводящих путей[10] | | |
| *Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез* | | | Кровотечения из половых путей[11] | |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | | Повышение концентрации креатинина в крови[4] | | |
| *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций* | | Кровотечение после манипуляций, травматические кровотечения[12] | | |

1. например, кровотечение при раке мочевого пузыря, раке желудка, раке толстой кишки
2. например, повышенная склонность к образованию кровоподтеков, спонтанные гематомы, геморрагический диатез
3. выявлено при пострегистрационном применении
4. частота на основе лабораторных данных (возрастание уровня мочевой кислоты выше верхней границы нормы при исходном значении в пределах диапазона референтных значений. Возрастание уровня креатинина на >50% по сравнению с исходным уровнем), а не на основе общей частоты сообщений о нежелательных явлениях.
5. например, кровоизлияния в конъюнктиву, сетчатку, внутриглазные кровоизлияния
6. например, носовое кровотечение, рвота кровью
7. например, кровотечение из десен, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка
8. например, экхимозы, кровоизлияния в кожу, петехии
9. например, гемартрозы, кровоизлияния в мышцы
10. например, гематурия, геморрагический цистит
11. например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

12. например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение

13. т. е. спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

Описание отдельных нежелательных реакций

*Кровотечение*

*Данные по кровотечениям в исследовании PLATO*

Общие данные по частотам кровотечений в исследовании PLATO приведены в таблице 2.

**Таблица 2. Анализ всех кровотечений, оценки по Каплану-Мейеру через 12 месяцев (PLATO)**

| | **Тикагрелор 90 мг два раза в сутки N = 9235** | **Клопидогрел N = 9186** | **Значение p*** |
|---|---|---|---|
| Все большие по PLATO | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| Большие, летальные/угрожающие жизни по PLATO | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Большие, не связанные с АКШ, по PLATO | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Большие, не связанные с процедурами, PLATO | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| Все большие + малые по PLATO | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| PLATO Большие + малые, не связанные с процедурами | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| Большие по TIMI | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| Большие + малые по TIMI | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

**Определения категории кровотечения:**

**Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение:** клинически выраженное со снижением уровня гемоглобина на> 50 г/л или трансфузией ≥4 единиц эритроцитарной массы; или летальный исход; или внутричерепное кровоизлияние; или внутриперикардиальное с тампонадой сердца; или с гиповолемическим шоком либо тяжелой артериальной гипотензией, потребовавшими назначения вазопрессорных препаратов или хирургического вмешательства.

**Большое прочее:** клинически значимое со снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

трансфузией 2–3 единиц эритроцитарной массы; либо приводящее к значительной инвалидизации.

**Малое кровотечение:** требует медицинского вмешательства для остановки или уменьшения кровотечения.

**Большое кровотечение по TIMI:** клинически значимое со снижением уровня гемоглобина на> 50 г/л или внутричерепное кровоизлияние.

**Малое кровотечение по TIMI:** клинически значимое со снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л.

* Значение p рассчитано на основе модели пропорциональных рисков Кокса с группой лечения как единственной независимой переменной.

Тикагрелор и клопидогрел не отличались по частотам больших летальных/угрожающих жизни кровотечений в исследовании PLATO, всех больших кровотечений в исследовании PLATO, больших кровотечений по TIMI или малых кровотечений по TIMI (таблица 2). Однако в группе тикагрелора отмечалось больше больших + малых кровотечений по PLATO в совокупности, чем в группе клопидогрела. Летальных кровотечений в исследовании PLATO было мало: 20 случаев (0,2%) в группе тикагрелора и 23 (0,3%) в группе клопидогрела (см. раздел 4.4.).

Возраст, пол, масса тела, расовая принадлежность, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия и анамнез, включая предшествующий инсульт или транзиторную ишемическую атаку, не являлись прогностическими факторами для всех больших кровотечений по PLATO или больших не связанных с процедурами кровотечений. Таким образом, не было выявлено какой-либо конкретной группы риска любого типа кровотечений.

*Кровотечения, связанные с АКШ:*

В исследовании PLATO у 42% из 1584 пациентов (12% когорты), которым проводили аортокоронарное шунтирование (АКШ), отмечалось большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по PLATO без различий между группами терапии. Летальное связанное с АКШ кровотечение отмечено у 6 пациентов в каждой группе терапии (см. раздел 4.4.).

*Не связанные с АКШ кровотечения и не связанные с процедурами кровотечения:*

Отличий в частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений по PLATO, не связанных с АКШ, между группами тикагрелора и клопидогрела не было, но все большие кровотечения по PLATO, большие кровотечения по TIMI и большие + малые кровотечения по TIMI чаще отмечались в группе тикагрелора. Сходным образом при исключении всех связанных с процедурами кровотечений больше кровотечений отмечалось в группе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

тикагрелора, чем клопидогрела (таблица 2). Прекращение терапии вследствие не связанного с процедурой кровотечения чаще наблюдалось в группе тикагрелора (2,9%), чем в группе клопидогрела (1,2%; p <0,001).

*Внутричерепное кровоизлияние:*

Не связанных с процедурой внутричерепных кровоизлияний в группе тикагрелора было больше (n = 27 случаев у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела (n = 14 случаев, 0,2%), из них 11 случаев в группе тикагрелора и 1 случай в группе клопидогрела привели к летальному исходу. Различий в общей частоте кровоизлияний с летальным исходом не было.

*Данные по кровотечениям в исследовании PEGASUS*

Общие данные по частотам кровотечений в исследовании PEGASUS приведены в таблице 3.

**Таблица 3. Анализ всех кровотечений, оценки по Каплану-Мейеру через 36 месяцев (PEGASUS)**

| | **Тикагрелор 60 мг два раза в сутки + АСК N = 6958** | | **Только АСК N = 6996** | |
|---|---|---|---|---|
| **Конечные точки безопасности** | **КМ%** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **КМ%** | **Значение *p*** |
| **Категории кровотечений по TIMI** | | | | |
| Большие по TIMI | 2,3 | 2,32 (1,68, 3,21) | 1,1 | <0,0001 |
| С летальным исходом | 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 |
| Другие большие по TIMI | 1,6 | 3,61 (2,31, 5,65) | 0,5 | <0,0001 |
| Большие или малые по TIMI | 3,4 | 2,54 (1,93, 3,35) | 1,4 | <0,0001 |
| Большие или малые по TIMI или требующие медицинской помощи | 16,6 | 2,64 (2,35, 2,97) | 7,0 | <0,0001 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

| **Категории кровотечений по PLATO** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Большие по PLATO | 3,5 | 2,57 (1,95, 3,37) | 1,4 | <0,0001 |
| Летальные/угрожающие жизни | 2,4 | 2,38 (1,73, 3,26) | 1,1 | <0,0001 |
| Другие большие по PLATO | 1,1 | 3,37 (1,95, 5,83) | 0,3 | <0,0001 |
| Большие или малые по PLATO | 15,2 | 2,71 (2,40, 3,08) | 6,2 | <0,0001 |

**Определения категории кровотечения:**

**Большое по TIMI:** летальное кровотечение, или любое внутричерепное кровоизлияние, или клинически явные признаки кровотечения, сопровождающиеся падением уровня гемоглобина (Hgb) на ≥ 50 г/л, или, если уровень гемоглобина неизвестен, падением гематокрита (Hct) на 15%.

**Летальное:** кровотечение, которое непосредственно привело к смерти в течение 7 дней.

**ВЧК:** внутричерепное кровоизлияние.

**Другое большое по TIMI:** нелетальное, не являющееся ВЧК большое кровотечение по TIMI.

**Малое по TIMI:** клинически значимое со снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л.

**По TIMI, требующее медицинской помощи:** требующее вмешательства, или приведшее к госпитализации, или потребовавшее обследования.

**Большое летальное/угрожающее жизни по PLATO:** клинически выраженное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или внутриперикардиальное с тампонадой сердца, или с гиповолемическим шоком либо тяжелой артериальной гипотензией, потребовавшими назначения вазопрессорных/инотропных препаратов или хирургического вмешательства, или клинически выраженное со снижением уровня гемоглобина на > 50 г/л или трансфузией ≥ 4 единиц эритроцитарной массы.

**Иное большое по PLATO:** приводящее к значительной инвалидизации, или клинически значимое со снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л, или с трансфузией 2–3 единиц эритроцитарной массы.

**Малое по PLATO:** требует медицинского вмешательства для остановки или уменьшения кровотечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

В исследовании PEGASUS частота больших кровотечений по TIMI в группе тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки была выше, чем в группе только АСК. Не было обнаружено возрастания риска кровотечений для летальных кровотечений и отмечено лишь незначительное возрастание риска кровоизлияний при сравнении с терапией только АСК. В исследовании отмечалось мало летальных кровотечений, 11 (0,3%) в группе тикагрелора в дозе 60 мг и 12 (0,3%) в группе терапии только АСК. Наблюдавшееся возрастание риска больших кровотечений по TIMI в группе тикагрелора в дозе 60 мг было обусловлено в основном более высокой частотой других больших кровотечений по TIMI вследствие явлений, относящихся к СОК «Нарушения со стороны ЖКТ».

Возрастание частоты кровотечений, сходное с тем, что наблюдалось для больших кровотечений по TIMI, отмечалось для категорий большие или малые кровотечения по TIMI, а также большие кровотечения по PLATO или большие или малые кровотечения по PLATO (см. таблицу 3). Прекращение терапии вследствие кровотечения чаще наблюдалось в группе тикагрелора в дозе 60 мг, по сравнению с группой терапии только АСК (6,2% и 1,5%, соответственно). Большинство этих кровотечений были меньшей степени тяжести (классифицировались как требующие медицинской помощи по TIMI), например, носовые кровотечения, кровоподтеки и гематомы.

Профиль кровотечений в группе тикагрелора в дозе 60 мг был схожим для различных заранее определенных подгрупп (например, по возрасту, полу, массе тела, расе, географическому региону, сопутствующим заболеваниям, сопутствующей терапии и анамнезу) для больших кровотечений по TIMI, больших или малых кровотечений по TIMI и больших кровотечений по PLATO.

*Внутричерепное кровоизлияние:*

О спонтанных ВЧК со сходной частотой сообщалось для тикагрелора в дозе 60 мг и для только АСК (n = 13, 0,2% в обеих группах терапии). Связанные с травмами и процедурами ВЧК отмечались несколько чаще в группе терапии тикагрелором в дозе 60 мг (n = 15, 0,2%) по сравнению с группой терапии только АСК (n = 10, 0,1%). В группе терапии тикагрелором в дозе 60 мг было отмечено 6 ВЧК с летальным исходом, в группе терапии только АСК – 5 ВЧК с летальным исходом. Частота внутричерепных кровоизлияний была низкой в обеих группах терапии, учитывая значительный уровень сопутствующих заболеваний и СС факторов риска в исследуемой популяции.

*Одышка*

У пациентов, получающих тикагрелор, сообщалось о случаях одышки (ощущение нехватки воздуха). В исследовании PLATO связанные с одышкой нежелательные явления (НЯ) (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

ночная одышка и ночная одышка) в совокупности отмечались у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор, и у 7,8% пациентов, получавших клопидогрел. У 2,2% пациентов, принимавших тикагрелор, и у 0,6%, принимавших клопидогрел, исследователи посчитали одышку связанной с лечением в рамках исследования PLATO; лишь очень немногие явления были серьезными (0,14% в группе тикагрелора; 0,02% в группе клопидогрела) (см. раздел 4.4.). В большинстве своем симптомы одышки были легкими или умеренными, и чаще всего являлись единственным эпизодом вскоре после начала терапии.

По сравнению с клопидогрелом у пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ, получавших тикагрелор, может быть повышен риск несерьезной одышки (3,29% в группе тикагрелора по сравнению с 0,53% в группе клопидогрела) и серьезной одышки (0,38% в группе тикагрелора по сравнению с 0,00% в группе клопидогрела). В абсолютных значениях этот риск был выше, чем по популяции участников исследования PLATO в целом. Тикагрелор следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе бронхиальной астмы и/или ХОБЛ (см. раздел 4.4.).

Около 30% эпизодов разрешились в течение 7 дней. В исследование PLATO включали пациентов с наличием в исходный момент застойной сердечной недостаточности, ХОБЛ или бронхиальной астмы; эти пациенты, а также пожилые пациенты с большей вероятностью сообщали об одышке. В группе тикагрелора 0,9% пациентов прекратили прием исследуемого препарата вследствие одышки, по сравнению с 0,1% в группе клопидогрела. Более высокая частота случаев одышки в группе тикагрелора не была связана с развитием или ухудшением заболеваний сердца или легких (см. раздел 4.4.). Тикагрелор не влияет на показатели функции легких.

В исследовании PEGASUS об одышке сообщали 14,2% пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 60 мг два раза в сутки, и 5,5% пациентов, принимавших только АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство случаев одышки были легкими или умеренной тяжести (см. раздел 4.4.). Пациенты, сообщавшие об одышке, как правило, были старше, и у них чаще имелись одышка, ХОБЛ или бронхиальная астма в анамнезе.

*Данные по кровотечениям в исследовании THEMIS*

*Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO:*

В случае кровотечения, связанного с АКШ: летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровотечение, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 ч. (трансфузия через систему Cell Saver не будет учитываться при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

*Большое кровотечение по определению TIMI:*

В случае кровотечения, связанного с АКШ: летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровотечение, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 ч. (трансфузия через систему Cell Saver не будет учитываться при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 ч.

*Малое кровотечение по определению TIMI:*

Клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л или снижением гематокрита на ≥10% до < 15%, или при отсутствии наблюдаемой кровопотери, снижение концентрации гемоглобина на ≥ 40 г/л или снижение гематокрита на ≥ 12%.

*Данные о случаях кровотечений в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ*

Данные по кровотечениям в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 2.

**Таблица 2. Анализ случаев кровотечений: частота кровотечений в группах терапии через 36 месяцев, оценка по Каплан-Мейер (пациенты с ЧКВ, исследование THEMIS)**

| | **Тикагрелор 60 мг два раза в сутки + АСК N = 6958** | | **Только АСК N = 5564** | |
|---|---|---|---|---|
| **Конечные точки безопасности** | **КМ%** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **КМ%** | **Значение *p*** |
| **Категории кровотечений по TIMI** | | | | |
| Большие по TIMI | 2,4 | 2,03 (1,48, 2,76) | 1,3 | <0,0001 |
| Большие или малые по TIMI | 3,4 | 2,23 (1,70, 2,92) | 1,7 | <0,0001 |
| Большие или малые по TIMI или требующие медицинской помощи | 13,1 | 2,28 (1,99, 2,62) | 6,3 | <0,0001 |
| **Категории кровотечений по PLATO** | | | | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Большие по PLATO | 3,8 | 2,22 (1,72, 2,86) | 1,9 | <0,0001 |
| Летальное/угрожающее жизни кровотечение | 2,5 | 2,10 (1,54, 2,86) | 1,3 | <0,0001 |
| Большие иное кровотечение по PLATO | 1,5 | 2,53 (1,64, 3,93) | 0,6 | <0,0001 |

Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 6 в группе препарата Брилинта® в комбинации с АСК и 6 в группе монотерапии АСК. Количество пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в группе препарата тикагрелора в комбинации с АСК составило 33, а в группе монотерапии АСК – 31.

Прекращение лечения вследствие кровотечений у пациентов, перенесших ЧКВ, было более частым при терапии препаратом тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7% и 1,3%, соответственно). Наиболее частыми типами кровотечений, приводившими к прекращению применения препарата тикагрелора, были носовое кровотечение и склонность к образованию кровоподтеков.

*Одышка*

В исследовании THEMIS среди перенесших ЧКВ пациентов одышка отмечалась у 22,0% пациентов, принимавших препарат тикагрелора два раза в сутки в комбинации с АСК, и у 7,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. Большинство случаев одышки были слабой и умеренной интенсивности (см. раздел 4.4.).

*Лабораторные и инструментальные данные*

Повышение концентрации мочевой кислоты: в исследовании PLATO концентрации мочевой кислоты в сыворотке возрастали до превышения верхней границы нормального диапазона у 22% пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13% пациентов, получавших клопидогрел. Соответствующие показатели в исследовании PEGASUS составляли 9,1%, 8,8% и 5,5% для групп тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо, соответственно. Средняя концентрация мочевой кислоты в группе тикагрелора возрастала приблизительно на 15% по сравнению с приблизительно 7,5% в группе клопидогрела, и после того, как терапия была прекращена, снижалась примерно до 7% в группе тикагрелора, но не менялась в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS отмечалось обратимое возрастание средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке на 6,3% и 5,6%, соответственно, в группах тикагрелора в дозах 90 мг и 60 мг, по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

сравнению со снижением на 1,5% в группе плацебо. В исследовании PLATO частота подагрического артрита составляла 0,2% в группе тикагрелора по сравнению с 0,1% в группе клопидогрела. Соответствующие показатели для подагры/подагрического артрита в исследовании PEGASUS составляли 1,6%, 1,5% и 1,1% для групп тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо, соответственно.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

*Республика Беларусь*

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь»

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rceth@rceth.by

Сайт: http://www.rceth.by

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

### 4.9. Передозировка

Тикагрелор хорошо переносится в однократных дозах до 900 мг. Токсичность для желудочно-кишечного тракта в единственном исследовании нарастающих доз была дозолимитирующей. Другие клинические значимые нежелательные реакции, возможные при передозировке, включают одышку и эпизоды асистолии желудочков (см. раздел 4.8.).

В случае передозировки возможны упомянутые выше нежелательные реакции; показан мониторинг ЭКГ.

В настоящее время антидота, устраняющего эффекты тикагрелора, нет; тикагрелор не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

выводится посредством диализа (см. раздел 5.2.). При передозировке необходимо следовать местным стандартам медицинской практики. Ожидаемое действие избыточной дозы тикагрелора – риск удлинения времени кровотечения, связанный с ингибированием тромбоцитов. Переливание тромбоцитов вряд ли принесет клиническую пользу пациентам с кровотечением (см. раздел 4.4.). В случае кровотечения следует принимать другие соответствующие поддерживающие меры.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24

Механизм действия

Препарат Грелорта содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную $P2Y_{12}$-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с $P2Y_{12}$ рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в инициировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, было показано, что ингибирование функции тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера (ENT-1).

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Поскольку расщепление аденозина, в сущности, ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полувыведения аденозина и, тем самым, увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы ($A_1$, $A_{2A}$, $A_{2B}$, $A_3$) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя: вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

влиять на клинический профиль тикагрелора.

Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) тикагрелор усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной человеческой крови) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (например, показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

*Начало действия*

У пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения АСК тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 часа после приема нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2-4 часа после приема препарата и поддерживается в течение 2-8 часов. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 часа после приема препарата.

*Конец действия*

При планировании аортокоронарного шунтирования (АКШ) риск кровотечений возрастает, если прием тикагрелора прекращают менее, чем за 96 часов до процедуры.

*Данные о переходе с одного препарата на другой*

Переход с клопидогрела 75 мг один раз в сутки на препарат тикагрелора 90 мг два раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел 4.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

*Исследование PLATO (острый коронарный синдром)*

В исследование PLATO были включены 18 624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, и которые лечились консервативно, или посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), или АКШ.

*Клиническая эффективность*

На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг дважды в сутки сравнивался с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда.

*Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)*

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21 162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1–3 лет до рандомизации), и с как минимум одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии.

Препарат тикагрелора 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска (СОР) на 16% и снижению абсолютного риска (САР) на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг.

При сопоставимой эффективности тикагрелора 90 мг и 60 мг лучшие переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки показал тикагрелор 60 мг.

Препарат тикарелора 60 мг два раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, со снижением каждого ее компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти на 17%, СОР инфаркта миокарда на 16% и СОР инсульта на 25%.

Тикагрелор 60 мг в комбинации с АСК снижал число случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, хотя статистическая значимость не была достигнута.

Эффективность препарата тикагрелора 60 мг два раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, и не зависит от применения других сердечно-сосудистых средств, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5.).

*Исследование THEMIS (ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа)*

Исследование THEMIS с участием 19 220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении препарата тикагрелора в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, определяемой как ЧКВ в анамнезе (58% популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29%), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с ангиографически подтвержденным стенозом просвета ≥ 50% не менее 1 коронарной артерии (20%), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе не включали в исследование.

В общей популяции исследования THEMIS препарат тикагрелора два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с АСК: отношение рисков (ОР) 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,81, 0,99, p=0,0378), что соответствует СОР на 10% и САР на 0,73%. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, инфаркта миокарда и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти.

У пациентов исследования THEMIS, перенесших ЧКВ (n=11154), терапия препаратом тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт): ОР 0,85 (95% ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение p=0,0133), что соответствует СОР на 15%, САР на 1,19% с более благоприятным соотношением польза-риск, чем в общей популяции исследования THEMIS. При терапии препаратом тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было зарегистрировано меньше событий для каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть: 174 (3,1%) против 183 (3,3%), ОР 0,96 (95% ДИ 0,78, 1,18); инфаркт миокарда: 171 (3,1%) против 216 (3,9%), ОР 0,80 (95% ДИ 0,65, 0,97); инсульт: 96 (1,7%) против 131 (2,3%), ОР 0,74 (95% ДИ 0,57, 0,96)).

Эффект терапии препаратом тикагрелора был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

медицинский анамнез и географический регион.

Дети

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы основная цель в снижении частоты вазоокклюзионных кризов у детей в возрасте от 2 до 18 лет с серповидно-клеточной анемией не была достигнута.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) приблизительно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется с медианой $T_{max}$ примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро с медианой $T_{max}$ примерно 2,5 часа. После приема натощак тикагрелора в дозе 90 мг $C_{max}$ составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг*ч/мл. Соотношение $C_{max}$ и AUC метаболита к тикагрелору составляет 0,28 и 0,42 соответственно.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% $C_{max}$ активного метаболита, но не влияет на $C_{max}$ тикагрелора или AUC активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи.

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток препарата тикагрелора (AUC и $C_{max}$ тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80-125%). В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 часа и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток препарата тикагрелора, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым.

Распределение

Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (>99,0%).

Биотрансформация

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

слабыми ингибиторами гликопротеина Р (P-gp).

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с $P2Y_{12}$ рецептором АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет приблизительно 30–40% от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем выделяется приблизительно 84% радиоактивности (57,8% с фекалиями, 26,5% с мочой). Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний период полувыведения тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 часов соответственно.

Особые группы пациентов

*Лица пожилого возраста*

У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) с ОКС отмечена более высокая экспозиция тикагрелора ($C_{max}$ и AUC примерно на 25% выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел 4.2.).

*Дети*

Тикагрелор не показан детям (см. разделы 4.2., 4.3. и 5.1.).

*Пол*

У женщин отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Экспозиция тикагрелора примерно на 20% ниже, а его активного метаболита примерно на 17% выше у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек .

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и $C_{max}$ препарата тикагрелора в дозе 90 мг, полученного в день без диализа, были соответственно на 38% и 51% выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Схожее увеличение экспозиции отмечено при применении препарата тикагрелора непосредственно перед диализом, показывая, что препарат тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние препарата тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

почек (см. раздел 4.2.).

*Пациенты с нарушением функции печени*

$C_{max}$ и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, однако, влияние препарата тикагрелора на ИАТ было сопоставимым в обеих группах. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, и отсутствует информация о параметрах фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы 4.2., 4.3. и 4.4.).

*Этническая принадлежность*

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора была на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы, а в исследованиях клинической фармакологии экспозиция ($C_{max}$ и AUC) тикагрелора у японцев была примерно на 40% (20% после коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов-испанцев или латиноамериканцев была схожей с таковой у европеоидов.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (Е421)

Кальция гидрофосфат дигидрат

Гипромеллоза 2910

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

*Пленочная оболочка:*

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид

Тальк

Макрогол 8000

Краситель железа оксид красный (Е172)

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

### 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 20 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 4 или 12 блистеров по 14 таблеток или по 2 блистера по 20 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

### 6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Любое количество неиспользованного лекарственного препарата или отходы после его использования следует утилизировать в соответствии с местными нормативными требованиями.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19,

83–200 Старогард Гданьски

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Республика Беларусь*

ООО «Акрихин БиУай»

7-409, ул. Бехтерева, 220026 Минск

Телефон/факс: +375 17 368 59 98

Адрес электронной почты: sergei.levyj@akrikhin.by

*Россия*

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.06.2025 № 15242
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

ул. Кирова, д. 29
Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03
Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Грелорта доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.