ЛП-№(003195)-(РГ-RU) от 22.08.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ 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. На изломе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Грелорта, при совместном приеме с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан к применению у взрослых.

- Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;
- Профилактика 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 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 год 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 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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.
- Активное патологическое кровотечение
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе
- Нарушение функции печени тяжелой степени
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром)
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата у данной группы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 применений 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 показана, его надо назначать с осторожностью следующим группам пациентов:

- Пациенты со склонностью к кровотечениям (например, вследствие недавно перенесенной травмы, недавно перенесенного хирургического вмешательства,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 другие виды взаимодействия

Тикагрелор является в первую очередь субстратом изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и слабым ингибитором CYP3A4. Кроме того, тикагрелор является субстратом P-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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, у которых 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 асистолиии желудочков и брадикардии следует проявлять осторожность, назначая тикагрелор одновременно с 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

(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 антагонистами 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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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), включавших более 58 000 пациентов, из которых более 32000 принимали тикагрелор (см. раздел 5.1.). Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в этих клинических исследованиях.

В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за развития нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4% по сравнению с 5,4%).

В исследовании PEGASUS частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений была выше при приеме тикагрелора, чем при монотерапии АСК (16,1% в группе тикагрелора 60 мг и АСК по сравнению с 8,5% в группе монотерапии АСК). В исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений составила 21,3% при приеме тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с 13,0% при монотерапии АСК.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, перечислены по системно-органным классам и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

СОК	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Неизвестно**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечение из опухоли[1]	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови[2]			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[3]
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакция гиперчувствительности, включая ангионевротический отёк[3]	
Нарушения метаболизма 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]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлия-ние в глаз[5]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	Кровоизлия-ние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаримия[3], атрио-вентрикулярная блокада[3]
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы[6]		
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечное кровотечение[7], диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперито-неальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожная или кожная геморрагия[8], кожный зуд, кожная сыпь		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлия-ние в мышцы[9]	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей[10]		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечение из половых органов[11]	
Лабораторные и инструменталь-ные данные		Повышение концентрации креатинина в крови[4]		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после манипуляций, травматическое кровотечение[12]		

1. Например, кровотечение из опухоли (рак) мочевого пузыря, из опухоли (рак) желудка, из опухоли (рак) толстой кишки.
2. Например, повышенная склонность к образованию кровоподтеков, спонтанная гематома, геморрагический диатез.
3. Отмечено при постмаркетинговом применении.
4. Приведена частота отклонений лабораторных показателей (повышение концентрации мочевой кислоты выше верхней границы нормы от исходного значения, которое было в пределах нормы или менее нижней границы нормы; повышение концентрации креатинина> 50% от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.
5. Например, конъюнктивальное, ретинальное, интраокулярное кровоизлияние.
6. Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.
7. Например, гингивальное кровотечение, ректальное кровотечение, кровотечение из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

язвы желудка.

8. Например, экхимоз, кожная геморрагия, петехия.
9. Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.
10. Например, гематурия, геморрагический цистит.
11. Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.
12. Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.
13. Т.е. спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

Описание некоторых нежелательных реакций

Кровотечения

Случаи кровотечений в исследовании PLATO

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании PLATO представлены в таблице 2.

Таблица 2. Данные о случаях кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплану-Мейеру к 12 месяцу)

	Тикагрелор 90 мг два раза в сутки N = 9235	**Клопидогрел N = 9186**	**Значение p***
Общая частота больших кровотечений по определению PLATO	11,6	11,2	0,4336
Частота больших летальных/угрожающих жизни по определению PLATO	5,8	5,8	0,6988
Частота больших кровотечений по определению PLATO, не связанных с АКШ	4,5	3,8	0,0264
Частота больших кровотечений по определению PLATO, не связанных с процедурами	3,1	2,3	0,0058

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Общая частота больших и малых кровотечений по определению PLATO	16,1	14,6	0,0084
Частота больших и малых кровотечений по определению PLATO, не связанных с процедурами	5,9	4,3	<0,0001
Частота больших кровотечений по определению TIMI	7,9	7,7	0,5669
Частота больших и малых кровотечений по определению TIMI	11,4	10,9	0,3272

Определения категорий кровотечения:

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более чем на 50 г/л или трансфузией 4 или более единиц эритроцитной массы; или летальное кровотечение; или внутричерепное кровоизлияние; или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л или требующее трансфузии 2–3 единиц эритроцитной массы; или вызывающее существенную недееспособность пациента.

Малое кровотечение по определению PLATO: кровотечение, требующее медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.

Большое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 50 г/л или внутричерепное кровоизлияние.

Малое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение со снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л.

* Значение *p*, рассчитанное на модели пропорциональных рисков Кокса с группой лечения в качестве единственной независимой переменной.

В группах тикагрелора и клопидогрела не было выявлено различий по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений по определению PLATO, общей частоте

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

больших кровотечений по определению PLATO, частоте больших кровотечений по определению TIMI или частоте малых кровотечений по определению TIMI (см. таблицу 2). Однако общая частота больших и малых кровотечений по определению PLATO была выше в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела. Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 20 (0,2% пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3% пациентов) в группе клопидогрела.

Возраст, пол, масса тела, раса, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и ТИА, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и не связанных с процедурами по критериям PLATO. Таким образом, не были выявлены группы повышенного риска кровотечений.

Кровотечение, связанное с АКШ:

в исследовании PLATO у 42% пациентов из 1584 (12% из когорты), перенесших АКШ, развивались большие летальные/угрожающие жизни кровотечения по определению PLATO без значимых различий в обеих группах лечения. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, было отмечено у 6 пациентов в каждой группе лечения (см. раздел 4.4.).

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами: группы тикагрелора и клопидогрела не отличались по частоте больших летальных/угрожающих жизни кровотечений, не связанных с АКШ по определению PLATO, но в группе тикагрелора отмечалась более высокая общая частота больших кровотечений по определению PLATO, больших кровотечений по определению TIMI, больших и малых кровотечений по определению TIMI. Аналогично, если удалить все случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечена более высокая частота кровотечений, чем в группе клопидогрела (см. таблицу 2). Прекращение лечения вследствие кровотечения, не связанного с процедурами, было более частым в группе тикагрелора (2,9%) по сравнению с группой клопидогрела (1,2%, p <0,001).

Внутричерепное кровоизлияние: в группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (27 кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3%), чем в группе клопидогрела (14 кровоизлияний, 0,2%), из которых 11 случаев кровоизлияний на фоне тикагрелора и 1 на фоне клопидогрела были летальными. Однако не было значимых различий по общему числу летальных кровотечений.

Случаи кровотечений в исследовании PEGASUS

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании PEGASUS представлены в таблице 3.

Таблица 3. Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Каплану-Мейеру к 36 месяцу)

	Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки + АСК N = 6958		**Монотерапия АСК N = 6996**	
Конечные точки оценки безопасности	**КМ%**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**КМ%**	**Значение *p***
Категории кровотечений по определению TIMI				
Частота больших кровотечений по определению TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Летальные кровотечения	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Внутричерепные кровоизлияния	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Большие иные кровотечения по определению TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Частота больших и малых кровотечений по определению TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Частота больших или малых кровотечений, или требующих медицинского вмешательства по определению TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Категории кровотечений по определению PLATO				
	Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки + АСК N = 6958		**Монотерапия АСК N=6996**	
Конечные точки оценки безопасности	**КМ%**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**КМ%**	**Значение *p***
Частота больших кровотечений по определению 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
Большие иные кровотечения по определению PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Частота больших или малых кровотечений по определению PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Примечание: ДИ – доверительный интервал, КМ – оценка по Каплану-Мейеру.

Определения категорий кровотечения:

Большое кровотечение по определению TIMI: летальное кровотечение; или любое внутричерепное кровоизлияние; или клинически явные признаки кровотечения со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или, если данные о концентрации гемоглобина отсутствуют, со снижением гематокрита на ≥ 15%.

Летальное кровотечение по определению TIMI: кровотечение, приводящее к смерти пациента в течение 7 суток.

Большое иное кровотечение по определению TIMI: не летальное большое кровотечение по определению TIMI, не внутричерепное кровоизлияние.

Малое кровотечение по определению TIMI: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30−50 г/л.

Кровотечение, требующее медицинского вмешательства, по определению TIMI: кровотечение, требующее медицинского вмешательства; или требующее госпитализации; или требующее неотложного обследования.

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: летальное кровотечение; или внутричерепное кровоизлияние; или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства; или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитной массы.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: кровотечение, вызывающее существенную недееспособность пациента; или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30−50 г/л; или требующее трансфузии 2–3 единиц эритроцитной массы.

Малое кровотечение по определению PLATO: кровотечение, требующее медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг два раза в сутки возникали чаще, чем при монотерапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

АСК. Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений; отмечено лишь незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний по сравнению с монотерапией АСК. Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3%) в группе тикагрелора 60 мг и 12 (0,3%) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск больших кровотечений по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой больших иных кровотечений по определению TIMI за счет желудочно-кишечных кровотечений.

Аналогично большим кровотечениям по определению TIMI, на фоне применения тикагрелора 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI, больших кровотечений по определению PLATO и больших или малых кровотечений по определению PLATO (см. таблицу 3). Прекращение терапии вследствие кровотечений было более частым при приеме тикагрелора 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2% и 1,5% соответственно). Большинство этих кровотечений были менее тяжелыми (определялись как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтеки, гематомы.

Профиль больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений по определению TIMI и больших кровотечений по определению PLATO для тикагрелора 60 мг был сопоставим в нескольких заранее определенных подгруппах (например, в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы, географического региона, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и анамнеза).

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанные внутричерепные кровоизлияния отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора 60 мг и монотерапии АСК (по 13 случаев, 0,2% в каждой группе лечения). Частота внутричерепных кровоизлияний вследствие травмы или процедуры была немного выше при терапии тикагрелором 60 мг (15 случаев, 0,2%) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1%). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний – при монотерапии АСК. Частота внутричерепных кровоизлияний была низкой в обеих группах лечения, учитывая значимые сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Случаи кровотечений в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ

Совокупные данные о частоте кровотечений в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших ЧКВ, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Частота кровотечений в исследовании THEMIS у пациентов, перенесших

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ЧКВ (оценка по Каплану-Мейеру к 36 месяцу)

	Тикагрелор 2 раза в сутки + АСК N = 5536		**Монотерапия АСК N = 5564**	
Конечные точки безопасности	**КМ%**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**КМ%**	**Значение *p***
Категории кровотечений по определению TIMI				
Частота больших кровотечений по определению TIMI	2,4%	2,03 (1,48, 2,76)	1,3%	<0,0001
Частота больших или малых кровотечений по определению TIMI	3,4%	2,23 (1,70, 2,92)	1,7%	<0,0001
Частота больших или малых кровотечений, или требующих медицинского вмешательства по определению TIMI	13,1%	2,28 (1,99, 2,62)	6,3%	<0,0001
Категории кровотечений по определению PLATO				
	Тикагрелор 2 раза в сутки + АСК N = 5536		**Монотерапия АСК N=5564**	
Конечные точки безопасности	**КМ%**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**КМ%**	**Значение *p***
Частота больших кровотечений по определению PLATO	3,8%	2,22 (1,72, 2,86)	1,9%	<0,0001
Частота летальных/угрожающих жизни кровотечений	2,5%	2,10 (1,54, 2,86)	1,3%	<0,0001
Частота больших иных кровотечений по определению PLATO	1,5%	2,53 (1,64, 3,93)	0,6%	<0,0001

Определение категорий кровотечений:

Большое кровотечение по определению TIMI: летальное кровотечение; или любое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

внутричерепное кровоизлияние; или клинически явные признаки кровотечения со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или, если данные о концентрации гемоглобина отсутствуют, со снижением гематокрита на ≥ 15%.

Кровотечение, связанное с АКШ: летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровоизлияние, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитной массы в течение 48 часов (трансфузия через систему Cell Saver не учитывается при учете объема препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 часов.

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%.

Кровотечение, требующее медицинского вмешательства, по определению TIMI: кровотечение, требующее медицинского вмешательства; или требующее госпитализации; или требующее неотложного обследования.

Большое летальное/угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO: летальное; или любое внутричерепное кровоизлияние; или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или гиповолемический шок или тяжелая гипотензия, вызванные кровотечением и требующие применения вазоконстрикторов/инотропных препаратов или проведения оперативного вмешательства, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина более, чем на 50 г/л, или трансфузией 4 или более единиц эритроцитной массы.

Кровотечение, связанное 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 эритроцитной массы в течение 48 часов (трансфузия через систему Cell Saver не будет учитываться при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки > 2 л в течение 24 часов.

Большое иное кровотечение по определению PLATO: кровотечение, вызывающее существенную недееспособность пациента; или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30−50 г/л; или требующее трансфузии 2–3 единиц эритроцитной массы.

Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 6 в группе тикагрелора в комбинации с АСК и 6 – в группе монотерапии АСК. Количество пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

внутричерепным кровоизлиянием в группе 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 тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7% и 1,3% соответственно). Наиболее частыми типами кровотечений, приводившими к прекращению применения тикагрелора, были носовое кровотечение и склонность к образованию кровоподтеков.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2% пациентов из группы тикагрелора и у 0,6% пациентов из группы клопидогрела в исследовании PLATO одышка была связана с терапией; несколько случаев были серьезными (0,14% в группе тикагрелора и 0,02% в группе клопидогрела) (см. раздел 4.4.). В большинстве случаев одышка была слабой или умеренной выраженности и часто разрешалась без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у большинства пациентов возникала в виде однократного эпизода.

По сравнению с терапией клопидогрелом, у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ на фоне терапии тикагрелором может быть более высокий риск возникновения одышки как несерьезной нежелательной реакции (3,29% в группе тикагрелора и 0,53% в группе клопидогрела) и как серьезной нежелательной реакции (0,38% в группе тикагрелора и 0,00% в группе клопидогрела). В абсолютном выражении этот риск был выше, чем в общей популяции исследования PLATO. Тикагрелор следует с осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ в анамнезе (см. раздел 4.4.).

Около 30% эпизодов одышки разрешились в течение 7 дней. В исследование PLATO были включены пациенты с застойной сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой. Эти пациенты, а также пациенты более пожилого возраста чаще сообщали об одышке. В группе тикагрелора 0,9% пациентов и 0,1% пациентов в группе клопидогрела прекратили применение исследуемого препарата из-за развития одышки. Более высокая частота возникновения одышки на фоне применения тикагрелора не связана с появлением новых или ухудшением течения имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы или легких (см. раздел 4.4.). Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания.

В исследовании PEGASUS одышка отмечалась у 14,2% пациентов, получавших тикагрелор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

60 мг два раза в сутки, и у 5,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, в большинстве случаев одышка была слабой или умеренной степени выраженности (см. раздел 4.4.). Пациенты, у которых отмечалось развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором наблюдалась одышка, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма.

В исследовании THEMIS одышка была отмечена у 22,0% пациентов, перенесших ЧКВ и принимавших тикагрелор два раза в сутки в комбинации с АСК, и у 7,5% пациентов, получавших монотерапию АСК. В большинстве случаев одышка была слабой и умеренной степени выраженности.

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты: в исследовании PLATO концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась выше верхней границы нормы у 22% пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13% пациентов, получавших клопидогрел. Соответствующее количество в исследовании PEGASUS составляло 9,1%, 8,8% и 5,5% в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно. Средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке повышалась примерно на 15% при применении тиакгрелора по сравнению с примерно 7,5% при применении клопидогрела, и после прекращения терапии это превышение уменьшилось примерно до 7% в группе тикагрелора без снижения показателя в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS было отмечено обратимое повышение средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке на 6,3% и 5,6% при применении тикагрелора 90 мг и 60 мг соответственно по сравнению со снижением на 1,5% в группе плацебо. В исследовании PLATO частота развития подагрического артрита составила 0,2% при применении тикагрелора против 0,1% при применении клопидогрела. Частота развития подагры/подагрического артрита в исследовании PEGASUS составила 1,6%, 1,5% и 1,1% в группах 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.

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 18624 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 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 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора в 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 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 19220 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 слабыми ингибиторами гликопротеина P (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 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 тикагрелора 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 12 или 20 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

6 или 18 блистеров по 10 таблеток или 5 или 15 блистеров по 12 таблеток, или 3 или 9 блистеров по 20 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Россия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.08.2025 № 20365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03

Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

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

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

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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