ЛП-№(012696)-(РГ-RU) от 04.12.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Тикагрелор-ЛФ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
Действующее вещество: тикагрелор.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг тикагрелора.
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
4.1. Показания к применению
Лекарственный препарат Тикагрелор-ЛФ, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан для:
- профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 18 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений;
- профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 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 Тикагрелор-ЛФ (в комбинации с АСК) пациенты должны прекратить текущую антиагрегантную терапию.
Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор-ЛФ, должны ежедневно принимать АСК в низкой поддерживающей дозе (75–150 мг), если отсутствуют специфические противопоказания.

Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 18 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений
Прием нагрузочной дозы препарата Тикагрелор-ЛФ не требуется, рекомендуемая доза — 60 мг два раза в сутки.
Рекомендуется длительная терапия препаратом Тикагрелор-ЛФ, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.). Опыт применения тикагрелора в дозе 60 мг свыше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует.
Пациенты могут начать терапию препаратом Тикагрелор-ЛФ 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 Тикагрелор-ЛФ 90 мг два раза в сутки в период острого коронарного синдрома (ОКС), через один год могут продолжить терапию препаратом Тикагрелор-ЛФ 60 мг два раза в сутки без перерывов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Профилактика атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ
Прием нагрузочной дозы препарата Тикагрелор-ЛФ не требуется, рекомендуемая доза — 60 мг два раза в сутки.
Рекомендуется длительная терапия препаратом Тикагрелор-ЛФ, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1.).

Пропуск приема дозы
Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Тикагрелор-ЛФ, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующую дозу) в намеченное время.

Преждевременная отмена терапии
Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Тикагрелор-ЛФ, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания (см. раздел 4.4.). Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

Перевод на терапию
При переводе пациентов на препарат Тикагрелор-ЛФ первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
Коррекция дозы не требуется (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
Исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводились, применение препарата у таких пациентов противопоказано (см. разделы 4.3. и 5.2.). Информация о применении тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Не требуется коррекция дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети
Безопасность и эффективность препарата Тикагрелор-ЛФ у детей младше 18 лет не установлены (см. разделы 4.3. и 5.1.).

Способ применения
Для приема внутрь.
Препарат Тикагрелор-ЛФ можно принимать вне зависимости от приема пищи.
Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Тикагрелор-ЛФ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активное патологическое кровотечение.
- Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Совместное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир).
- 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

<u>С осторожностью</u>

- Предрасположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушением функции печени средней степени тяжести, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы.
- Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т. е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема тикагрелора.
- Ранее перенесенный ишемический инсульт при длительности терапии более одного года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).
- Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести.
- Пациенты с риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой 2 или 3 степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию.
- Пациенты с бронхиальной астмой и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе.
- Пациенты в возрасте 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 P (P-gp) и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил и хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5.).

<u>Риск развития кровотечения</u>

При назначении тикагрелора пациентам с повышенным риском развития кровотечений следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических осложнений и риска развития кровотечений.

При наличии клинических показаний тикагрелор должен применяться с осторожностью в следующих ситуациях:

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, нарушением функции печени средней степени тяжести, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы. Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3.).

– Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема тикагрелора).

В исследовании с участием здоровых добровольцев трансфузия тромбоцитов не приводила к прекращению антитромбоцитарного эффекта тикагрелора и, вероятно, не окажет клинического эффекта у пациентов с кровотечением. Так как при сопутствующем применении тикагрелора и десмопрессина не уменьшалось стандартизированное время кровотечения, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать клинически значимое кровотечение (см. раздел 4.5.).

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или терапия рекомбинантным фактором VIIa могут усиливать гемостаз. После установления причины кровотечения и его купирования можно возобновить терапию тикагрелором.

Хирургические вмешательства

Перед запланированной операцией или началом приема новых препаратов пациенту следует проинформировать врача о том, что он принимает препарат Тикагрелор-ЛФ.

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ), при применении тикагрелора было больше кровотечений в сравнении с клопидогрелом при прекращении терапии за один день до хирургического вмешательства, но частота развития больших кровотечений после отмены терапии за 2 или более дней до хирургического вмешательства была сходной в сравнении с клопидогрелом (см. раздел 4.8.). Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию тикагрелором следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1.).

Пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом

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

В исследования PEGASUS (пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе) и THEMIS (пациенты с ИБС и СД 2 типа) не были включены пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому, при отсутствии данных, следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года (для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе).

Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести

Опыт применения тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность (см. разделы 4.2. и 5.2.). Применение тикагрелора противопоказано у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2., 4.3. и 5.2.).

Брадиаритмия

При суточном мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях 3 фазы по оценке безопасности и эффективности тикагрелора явления брадиаритмии регистрировали со схожей частотой для тикагрелора и препаратов сравнения (плацебо, клопидогрел и АСК). Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

атриовентрикулярная блокада 2 или 3 степени, обморок, связанный с брадикардией) были исключены из исследований тикагрелора по изучению исходов. Поэтому в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих пациентов рекомендуется с осторожностью назначать им тикагрелор (см. также раздел 5.1.).
Также следует соблюдать осторожность при совместном применении тикагрелора с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако в исследовании PLATO не отмечалось клинически значимых нежелательных реакций при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33 % — блокаторы «медленных» кальциевых каналов, дилтиазем и верапамил, и 4 % — дигоксин) (см. раздел 4.5.).
В ходе субанализа в исследовании PLATO с использованием суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой фазе ОКС имели желудочковые паузы ≥ 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, на фоне приема тикагрелора отмечалось чаще у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией в острой фазе ОКС, но не в первый месяц терапии или по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались последующими нежелательными клиническими последствиями (включая обмороки и установку электрокардиостимулятора).
При постмаркетинговом применении 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. До коррекции терапии в качестве возможных причин следует оценить клиническое состояние пациента и сопутствующие лекарственные препараты.

Одышка
Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка обычно слабой или умеренной выраженности, часто проходит без прекращения терапии. У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ может быть повышен абсолютный риск одышки при приеме тикагрелора (см. раздел 4.8.). Тикагрелор следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и/или ХОБЛ в анамнезе. Механизм одышки при приеме тикагрелора не выяснен. Если во время применения тикагрелора у пациента возникла одышка, или эпизоды ранее существовавшей одышки становятся более продолжительными или выраженными, необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости, прием препарата следует прекратить.

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

Повышение концентрации креатинина
На фоне терапии тикагрелором концентрация креатинина может повышаться (см. раздел 4.8.). Механизм этого эффекта неизвестен. Оценку функции почек необходимо проводить в соответствии с рутинной клинической практикой. У пациентов с ОКС оценку функции почек рекомендуется также проводить через месяц после начала терапии тикагрелором, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью и получающих терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Повышение концентрации мочевой кислоты
На фоне терапии тикагрелором концентрация мочевой кислоты в крови может повышаться (см. раздел 4.8.). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
ТТП на фоне применения тикагрелора отмечалась очень редко. ТТП является серьезным состоянием и требует незамедлительного лечения.

Влияние на результаты лабораторных исследований
Анализ тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)
У пациентов, принимавших тикагрелор, были получены ложноотрицательные результаты анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики ГИТ. Это связано с ингибированием тикагрелором рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов здоровых доноров при проведении теста в сыворотке/плазме крови пациента. При интерпретации результатов анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики ГИТ следует учитывать информацию о сопутствующей терапии тикагрелором.
Перед рассмотрением возможности отмены приема тикагрелора следует оценить пользу и риск продолжения терапии, принимая во внимание и протромботическое состояние вследствие ГИТ, и повышенный риск кровотечения на фоне совместного применения антикоагулянта и тикагрелора.

Прочая информация
На основании наблюдаемой в исследовании PLATO взаимосвязи между поддерживающей дозой АСК и относительной эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом совместное применение тикагрелора и АСК в высокой поддерживающей дозе (более 300 мг) не рекомендуется.
Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано (см. раздел 4.3.), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5.).
Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, так как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5.).
Совместное применение тикагрелора и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов. Совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5.).
При совместном применении дигоксина и тикагрелора рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений и, при наличии клинических показаний, также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).
Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Досрочное прекращение терапии

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тикагрелор, главным образом, является субстратом изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Тикагрелор также является субстратом P-gp и слабым ингибитором P-gp и может увеличивать экспозицию субстратов P-gp.

Влияние других лекарственных препаратов на тикагрелор

Ингибиторы CYP3A4

- Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} (максимальную концентрацию в плазме крови) и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита понижается на 89 % и 56 % соответственно. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такие же эффекты, поэтому совместное применение мощных ингибиторов CYP3A4 с тикагрелором противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.).
- Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69 %, а AUC в 2,7 раз, и снижает C_{max} активного метаболита на 38 %, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) будут оказывать схожие эффекты, и их также можно назначать одновременно с тикагрелором.
- При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в день) было отмечено 2-кратное увеличение экспозиции тикагрелора. Ожидается, что такое увеличение экспозиции тикагрелора не имеет клинического значения для большинства пациентов.

Индукторы CYP3A

Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает C_{max} и AUC тикагрелора на 73 % и 86 % соответственно. C_{max} активного метаболита не меняется, а AUC снижается на 46%. Другие индукторы CYP3A (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, также будут снижать экспозицию тикагрелора. Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A может уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора, поэтому следует избегать их совместного применения с тикагрелором.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A)

Совместное применение циклоспорина (600 мг) с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC тикагрелора в 2,3 и 2,8 раз соответственно. При этом отмечаются увеличение AUC активного метаболита на 32 % и снижение C_{max} на 15 % в присутствии циклоспорина.

Нет данных о совместном применении тикагрелора с другими мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил и хинидин), которые могут повысить экспозицию тикагрелора. Если нельзя избежать их совместного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Другие препараты

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияет на параметры фармакокинетики тикагрелора, его активного метаболита и аденозиндифосфат-индуцированную (АДФ-индуцированную) агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны применяться с осторожностью в комбинации с тикагрелором (см. раздел 4.4.). Отмечено замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов $P2Y_{12}$, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов, получавших терапию морфином (снижение экспозиции тикагрелора приблизительно на 35 %). Данное взаимодействие может быть связано со снижением моторики желудочно-кишечного тракта и поэтому применимо к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но данные указывают на возможность снижения эффективности тикагрелора у пациентов, одновременно получающих тикагрелор и морфин. У пациентов с ОКС, у которых применение морфина нельзя отсрочить, и быстрое ингибирование $P2Y_{12}$ считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора $P2Y_{12}$.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

- Симвастатин: сопутствующее применение тикагрелора и симвастатина повышает C_{max} и AUC симвастатина на 81 % и 56 % соответственно, и увеличивает C_{max} и AUC симвастатиновой кислоты на 64 % и 52 % соответственно, при этом, в некоторых случаях эти показатели повышаются в 2–3 раза. Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг в сутки с тикагрелором может приводить к развитию нежелательных реакций на симвастатин, поэтому необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не влиял на плазменную концентрацию тикагрелора. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе свыше 40 мг.
- Аторвастатин: сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает C_{max} и AUC аторвастатиновой кислоты на 23 % и 36 % соответственно. Подобное увеличение значений AUC и C_{max} наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Это повышение признано клинически незначимым.
- Схожее влияние на другие статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4, не может быть исключено. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93 % пациентов, принимавших препараты этой группы.

Тикагрелор — слабый ингибитор CYP3A4. Совместное применение тикагрелора и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Субстраты P-gp (включая дигоксин и циклоспорин)

Сопутствующее применение тикагрелора с дигоксином повышало C_{max} и AUC дигоксина на 75 % и 28 % соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение минимальной концентрации дигоксина увеличивалось примерно на 30 %, в отдельных случаях в два раза. C_{max} и AUC тикагрелора и его активного метаболита при применении дигоксина не изменялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении тикагрелора и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин и циклоспорин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Не отмечено влияния тикагрелора на концентрацию циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-gp не изучалось.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9
Сопутствующее применение тикагрелора и толбутамида не меняло плазменные концентрации ни одного из этих препаратов, что свидетельствует о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9, и, маловероятно, что он влияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, таких как варфарин и толбутамид.

Розувастатин
Тикагрелор может влиять на выведение розувастатина почками, увеличивая риск кумуляции розувастатина. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению активности креатинфосфокиназы и рабдомиолизу.

Оральные контрацептивы
Совместное применение тикагрелора, левоноргестрела и этинилэстрадиола увеличивает экспозицию этинилэстрадиола примерно на 20 %, но не влияет на фармакокинетику левоноргестрела. Не ожидается клинически значимого влияния на эффективность контрацепции при одновременном применении левоноргестрела, этинилэстрадиола и тикагрелора.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию
В связи с выявлением, в основном, бессимптомных желудочковых пауз и брадикардии, следует с осторожностью принимать тикагрелор одновременно с лекарственными препаратами, которые способны вызвать брадикардию (см. раздел 4.4.). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33 % — блокаторы «медленных» кальциевых каналов, дилтиазем и верапамил, и 4% — дигоксин).

Другая сопутствующая терапия
В клинических исследованиях тикагрелор преимущественно назначался совместно с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II в рамках длительного приема для лечения сопутствующих заболеваний, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По результатам этих исследований не выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.
Совместное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияние на активированное частичное тромбопластиновое время, активированное время свертывания и исследование фактора Xa, однако вследствие потенциального фармакодинамического взаимодействия требуется соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.
В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с тикагрелором, поскольку возможно повышение риска развития кровотечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции, чтобы избежать беременности во время терапии препаратом Тикагрелор-ЛФ.

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, массы тела и замедление роста новорожденного потомства (см. раздел 5.3.). Препарат Тикагрелор-ЛФ противопоказан во время беременности.

Лактация

Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком (см. раздел 5.3.). Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Препарат Тикагрелор-ЛФ противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных (см. раздел 5.3.).

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

Не проводилось исследований влияния тикагрелора на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Предполагается, что тикагрелор не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортом и механизмами. Во время терапии тикагрелором сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора оценивали в трех исследованиях 3 фазы (PLATO, PEGASUS и THEMIS), включавших более 58 000 пациентов, из которых более 32 000 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 часто 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), 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

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Частота неизвестна**
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 отек[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]
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз[5]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Кровоизлияние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[3], атриовентрикулярная 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	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожная или кожная геморрагия[8],		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		кожный зуд, кожная сыпь		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлияние 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 инструментальные 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 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 отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

Случаи кровотечений в исследовании PLATO

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

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

	Тикагрелор 90 мг 2 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	5,8	5,8	0,6988

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

жизни кровотечений по определению PLATO			
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
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

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

Определения категорий кровотечений:
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 концентрации 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 была отмечена более высокая частота 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. Частота кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	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 PLATO				
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
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 кровотечений:
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 в дозе 60 мг два раза в сутки возникали чаще, чем при монотерапии 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 в дозе 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI, больших кровотечений по определению PLATO и больших или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 в дозе 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 в дозе 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 в дозе 60 мг (15 случаев, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1 %). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора в дозе 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 ЧКВ (оценка по Каплану-Мейеру к 36 месяцу)

	Тикагрелор два раза в сутки + АСК N = 5523		**Монотерапия АСК N = 5493**	
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				
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Тикагрелор два раза в сутки + АСК N = 5523		Монотерапия АСК N = 5493	
Конечные точки безопасности	**КМ%**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**КМ%**	**Значение p**
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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 составило 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 тикагрелора 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.

Сообщение 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
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

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а.
Телефон: +375 (17) 242-00-29
Факс: +375 (17) 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт было дозолимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могут наблюдаться при передозировке, являются одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8.). В случае передозировки следует осуществлять наблюдение для выявления этих возможных нежелательных реакций с мониторированием ЭКГ.

Лечение

В настоящее время антидот для устранения эффектов тикагрелора неизвестен, тикагрелор не выводится при гемодиализе (см. раздел 5.2.). При передозировке следует проводить симптоматическую терапию в соответствии с локальными стандартами. В связи с ингибированием тромбоцитов увеличение продолжительности кровотечения является ожидаемым фармакологическим эффектом передозировки тикагрелора. При развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.
Код АТХ: B01AC24.

Механизм действия

Препарат Тикагрелор-ЛФ 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как летальный исход, 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 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 крови человека) 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 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.

Окончание действия

Риск кровотечений возрастает, если терапию тикагрелором прекращают менее, чем за 96 часов до запланированной процедуры АКШ.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела 75 мг один раз в сутки на тикагрелор 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 (пациенты с острым коронарным синдромом)

В исследовании PLATO участвовали 18 624 пациента, у которых в течение 24 часов, предшествовавших включению в исследование, развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, и которые лечились консервативно или посредством ЧКВ, или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивали с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

миокарда или инсульт, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда.

Исследование PEGASUS (пациенты с инфарктом 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 АСК в низкой дозе 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, как минимум, с одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии.
Тикагрелор 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, СОР на 15 % и САР на 1,19 % при применении тикагрелора 90 мг.
При сопоставимой эффективности тикагрелора 90 мг и 60 мг у тикагрелора 60 мг была отмечена более хорошая переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки.
Тикагрелор 60 мг два раза в сутки значимо 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 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 препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5.).

Исследование THEMIS (ИБС и СД 2 типа)
Исследование THEMIS с участием 19 220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении тикагрелора в комбинации с АСК в низкой дозе по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и СД 2 типа.
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 подтвержденным данными ангиографии стенозом просвета ≥ 50 % не менее 1 коронарной артерии (20 %), и с СД 2 типа, 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 тикагрелор два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен для профилактики 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0002)

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 в исследовании THEMIS, перенесших ЧКВ (n = 11 154), терапия тикагрелором 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 тикагрелором 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 тикагрелором 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 серповидноклеточной анемией не была достигнута.

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

Абсорбция
Тикагрелор быстро абсорбируется со средней T_{max} (время достижения максимальной концентрации) 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. Соотношения значений C_{max} и AUC метаболита к аналогичным параметрам тикагрелора составляют 0,28 и 0,42 соответственно.
Фармакокинетические параметры тикагрелора и AR-C124910XX у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе были в целом сходны с таковыми в популяции пациентов с ОКС. По результатам популяционного фармакокинетического анализа исследования PEGASUS медиана C_{max} тикагрелора составляла 391 нг/мл, а AUC — 3801 нг×ч/мл в равновесном состоянии при применении в дозе 60 мг. Для тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляла 627 нг/мл, а AUC — 6255 нг×ч/мл в равновесном состоянии.
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 и его активный метаболит являются субстратами P-gp.
Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде целых таблеток (AUC и C_{max} тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80–125 %). В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

часа и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде целых таблеток, 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 %).

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 является ингибитором BCRP.
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 примерно 30–40 % от экспозиции тикагрелора.

Элиминация
Основной путь выведения тикагрелора — через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора обнаруживалось примерно 84 % радиоактивности (в среднем, около 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
Пациенты 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.).

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

Этнические группы
Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39 % выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора была на 18 % ниже у пациентов, относивших себя к представителям негроидной расы, по сравнению с пациентами европеоидной расы. В исследованиях клинической фармакологии экспозиция (C_{max} и AUC) тикагрелора у японцев была примерно на 40 % (на 20 % после коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов, относивших себя к испанцам или латиноамериканцам, была схожей с таковой у европеоидов.

Почечная недостаточность
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} 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 тикагрелора непосредственно перед

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

диализом (на 49 % и 61 % соответственно), что свидетельствует, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени (AUC на 13–14 % и C_{max} на 17–36 %). У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

C_{max} и AUC тикагрелора были на 12 % и 23 % выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом значение ИАТ тикагрелора было аналогичным в обеих группах. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и его применение у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.2. и 4.3.). Фармакокинетические параметры тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не изучены (см. разделы 4.2. и 4.4.). У пациентов с умеренным или выраженным повышением одного или нескольких лабораторных показателей функции печени концентрации тикагрелора в плазме в среднем были такими же или несколько выше по сравнению с пациентами без повышения лабораторных показателей. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Дети

Доступны ограниченные данные у детей с серповидноклеточной анемией (см. разделы 4.2. и 5.1.).

В исследовании HESTIA 3 пациенты в возрасте от 2 до < 18 лет с массой тела ≥ 12 до ≤ 24 кг, > 24 до ≤ 48 кг и > 48 кг получали тикагрелор в виде диспергируемых таблеток для детей дозировкой 15 мг в дозе 15, 30 и 45 мг, соответственно два раза в сутки. На основании популяционного фармакокинетического анализа средняя AUC варьировала от 1095 нг×ч/мл до 1458 нг×ч/мл, а средняя C_{max} составляла от 143 нг/мл до 206 нг/мл в равновесном состоянии. Тикагрелор не показан детям (см. разделы 4.2., 4.3. и 5.1.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные в отношении тикагрелора и его основного метаболита, полученные в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при однократном и многократном введении, а также генотоксического потенциала не свидетельствуют о неприемлемом риске развития нежелательных эффектов у человека.

При соответствующих клинически значимых уровнях воздействия у нескольких видов животных наблюдалось раздражение желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8.).

При использовании тикагрелора в высоких дозах у самок крыс была отмечена повышенная частота развития опухолей матки (аденокарциномы) и аденом печени. Механизмом развития опухолей матки, вероятно, является гормональный дисбаланс, который может приводить к развитию опухолей у крыс. Механизм развития аденом печени, вероятно, связан с индукцией специфических ферментов печени грызунов. Поэтому считается маловероятным, что результаты этих исследований канцерогенности значимы для человека.

У крыс незначительные аномалии развития наблюдались при дозе, токсичной для материнского организма (резерв безопасности 5,1). У кроликов наблюдалась небольшая задержка зрелости печени и развития скелета у плода при использовании препарата в высокой дозе без проявления токсичности для материнского организма (резерв безопасности 4,5).

В исследованиях на крысах и кроликах было показано токсическое действие на репродуктивную систему с незначительным снижением прироста массы тела беременной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

самки, снижением неонатальной жизнеспособности и массы тела при рождении, задержкой роста. Тикагрелор вызывал нерегулярные циклы (в основном длительные циклы) у самок крыс, но не влиял на общую фертильность у самцов и самок крыс. Фармакокинетические исследования, проведенные с тикагрелором, меченным радиоактивным изотопом, показали, что препарат и его метаболиты выделяются с молоком крыс (см. раздел 4.6.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра таблетки
кальция гидрофосфат дигидрат
натрия крахмалгликолят (тип А)
гидроксипропилцеллюлоза
магния стеарат
маннитол

Состав пленочной оболочки желтой
HPMC 2910 / гипромеллоза
титана диоксид (Е 171)
макрогол (ПЭГ)
тальк
хинолиновый желтый алюминиевый лак 18 % – 24 % (Е 104)
оксид железа желтый (Е 172)

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 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или пленки полимерной и фольги алюминиевой.
По три или шесть контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.
Остатки лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь
СООО «Лекфарм»
223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к.301
Телефон: +375 1774 53801
Электронная почта: office@lekpharm.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2025 № 29919
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр Фармаконадзора»
143026, г. Москва, Большой бульвар, д. 42, строение 1
Телефон: 8 800 777-86-04 (круглосуточно)
Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь
СООО «Лекфарм»
223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301
Телефон: (01774)-53801
Электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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