ЛП-№(004047)-(РГ-RU) от 04.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тикагрелор, 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 розового цвета с маркировкой "60" с одной стороны и гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тикагрелор, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан:

- для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад), и высоким риском атеротромботических осложнений;
- для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых 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 Тикагрелор (в комбинации с АСК) пациенты должны прекратить текущую антиагрегантную терапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Инфаркт миокарда в анамнезе

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

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

Пациенты могут начать терапию препаратом Тикагрелор 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 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один год могут продолжить терапию препаратом Тикагрелор 60 мг два раза в сутки без перерывов.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа (СД2) 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 Тикагрелор, 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, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующая доза) в намеченное время.

Преждевременная отмена терапии

Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Тикагрелор,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекция дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (см. разделы 4.4. и 5.2.). Не проводились исследования препарата Тикагрелор 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тикагрелор у детей младше 18 лет на данный момент не установлены (см. раздел 4.3. и 5.1.).

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Тикагрелор можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Тикагрелор 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 (см. раздел 4.8.);
- нарушение функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2., 4.4. и 5.2.);
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции препарата Тикагрелор (см. раздел 4.5.);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

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, 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 препарата Тикагрелор.
- Ранее перенесенный ишемический инсульт при длительной 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 блокады 2-ой или 3-ей степени, обмороком, связанным с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

брадикардией); совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию (см. раздел 4.4.).

- 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 Р 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.).

Риск развития кровотечения

При назначении препарата Тикагрелор следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических осложнений и риска развития кровотечений (см. разделы 4.8. и 5.1.).

При наличии клинических показаний препарат 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 препарата Тикагрелор противопоказано у пациентов с 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема препарата Тикагрелор).

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 препаратом Тикагрелор.

Хирургические вмешательства

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

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 схожей в сравнении с клопидогрелом (см. раздел 4.8.). Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Тикагрелор следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1.).

Пациенты с перенесенным ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС с ранее перенесенным ишемическим инсультом могут принимать тикагрелор в течение 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Брадиаритмия

При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру отмечено повышение частоты, в основном, бессимптомных желудочковых пауз во время терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях фазы 3 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, атриовентрикулярная блокада сердца 2-ой или 3-ей степени или 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 препарата Тикагрелор с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако в исследовании PLATO не отмечалось клинически значимых побочных эффектов при совместном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33 % – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4 % – дигоксин) (см. раздел 4.5.).

В ходе под-исследования PLATO с применением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом больше пациентов в острой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

фазе ОКС имели желудочковые паузы ≥ 3 секунд. Повышение числа желудочковых пауз, зарегистрированных с помощью суточного мониторирования 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 необходимость установки электрокардиостимулятора) (см. раздел 5.1.).

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. Клиническое состояние пациента и сопутствующие лекарственные препараты следует оценивать в качестве потенциальных причин до корректировки терапии.

Одышка

Сообщалось о развитии одышки у пациентов, принимавших тикагрелор. Одышка при применении тикагрелора обычно слабой или умеренной интенсивности часто проходит без прекращения терапии. У пациентов с бронхиальной астмой/хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) может быть повышен абсолютный риск одышки на приеме препарата Тикагрелор (см. раздел 4.8.). Тикагрелор следует принимать с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ в анамнезе. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Тикагрелор, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости, прием препарата следует прекратить. Подробная информация представлена в разделе 4.8.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

На фоне терапии препаратом Тикагрелор концентрация креатинина может увеличиться (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 от начала приема препарата, 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.

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии препаратом Тикагрелор концентрация мочевой кислоты 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 анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

У пациентов, принимавших тикагрелор, были получены ложноотрицательные результаты анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Это связано с ингибированием тикагрелором $P2Y_{12}$-рецепторов 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.

Другие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

На основании наблюдаемой в исследовании PLATO взаимосвязи между поддерживающей дозой АСК и относительной эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) не рекомендуется (см. раздел 5.1.).

Досрочное прекращение терапии

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

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

Перед началом приема новых препаратов пациенту следует проинформировать врача о том, что он принимает препарат Тикагрелор.

Тикагрелор является в основном субстратом CYP3A4, субстратом гликопротеина Р (*P-gp)* и слабым ингибитором гликопротеина Р и может увеличивать экспозицию препаратов-субстратов гликопротеина Р.

Воздействие других лекарственных препаратов на препарат Тикагрелор

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4

- Мощные ингибиторы CYP3A4: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает C_{max} и AUC 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 их совместное применение с препаратом Тикагрелор противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- 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) также можно назначать одновременно с препаратом Тикагрелор.
- 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 CYP3A4

Совместное применение рифампицина с тикагрелором снижает C_{max} и AUC тикагрелора на 73 % и 86 % соответственно. C_{max} активного метаболита не меняется, а AUC понижается на 46 %. Другие индукторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), по-видимому, будут снижать экспозицию препарата Тикагрелор. Совместное применение мощных индукторов CYP3A4 и препарата Тикагрелор может уменьшать экспозицию и эффективность препарата Тикагрелор и не рекомендуется.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и CYP3A4)

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

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

Другие

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению препаратов, влияющих на гемостаз, они должны использоваться с осторожностью в комбинации с препаратом Тикагрелор.

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 препарата Тикагрелор 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/сут с тикагрелором может приводить к развитию нежелательных реакций симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор с симвастатином и 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 C_{max} и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически не значимыми.
- Сходные эффекты на другие статины, метаболизируемые CYP3A4, не могут быть исключены. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93 % пациентов, принимавших эту группу препаратов.

Тикагрелор – слабый ингибитор CYP3A4. Совместное применение препарата Тикагрелор и субстратов 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 дигоксина с тикагрелором повышало C_{max} и AUC дигоксина на 75 % и 28 % соответственно. При совместном приеме с тикагрелором среднее значение самой низкой концентрации дигоксина увеличивалось на 30 %, в некоторых индивидуальных случаях в два раза. C_{max} и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении препарата Тикагрелор и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, наподобие дигоксина и циклоспорина.

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 говорит о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9, и, маловероятно, что он влияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, подобных варфарину и толбутамиду.

Оральные контрацептивы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

При совместном применении препарата Тикагрелор с препаратами, способными вызвать брадикардию, должна соблюдаться осторожность. Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении тикагрелора с одним или более препаратами, способными вызвать брадикардию (например, 96 % пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33 % – блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая 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, 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 препарата Тикагрелор с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияние на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) 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 селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с препаратом Тикагрелор, так как это может увеличивать риск кровоизлияний.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать соответствующие методы контрацепции, чтобы избежать беременности во время терапии препаратом Тикагрелор (см. раздел 4.5.).

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 Тикагрелор 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). Препарат Тикагрелор противопоказан в период кормления ребенка грудью.

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 или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время терапии препаратом сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора оценивали в трех исследованиях фазы 3 (PLATO, PEGASUS и THEMIS), включавших более 58000 пациентов, из которых более 32000

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 реакций, 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 + 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, распределены в соответствии с системно-органной классификацией и частоте развития. Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции.

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Частота неизвестна**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные			Кровотечение из опухоли[2]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

новообразования (включая кисты и полипы)				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови[3]			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[13]
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек[13]	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперурикемия[1]	Подагра, подагрический артрит		
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние[12]	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна-Стокса[13]
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз[4]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Кровоизлияние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[13], атриовентрикулярная блокада[13]
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы[5]		
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечное кровотечение[6], диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожное или кожное кровотечение[7], кожный зуд, кожная сыпь		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцы[8]	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей[9]		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечение в органах репродуктивной системы[10]	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в плазме крови[1]		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после проведения манипуляций, травматические кровотечения[11]		

[1] 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 реакциях.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

[2] Например, кровотечение из опухоли (рак) мочевого пузыря, из опухоли (рак) желудка, из опухоли (рак) толстой кишки.

[3]Например, склонность к образованию кровоподтеков, спонтанная гематома, геморрагический диатез.

[4] Например, конъюнктивальное, ретинальное, внутриглазное кровоизлияние.

[5] Например, эпистаксис (носовое кровотечение), кровохарканье.

[6] Например, кровотечение из десен, ректальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка.

[7] Например, экхимоз, кожная геморрагия, петехии.

[8] Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

[9] Например, гематурия, геморрагический цистит.

[10] Например, вагинальное кровотечение, гематоспермия, постменопаузальное кровотечение.

[11] Например, ушиб, травматическая гематома, травматическое кровотечение.

[12] Т. е. спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутричерепное кровоизлияние.

[13] Отмечено при постмаркетинговом применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции кровотечения

В исследованиях PLATO, PEGASUS и THEMIS использовались следующие определения кровотечения:

- *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 гипотония, 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 эритроцитов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

- *Большое иное кровотечение по определению PLATO*: вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л, или требующее трансфузии 2–3 единиц цельной крови или эритроцитов.
- *Малое кровотечение по определению PLATO*: требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.
- *Большое кровотечение по определению TIMI*: летальное, или любое внутричерепное кровоизлияние, или клинически явные признаки кровотечения, связанного со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л или более, или, если данные о гемоглобине отсутствуют, то снижение гематокрита на ≥ 15 %.

  Только для исследования THEMIS. В случае кровотечения, связанного с АКШ: летальное кровотечение или периоперационное внутричерепное кровотечение, или повторная операция после закрытия разреза при стернотомии для контроля кровотечения, или трансфузия ≥ 5 единиц цельной крови или эритроцитарной массы в течение 48 ч. (трансфузия через систему Cell Saver не будет учитываться при расчете препаратов крови), или выделение из дренажной плевральной трубки >2 л в течение 24 ч.
- *Большое иное кровотечение по определению TIMI:* не летальное, не внутричерепное большое кровотечение по определению TIMI.
- *Малое кровотечение по определению TIMI*: клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина на 30–50 г/л.

  Только для исследования THEMIS. *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

отсутствии наблюдаемой кровопотери, снижение концентрации гемоглобина на ≥40 г/л или снижение гематокрита на ≥12 %.

- *Кровотечение, требующее медицинского вмешательства, по определению TIMI:* требует медицинского вмешательства или приводит к госпитализации, или неотложному обследованию.
- *Летальное кровотечение:* приводит к смерти пациента в течение 7 дней.

Данные о случаях кровотечений в исследовании PLATO (оценка по Каплан-Мейер (%) к 12 месяцу)

Тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом по критериям PLATO (11,6 % и 11,2 % соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8 % в обеих группах). Однако частота совокупности больших и малых кровотечений по критериям PLATO была выше в группе тикагрелора (16,1 %) по сравнению с клопидогрелом (14,6 %, p=0,0084). Отмечено несколько случаев летального кровотечения: 20 (0,2% пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3% пациентов) в группе клопидогрела.

Возраст, пол, масса тела, этническая принадлежность, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и не связанных с процедурами по критериям PLATO. Не было выявлено групп с повышенным риском кровотечений.

Кровотечение, связанное с АКШ

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

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с процедурами

Тикагрелор и клопидогрел не отличались по частоте случаев большого летального/угрожающего жизни кровотечения, не связанного с АКШ по критериям PLATO, но при применении тикагрелора чаще развивались большие кровотечения в целом по критериям PLATO (4,5 % по сравнению с 3,8 %; p = 0,0264). Если удалить случаи развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1 %), чем в группе клопидогрела (2,3 %; p = 0,0058). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурой, было более частым на фоне тикагрелора (2,9 %) по сравнению с клопидогрелом (1,2 %, p <0,001).

Внутричерепное кровоизлияние

В группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами (n =27 кровоизлияний у 26 пациентов, 0,3 %), чем в группе клопидогрела (n = 14 кровоизлияний, 0,2 %), из которых 11 кровоизлияний на тикагрелоре и 1 на клопидогреле были фатальными. Однако не было значимых различий по общему числу летальных кровоизлияний. Процент внутричерепных кровоизлияний был низким в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по Каплан-Мейер (%) на 36 месяц)

В исследовании PEGASUS большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг два раза в сутки возникали чаще (2,3 %), чем при монотерапии АСК (1,1 %). Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений, а только незначительное увеличение частоты внутричерепного кровоизлияния (0,6 %) по сравнению с монотерапией АСК (0,5 %). Отмечено несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3 %) в группе тикагрелора 60 мг и 12 (0,3 %) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск развития больших кровотечений по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой других больших кровотечений по определению TIMI за счет явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения тикагрелора 60 мг отмечено повышение частоты больших или малых кровотечений по определению TIMI (3,4 % при применении тикарелора 60 мг по сравнению с 1,4 % при монотерапии АСК), больших кровотечений по определению PLATO (3,5 % по сравнению с 1,4 %) и больших или малых кровотечений по определению PLATO (15,2 % по сравнению с 6,2 %). Прекращение лечения вследствие кровотечений было более частым при приеме тикагрелора 60 мг, чем при монотерапии АСК (6,2 % и 1,5 %, соответственно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Большинство этих кровотечений были менее тяжелыми (классифицировали как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы.

Профиль большого кровотечения по определению TIMI, большого или малого кровотечения по определению TIMI и большого кровотечения по определению PLATO у 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 истории болезни).

Внутричерепное кровоизлияние

Спонтанное внутричерепное кровоизлияние отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора 60 мг и монотерапии АСК (n=13 кровоизлияний, 0,2 % в обеих группах лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы и процедуры была немного выше при применении тикагрелора 60 мг (n=15 кровоизлияний, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (n=10 кровоизлияний, 0,1 %). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора 60 мг и 5 – при монотерапии АСК. Частота внутричерепного кровоизлияния была низкой в обеих группах лечения, учитывая значительные сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

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

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

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

	Тикагрелор два раза в сутки + ацетилсалициловая кислота (АСК) N=5536	**Монотерапия АСК N=5564**	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Конечные точки безопасности	**КМ %**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**КМ %**	**p-значение**
Категории кровотечений по TIMI				
Большое кровотечение по определению TIMI	2,4 %	2,03 (1,48; 2,76)	1,3 %	< 0,0001
Большое или малое кровотечение по определению TIMI	3,4 %	2,23 (1,70; 2,92)	1,7 %	< 0,0001
Большое или малое кровотечение, или требующее медицинского вмешательства по определению TIMI	13,1 %	2,28 (1,99; 2,62)	6,3 %	< 0,0001
Категории кровотечений по PLATO				
Большое кровотечение по определению PLATO	3,8 %	2,22 (1,72; 2,86)	1,9 %	< 0,0001
Летальное/угрожающее жизни кровотечение	2,5 %	2,10 (1,54; 2,86)	1,3 %	< 0,0001
Большое иное кровотечение по определению PLATO	1,5 %	2,53 (1,64; 3,93)	0,6 %	< 0,0001

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные явления в виде одышки 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. Большинство случаев одышки были слабыми или умеренными по своей интенсивности и часто разрешались без отмены проводимой терапии. Обычно одышка развивалась в начале терапии и у 87 % пациентов возникала в виде однократного эпизода. Одышка в виде серьезного нежелательного явления отмечалась у 0,7 % пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4 % пациентов, принимавших клопидогрел. Пациенты, у которых отмечалось развитие одышки, были более пожилого возраста, зачастую у них до начала терапии тикагрелором была отмечена одышка, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма. Данные исследования PLATO не свидетельствуют о том, что более высокая частота одышки на фоне тикагрелора связана с развитием нового или ухудшением имеющегося заболевания сердца или легких. Тикагрелор не влияет на показатели функции внешнего дыхания (см. раздел 4.4.).

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 от слабой до умеренной интенсивности (см. раздел 4.4.).

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

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты: в исследовании PLATO 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 снизилась примерно до 7 % в группе тикагрелора, без снижения в группе клопидогрела. В

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

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 явлениями, которые могли наблюдаться при передозировке, были одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8.). В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет этих нежелательных явлений и проводить мониторирование ЭКГ.

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

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

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Поскольку расщепление аденозина, в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 следующими 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; головную боль), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной человеческой крови) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения ацетилсалициловой кислоты (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 АКШ риск кровотечений возрастает, если тикагрелор прекращают менее, чем за 96 часов до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела 75 мг один раз в сутки на тикагрелор 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел 4.2.).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследовании PLATO участвовало 18624 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, либо посредством ЧКВ или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг два раза в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркта 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 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 2 раза в сутки и 90 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркта миокарда или инсульт), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска (СОР) на 16 % и снижению абсолютного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

риска (САР) на 1,27 % при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15 % и САР на 1,19 % при применении тикагрелора 90 мг.

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

Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта, 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 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 тикагрелора в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и 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 тикагрелор 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

p=0,0378), что соответствует СОР на 10 % и САР на 0,73 %. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, инфаркта миокарда и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти.

У пациентов исследования THEMIS, перенесших ЧКВ (n=11154), терапия 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 % доверительный интервал (ДИ): 0,74, 0,97; номинальное значение p=0,0133), что соответствует СОР на 15 % и 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 серповидно-клеточной 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} примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней t_{max} примерно 2,5 часа. После приема натощак

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 времени приема пищи.

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток препарата Тикагрелор (AUC и C_{max} тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80–125 %). В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 ч и 1 ч после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток препарата Тикагрелор, 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 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 примерно 30–40 % от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем выделяется примерно 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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.).

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 азиатского происхождения на 39 % выше, чем у пациентов европейского происхождения. Биодоступность тикагрелора на 18 % ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. 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.

Почечная недостаточность

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

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, C_{max} и AUC препарата Тикагрелор 90 мг, полученного в день без диализа, были

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

соответственно на 38 % и 51 % выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Схожее увеличение экспозиции отмечено при применении тикагрелора непосредственно перед диализом, показывая, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. 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 печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако влияние 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 печеночной недостаточностью 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.).

Дети

Не проводилась оценка тикагрелора у детей (см. раздел 4.3.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Маннитол (Е421);
- Кальция гидрофосфата дигидрат;
- Крахмал кукурузный;
- Крахмал прежелатинизированный (кукурузный);
- Тальк (Е553b);
- Натрия стеарилфумарат.

Оболочка таблетки Опадрай® AMB II 88A240025

- Поливиниловый спирт (Е1203);
- Тальк (Е553b);
- Титана диоксид (Е171);
- Глицерина монокаприлокапрат;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Натрия лаурилсульфат;
- Краситель железа оксид красный (Е172);
- Краситель железа оксид черный (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 упаковки

Первичная упаковка

По 14 таблеток в Алюминий-Поливинилхлорид/Полиэтилен/Поливинилиденхлорид (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) блистер.

Вторичная упаковка

По 4 или 12 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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 средства или отработанные материалы после его использования должны быть утилизированы в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2060
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004047)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19.12.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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