ЛП-№(008612)-(РГ-RU) от 21.05.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тикагрелор Кроно, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 90 мг тикагрелора.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

На поперечном разрезе белого или почти белого, или желтовато-белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тикагрелор Кроно, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой (АСК), показан к применению:

– для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ).

– для профилактики инсульта у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор Кроно, должны ежедневно принимать АСК (от 75 до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Пациентам с ОКС, острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой рекомендуется прием стартовой нагрузочной дозы АСК.

ОКС

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Терапию препаратом Тикагрелор Кроно следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (2 таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуется проводить терапию препаратом Тикагрелор Кроно в течение 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел 5.1). После 12 месяцев терапии пациенты, принимавшие препарат Тикагрелор Кроно в дозе 90 мг 2 раза в сутки, могут быть переведены на прием препарата Тикагрелор Кроно в дозе 60 мг 2 раза в сутки, без перерыва в терапии.

Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака

Терапию препаратом Тикагрелор Кроно следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (2 таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней (см. раздел 5.1).

Пропуск приема дозы

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Тикагрелор Кроно должен принять только 1 таблетку 90 мг (следующая доза) в намеченное время.

Преждевременная отмена терапии

Досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Тикагрелор Кроно, 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

Пациентам с ОКС нагрузочную дозу препарата Тикагрелор Кроно 180 мг следует назначить как можно скорее, независимо от любой предшествовавшей антиагрегантной терапии.

При переводе пациентов, перенесших ОКС, на препарат Тикагрелор Кроно, первую дозу следует назначить в течение 24 ч после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, поэтому его применение у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.3. и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тикагрелор Кроно у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Тикагрелор Кроно можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Для пациентов с затруднением глотания таблетку (или 2 таблетки – в случае приема нагрузочной дозы) следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана питьевой воды и выпить полученную суспензию. Суспензию можно также вводить через назогастральный зонд (CH8 или большего размера). После введения суспензии необходимо промыть назогастральный зонд водой для того, чтобы доза препарата полностью попала в желудок пациента.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к тикагрелору или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

– Активное патологическое кровотечение.

– Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе.

– Печеночная недостаточность тяжелой степени.

– Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром).

– Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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

– Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой II–III степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию.

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

– 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 Р-гликопротеина (P-gp) и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5).

Особые указания

Риск развития кровотечения

При назначении препарата Тикагрелор Кроно следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических событий и риска у пациентов с повышенным риском развития кровотечений.

При наличии клинических показаний препарат Тикагрелор Кроно должен применяться с осторожностью в следующих группах пациентов:

– предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы. Применение препарата Тикагрелор Кроно противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточностью (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 ч до приема препарата Тикагрелор Кроно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 кровотечение (см. раздел 4.5).

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

Хирургические операции

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

В исследовании PLATO у пациентов, подвергавшихся 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 группах тикагрелора и клопидогрела (см. раздел 4.8). Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Тикагрелор Кроно следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1).

Пациенты с предшествующим ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС с предшествующим ишемическим инсультом могут принимать препарат Тикагрелор Кроно до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследование PEGASUS не были включены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе с предшествующим ишемическим инсультом. Поэтому при отсутствии данных следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Тикагрелор Кроно противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (см. разделы 4.2 и 4.3). Следует соблюдать осторожность у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, учитывая ограниченный опыт применения препарата у пациентов этой группы (см. разделы 4.2. 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 фазы 3 по оценке

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 II или III 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. раздел 5.1).

Также следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Тикагрелор Кроно 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 подисследования с применением 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 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 (обмороки и установка 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. 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 слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Пациенты с бронхиальной астмой/ХОБЛ могут иметь повышенный абсолютный риск одышки на приеме препарата Тикагрелор Кроно (см. раздел 4.8). У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

должен использоваться с осторожностью. Механизм одышки на приеме тикагрелора не выяснен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Тикагрелор Кроно, то 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 препаратом Тикагрелор Кроно концентрация креатинина может увеличиться (см. раздел 4.8). Механизм этого эффекта неизвестен. У пациентов с ОКС оценку функции почек необходимо проводить через месяц от начала приема препарата, а в последующем в соответствии с рутинной клинической практикой, 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 Кроно 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 лабораторного анализа

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

На основании наблюдаемой в исследовании PLATO связи между поддерживающей дозой АСК и эффективностью тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, совместное применение высокой поддерживающей дозы АСК (более 300 мг) и препарата Тикагрелор Кроно не рекомендуется.

Совместное применение препарата Тикагрелор Кроно с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром) противопоказано (см. раздел 4.3), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5).

Совместное применение препарата Тикагрелор Кроно с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином и фенобарбиталом) не рекомендуется, так как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5.).

Совместное применение препарата Тикагрелор Кроно и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприда и алкалоидов спорыньи) не рекомендовано, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов.

Совместное применение препарата Тикагрелор Кроно с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5).

При совместном применении дигоксина и препарата Тикагрелор Кроно 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-гликопротеина (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).

Прекращение терапии

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Тикагрелор Кроно

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4

- *Мощные ингибиторы CYP3A4*: совместное применение кетоконазола с тикагрелором увеличивает максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) тикагрелора в 2,4 и 7,3 раза, соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита понижаются 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 Кроно противопоказано (см. раздел 4.3).
- *Умеренные ингибиторы CYP3A4*: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69 %, а AUC в 2,7 раза, 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 Кронофарм.

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.

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 тикагрелора. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора.

Другие

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. В случае наличия клинических показаний к назначению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратов, влияющих на гемостаз, они должны использоваться с осторожностью в комбинации с препаратом Тикагрелор Кроно (см. раздел 4.4).

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 4.4).

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 препарата Тикагрелор Кроно 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. Симвастатин не влиял на плазменную концентрацию тикагрелора. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор Кроно 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 C_{max} и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически незначимыми.

- Сходные эффекты на другие статины, метаболизируемые CYP3A4, не могут быть исключены. В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, принимали различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93 % пациентов, принимавших эту группу препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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 Кроно.

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 2 раза. C_{max} и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении тикагрелора 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, способные вызвать брадикардию

При совместном применении препарата Тикагрелор Кроно с препаратами, способными вызвать брадикардию, должна соблюдаться осторожность. Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных явлений при совместном применении 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) 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 тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияние на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) и исследование фактора Ха, 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, пароксетина, сертралина и циталопрама), рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с препаратом Тикагрелор Кроно.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать соответствующие методы контрацепции, чтобы избежать беременности во время терапии препаратом Тикагрелор Кроно.

Беременность

Данные о применении тикагрелора у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. Препарат Тикагрелор Кроно 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 Кроно противопоказан в период кормления ребенка грудью.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Не проводилось исследований влияния препарата Тикагрелор Кроно на управление транспортными средствами и работу с механизмами. Препарат Тикагрелор Кроно не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время терапии тикагрелором 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 изучался в масштабной программе клинических исследований, в которой более 58 000 пациентов и здоровых добровольцев получали тикагрелор. Ниже представлены данные о нежелательных лекарственных реакциях, отмеченных в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, включая информацию из клинических исследований, относящихся к одобренным показаниям (PLATO, PEGASUS и THALES). Информация об этих исследованиях приведена в разделе 5.1.

В исследовании PLATO пациенты, получавшие тикагрелор, чаще прекращали терапию из-за нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4 % по сравнению с 5,4 %). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших тикагрелор, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (16,1 % в группе тикагрелора 60 мг в комбинации с АСК и 8,5 % в группе монотерапии АСК). В исследовании THALES у пациентов, получавших тикагрелор в комбинации с АСК, частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК (9,7 % в группе тикагрелора 90 мг в комбинации с АСК и 7,6 % в группе монотерапии АСК).

Самыми частыми нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечение и одышка (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в Таблице 1 в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 1. Частота возникновения нежелательных реакций

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечение из опухоли [2]	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови [3]			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [13]
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек [13]	
Нарушения метаболизма 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]	
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		Подкожная или кожная геморрагия [7], кожный зуд, кожная сыпь [13]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

подкожных тканей				
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 из половых органов [10]	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в 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 явлениях.

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

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

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

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

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

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

[8] Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

[9] Например, гематурия, геморрагический цистит.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[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

Кровотечение

В исследованиях PLATO, PEGASUS и THALES 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.

- *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 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 концентрации гемоглобина отсутствуют, то снижение гематокрита на ≥15 %.

- *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.

- *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 суток.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- *Тяжелое кровотечение по определению GUSTO*: любое из перечисленных: летальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (включая бессимптомные геморрагические трансформации ишемических инфарктов головного мозга и исключая микрокровоизлияния <10 мм, наблюдаемые только на магнитно-резонансной томографии с градиентным эхо), кровотечение, которое вызвало нарушение гемодинамики, требующее вмешательства (например, систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. что потребовало восполнения кровопотери или восстановления объема жидкости, или вазопрессорной/инотропной поддержки, или хирургического вмешательства).
- *Умеренное кровотечение по определению GUSTO*: кровотечение, требующее трансфузии цельной крови или эритроцитарной массы, без нарушения гемодинамики (согласно определению выше).

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, раса, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и транзиторную ишемическую атаку, не влияли на частоту больших кровотечений в целом и несвязанных 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 по критериям PLATO (4,5 % по сравнению с 3,8 %; p=0,0264). Если удалить случаи развития кровотечений, связанных с процедурами, в группе тикагрелора отмечалось больше

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кровотечений (3,1 %), чем в группе клопидогрела (2,3 %; p=0,0058). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурами, 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 кровотечений, не связанных с процедурами (n=27 кровотечений 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 летальными. Однако не было значимых различий по общему числу летальных кровотечений.

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

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг два раза в сутки возникали чаще (2,3 %), чем при моно-терапии АСК (1,1 %). Не наблюдалось повышения риска летальных кровотечений, отмечено лишь незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний (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 больших кровотечений по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой других 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 тикагрелора 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 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 (классифицировали как кровотечения, требующие медицинского вмешательства, по определению TIMI), например, носовое кровотечение, кровоподтек, гематомы.

Профиль больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Внутричерепное кровоизлияние: спонтанное внутричерепное кровоизлияние отмечали со схожей частотой при применении тикагрелора 60 мг и монотерапии АСК (по 13 случаев, 0,2 % в каждой группе лечения). Частота внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы и процедуры была немного выше в группе тикагрелора 60 мг (15 случаев, 0,2 %) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1 %). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний – при монотерапии АСК. Частота 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 THALES

Общие данные по кровотечениям в исследовании THALES представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Анализ геморрагических событий: частота кровотечений в группах терапии через 30 дней, оценка по Каплан-Мейер (THALES) [a]

Конечные точки безопасности	Тикагрелор 90 мг два раза в сутки + АСК N=5523			Монотерапия АСК N=5493		*p-значение*
	Пациенты с событиями	КМ %	Отношение рисков (95 % ДИ)	Пациенты с событиями	КМ %	
Категории кровотечений по определению GUSTO						
Тяжелое кровотечение по определению GUSTO	28 (0,5 %)	0,5 %	3,99 (1,74, 9,14)	7 (0,1 %)	0,1 %	0,001
Тяжелое или умеренное кровотечение по определению GUSTO	36 (0,7 %)	0,6 %	3,27 (1,67, 6,43)	11 (0,2 %)	0,2 %	<0,001

[a] Популяция для полного анализа – анализ согласно назначенному лечению: включал всех рандомизированных пациентов независимо от соблюдения ими протокола и продолжения участия в исследовании.

В исследовании THALES частота тяжелых кровотечений по определению GUSTO в группе тикагрелора 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК была выше, чем в группе монотерапии АСК. Схожая картина наблюдалась для: категории тяжелых или умеренных кровотечений по определению GUSTO (см. Таблицу 2). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотечений по определению GUSTO нельзя сделать каких-либо выводов относительно риска кровотечения в различных подгруппах. Прекращение терапии вследствие кровотечения было более частым при применении тикагрелора 90 мг с АСК, чем при монотерапии АСК (2,9 % и 0,6 %, соответственно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотечение: всего произошло 21 внутричерепное кровоизлияние (19 спонтанных, 1 травматическое, 1 связанное с процедурами) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и 6 внутричерепных кровоизлияний (3 спонтанных, 2 травматических, 1 связанное с процедурами) в группе монотерапии АСК. Летальные кровотечения произошли у 11 пациентов (10 летальных внутричерепных кровоизлияний, 1 летальное желудочно-кишечное кровотечение) в группе тикагрелор 90 мг с АСК и у 2 пациентов (2 летальных внутричерепных кровоизлияния) в группе монотерапии АСК.

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 два 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 одышка была связана с терапией. Большинство случаев одышки были слабой или умеренной 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 приема 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, принимавших тикагрелор 60 мг два раза в сутки, и у 5,5 % пациентов, получавших монотерапию АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство случаев одышки были от слабой до умеренной интенсивности (см. раздел 4.4).

В исследовании THALES развитие одышки привело к отмене исследуемого препарата у 1,0 % и 0,2 % пациентов, получавших тикагрелор 90 мг в комбинации с АСК, и монотерапию АСК, соответственно.

Лабораторные и инструментальные данные

Повышение концентрации мочевой кислоты: в исследовании PLATO концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови повышалась выше верхней границы нормы у 22 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 крови 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 исследовании PEGASUS было отмечено обратимое повышение средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови 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.

Также при применении тикагрелора были отмечены:

- нежелательные реакции, связь которых с приемом препарата не может быть исключена с учетом механизма действия тикагрелора: тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитоз, коагулопатия, тромбоэмболия легочной артерии;
- нежелательные реакции, вероятно, представляющие собой проявления гиперчувствительности к препарату: крапивница, дерматит;
- нежелательные реакции, связь которых с приемом препарата не установлена: гемоконцентрация, повышение гематокрита, снижение гемоглобина, тревожность, беспокойство, бессонница, ишемический инсульт, тремор, афония, дисфония, тахикардия, артериальная гипертензия, боль в груди, нарушения ритма сердца (в том числе фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия), нарушение проводимости сердца, периферические отеки, кашель, астма, бронхоспазм, гастрит (в том числе эрозивный), язва желудка, боль в эпигастрии, панкреатит, острая почечная недостаточность, артралгия, миалгия, астения, недомогание, увеличение концентрации билирубина в крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере Здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://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 реакциями, которые могут наблюдаться при передозировке, являются одышка и желудочковые паузы. В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение на предмет этих нежелательных реакций и проводить мониторирование 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 действием передозировки тикагрелором. 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 Кроно содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов прямого действия и предотвращает АДФ-опосредованную $P2Y_{12}$-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание АДФ, но его взаимодействие с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

$P2Y_{12}$ 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 летальный исход, инфаркт миокарда или инсульт.

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

Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Тикагрелор ингибирует ENT-1 и продлевает период полувыведения ($t_{1/2}$) аденозина, тем самым увеличивая 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 АСК тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 ч после приема нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора среднее значение ИАТ составляет примерно 41 %, максимальное значение ИАТ 89 % достигается через 2–4 ч после приема препарата и поддерживается в течение 2–8 ч. У 90 % пациентов окончательное значение ИАТ более 70 % достигается через 2 ч после приема препарата.

Конец действия

При планировании АКШ риск кровотечений возрастает, если прием тикагрелора прекращают менее, чем за 96 ч до процедуры.

Данные о переходе с одного препарата на другой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Переход с клопидогрела на тикагрелор приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4 %, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5 %. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел 4.2).

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследовании PLATO участвовало 18 624 пациента, у которых в течение 24 ч, 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 дважды в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30 день снижение абсолютного риска (САР) на 0,6 % и снижение относительного риска (СОР) на 12 %), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1,9 % и СОР на 16 % в течение года.

Тикагрелор снижал относительный риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) на 16 % (отношение рисков (ОР) 0,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,92; p=0,0003), сердечно-сосудистой смерти на 21 % (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,69–0,91; p=0,0013), инфаркта миокарда на 16 % (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,75–0,95; p=0,0045).

Эффективность тикагрелора показана у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, наличия в анамнезе сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки или не геморрагического инсульта, реваскуляризации, сопутствующей терапии (включая гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5)), окончательного диагноза (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия) и лечения, запланированного при рандомизации (инвазивное или консервативное).

Тикагрелор продемонстрировал статистически значимое СОР по совокупному критерию: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт – у пациентов с ОКС, которым запланировано инвазивное вмешательство (СОР 16 %, САР 1,7 %, p=0,0025). В поисковом анализе тикагрелор также продемонстрировал СОР по первичной конечной точке у пациентов с ОКС, которым назначалась консервативная терапия (СОР 15 %, САР 2,3 %,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

номинальное p=0,0444). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечалось снижение частоты подтвержденного тромбоза стентов (СОР 32 %, САР 0,6 %, номинальное p=0,0123).

Тикагрелор вызывал статистически значимое СОР на 16 % (САР 2,1 %) по совокупному критерию смерть от всех причин, инфаркт миокарда и инсульт.

СОР смерти от всех причин на фоне приема тикагрелора составило 22 % при номинальном уровне значимости p=0,0003 и САР – 1,4 %.

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или большое кровотечение по определению исследования PLATO) подтверждает, что в течение 12 месяцев после ОКС положительный эффект тикагрелора не нейтрализуется случаями больших кровотечений (СОР 8 %, САР 1,4 %, ОР 0,92; p=0,0257).

Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе)

Исследование PEGASUS-TIMI 54 с участием 21 162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с 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 с как минимум одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй ранее перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарного русла 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 СОР на 16 % и снижению САР на 1,27 % при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15 % и САР на 1,19 % при применении тикагрелора 90 мг.

Исследование THALES (острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака)

Исследование THALES – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах международное многоцентровое управляемое событиями

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

исследование 3 фазы с участием 11016 пациентов – проводилось для проверки гипотезы, что тикагрелор 90 мг в комбинации с АСК превосходит монотерапию АСК в предотвращении инсульта и смерти у пациентов с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА).

В исследование включали пациентов в возрасте 40 лет и старше с некардиоэмболическим острым ишемическим инсультом (оценка по шкале NIHSS ≤5) или ТИА высокого риска (оценка по шкале $ABCD^2$ ≥6 или ипсилатеральный атеросклеротический стеноз ≥50 % внутренней сонной артерии или интракраниальной артерии). Пациентов, которым был выполнен тромболизис или тромбэктомия в течение 24 часов до рандомизации, не включали в исследование.

В исследовании участвовали пациенты, рандомизированные в течение 24 часов после начала острого ишемического инсульта или ТИА. Пациенты получали тикагрелор (90 мг два раза в сутки, со стартовой нагрузочной дозой 180 мг) и АСК или только АСК в течение 30 дней. Рекомендуемая доза АСК составляла 75–100 мг один раз в сутки, а стартовая нагрузочная доза – 300–325 мг. Медиана продолжительности лечения составила 31 день.

Тикагрелор 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК превосходил монотерапию АСК в предотвращении событий комбинированной конечной точки, включающей инсульт и смерть (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,96; p=0,015), что соответствовало СОР на 17 % и САР на 1,1 %. Эффект был обусловлен снижением частоты развития инсульта, компонента первичной конечной точки (СОР 19 %, САР 1,1 %).

Отмечено статистически значимое снижение частоты развития ишемического инсульта при применении тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК (СОР 21 %, САР 1,2 %).

В запланированном поисковом анализе у пациентов, получавших тикагрелор 90 мг с АСК, по сравнению с монотерапией АСК отмечено меньше случаев повторного инсульта, приводящего к инвалидизации (оценка по шкале mRS >2) (150 (2,7 %) против 188 (3,5 %), соответственно).

Запланированный поисковый анализ был проведен у пациентов с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом >30 %, у которых было отмечено меньшее число событий первичной конечной точки (комбинированной конечной точки, включающей инсульт и смерть) при терапии тикагрелором 90 мг с АСК по сравнению с монотерапией АСК (92 (8,1 %) против 132 (10,9 %), соответственно).

Эффект лечения тикагрелором в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК был сопоставим в заранее определенных подгруппах пациентов.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется с t_{max} примерно 1,5 ч. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средним t_{max} примерно 2,5 ч. После приема натощак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг×ч/мл.

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

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток (AUC и C_{max} тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80–125 %).

В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 и 1 ч после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток тикагрелора, но в дальнейшем (от 2 до 48 ч) 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 P-gp.

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с P2Y12 рецептором АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30–40 % от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченого изотопом тикагрелора в среднем примерно 57,8 % радиоактивности выделяется 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 $t_{1/2}$ тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 ч, соответственно.

Линейность (нелинейность)

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

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, AUC и C_{max} тикагрелора в дозе 90 мг, полученного в день без диализа, были, соответственно, на 38 % и 51 % выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Схожее увеличение экспозиции отмечено при применении 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. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и его использование 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).

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39 % выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора была на 18 % ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. 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.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кальция гидрофосфата дигидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Маннитол

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки

Гипромеллоза

Гипролоза

Тальк

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 ºС

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 56 или 168 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

На банку наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.01.2025 № 1642
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

По 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Кронофарм»

109235, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Печатники, ул. 1-я Курьяновская, д. 34, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 136-26-40

Электронная почта: info@kronopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008612)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 января 2025.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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