

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тикагрелор Фармасинтез, 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.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого цвета до желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Тикагрелор Фармасинтез, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан:

- для профилактики атеротромботических событий у пациентов в возрасте 18 лет и старше 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 пациентов в возрасте 18 лет и старше с острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор Фармасинтез, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг 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.

Острый коронарный синдром (ОКС)

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

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

Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака

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

Пропуск приема дозы

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

Преждевременная отмена терапии

Досрочная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Тикагрелор Фармасинтез, 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 Фармасинтез 180 мг следует назначить как можно скорее независимо от любой предшествовавшей антиагрегантной терапии.

При переводе пациентов, перенесших ОКС, на препарат Тикагрелор Фармасинтез первую дозу следует назначить в течение 24 часов 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 печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у 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 Фармасинтез у детей младше 18 лет не установлены (см. раздел 5.1).

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Тикагрелор Фармасинтез можно принимать вне зависимости от времени 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 (СН8 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 (см. раздел 4.8).
- Тяжелое нарушение функции печени (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).
- Одновременный прием тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром), поскольку это может привести к значительному возрастанию экспозиции тикагрелора (см. раздел 4.5).
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Предрасположенность к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы (см. раздел 4.4).
- Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Тикагрелор Фармасинтез.
- Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.
- Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени, обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию (см. раздел 4.4).
- Пациенты с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).
- Пациенты в возрасте 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II.
- Пациенты с гиперурикемией или подагрическим артритом.
- Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамил или хинидин); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам); препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел 4.5).

Риск развития кровотечения

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

При наличии клинических показаний препарат Тикагрелор Фармасинтез 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 Фармасинтез противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, тяжелой печеночной недостаточностью.

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

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 препаратом Тикагрелор Фармасинтез.

Хирургические операции

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

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 в случае 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 Фармасинтез 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 тикагрелор до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследовании 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 Фармасинтез 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 мониторинге 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 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 препарат Тикагрелор Фармасинтез (см. также раздел 5.1).

Также следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Тикагрелор Фармасинтез 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 мониторинга 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 мониторинга 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 и не 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 тикагрелора (см. раздел 4.8). У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор 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 Фармасинтез, 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез 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 гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Это связано с ингибированием тикагрелором рецепторов P2Y₁₂ 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

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 тикагрелора не рекомендуется.

Совместное применение препарата Тикагрелор Фармасинтез с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано (см. раздел 4.3), так как оно может привести к значительному повышению экспозиции препарата Тикагрелор Фармасинтез (см. раздел 4.5).

Совместное применение препарата Тикагрелор Фармасинтез с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, так как их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5).

Совместное применение препарата Тикагрелор Фармасинтез и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд и алкалоиды спорыньи) не рекомендовано, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов. Совместное применение препарата Тикагрелор Фармасинтез с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5).

При совместном применении дигоксина и препарата Тикагрелор Фармасинтез 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 гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента 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 Фармасинтез, может повысить риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания. Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Воздействие других лекарственных препаратов на 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 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 Фармасинтез противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).
- Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает $C_{\max}$ тикагрелора на 69%, а AUC в 2,7 раз, и снижает $C_{\max}$ активного метаболита на 38%, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) также можно назначать одновременно с препаратом Тикагрелор Фармасинтез.

Циклоспорин (ингибитор P-qp 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 препарата Тикагрелор Фармасинтез. Мощные индукторы CYP3A4 могут уменьшать экспозицию и эффективность препарата Тикагрелор Фармасинтез.

Другие

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессинном не 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 Фармасинтез (см. раздел 4.4).

Нет данных о совместном применении тикагрелора с 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 (см. раздел 4.4).

Отмечено замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов P2Y₁₂, 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 P2Y₁₂ считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора P2Y₁₂.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные средства

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 побочных эффектов симвастатина, и необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор Фармасинтез 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 различные статины при отсутствии каких-либо опасений относительно безопасности у 93% пациентов, принимавших эту группу препаратов.

Тикагрелор – слабый ингибитор CYP3A4. Совместное применение препарата Тикагрелор Фармасинтез 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 Фармасинтез.

Субстраты P-гр (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 Фармасинтез и P-гр-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-гр не изучалось.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

При совместном применении тикагрелора 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 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 тикагрелора с гепарином, эноксапаринном или десмопрессинном 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, пароксетин, сертралин и циталопрам) рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном приеме с препаратом Тикагрелор Фармасинтез.

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

Контрацепция

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

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 Фармасинтез 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 Фармасинтез 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 влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Сообщалось о случаях головокружения и спутанности сознания при терапии тикагрелором. Поэтому пациенты, испытывающие подобные симптомы, должны проявлять осторожность, управляя транспортными средствами или работая с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тикагрелора изучался в масштабной программе клинических исследований, в которой более 58000 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 реакций, чем пациенты, получавшие клопидогрел (7,4% по сравнению с 5,4%). В исследовании PEGASUS у пациентов, получавших тикагрелор, частота отмены терапии из-за нежелательных реакций 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 реакций 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 кровотечения и одышка (см. также раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении тикагрелора, распределены по классу систем органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции по частоте развития и классу систем органов

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			Кровотечение из опухоли ²	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Кровотечения, связанные с нарушениями свертывания ³			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ¹³
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек ¹³	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	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 подкожных тканей		Подкожная или кожная геморрагия ⁷ , кожный зуд, кожная сыпь ¹³		

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 путей ¹⁰	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина крови ¹		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после 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.

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, ~~рестальное 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.
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 концентрации 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 $\geq 15\%$.

- *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 концентрации 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.
- *Тяжелое кровотечение по определению GUSTO*: любое из перечисленных: летальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (исключая 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 общей частоте больших кровотечений по критериям PLATO (11,6% и 11,2%, соответственно), летальных/угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8% в обеих группах). Однако совокупная частота 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 летальных кровотечений: 20 (0,2% пациентов) в группе тикагрелора и 23 (0,3% пациентов) в группе клопидогрела.

Возраст, пол, масса тела, раса, географический регион, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, анамнез, включая предшествующий инсульт и 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 больших летальных/угрожающих жизни кровотечений, не связанных 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 кровотечений (3,1%), чем в группе клопидогрела (2,3%; $p=0,0058$). Прекращение лечения вследствие кровотечений, не связанных с процедурами, было более частым в группе тикагрелора (2,9%) по сравнению с группой клопидогрела (1,2%, $p < 0,001$).

Внутричерепное кровоизлияние: в группе тикагрелора развивалось больше внутричерепных кровоизлияний, не связанных с процедурами ($n = 27$ 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 летальными. Однако не было значимых различий по общему числу летальных кровотечений.

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

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 монотерапии 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 развития 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 больших кровотечений 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 (по 13 случаев, 0,2% в каждой группе лечения). Частота внутричерепных кровоизлияний вследствие травмы или процедуры была немного выше при терапии тикагрелором 60 мг (15 случаев, 0,2%) по сравнению с монотерапией АСК (10 случаев, 0,1%). Отмечено 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора 60 мг и 5 летальных внутричерепных кровоизлияний – при монотерапии АСК. Частота внутричерепных кровоизлияний была низкой в обеих группах лечения, учитывая 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 приведены 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 кровотоечение по определению GUSTO	28 (0,5 %)	0,5 %	3,99 (1,74, 9,14)	7 (0,1 %)	0,1 %	0,001
Тяжелое или умеренное кровотоечение 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 кровотоечений 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 кровотоечений по определению GUSTO (см. таблицу 2). Ввиду небольшого числа тяжелых кровотоечений по определению GUSTO нельзя сделать каких-либо выводов относительно риска кровотоечения в различных подгруппах. Прекращение терапии вследствие кровотоечения было более частым при применении тикагрелора 90 мг с АСК, чем при монотерапии АСК (2,9% и 0,6% соответственно).

Внутричерепное кровоизлияние и летальное кровотоечение: 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 кровотоечения произошли у 11 пациентов (10 летальных внутричерепных кровоизлияний, 1 летальное желудочно-кишечное кровотоечение) в группе тикагрелора 90 мг с АСК и у 2 пациентов (2 летальных внутричерепных кровоизлияния) в группе монотерапии АСК.

Одышка

В исследовании PLATO нежелательные реакции в виде одышки (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) развивались у 13,8% пациентов, получавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, и у 7,8% пациентов, принимавших клопидогрел 75 мг один раз в сутки. По оценке исследователей, у 2,2% пациентов из группы тикагрелора одышка была связана с терапией. 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 серьезной нежелательной реакции 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 слабой или умеренной степени выраженности (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 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 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.

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 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э.
Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24.

Механизм действия

Препарат Тикагрелор Фармасинтез содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y₁₂-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в иницировании 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 (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 аденозина, тем самым увеличивая его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) 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 острым коронарным синдромом (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 около 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2–4 часа после приема препарата и поддерживается в течение 2–8 часов. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 часа после приема препарата.

Конец действия

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

Данные о переходе с одного препарата на другой

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.

Клиническая эффективность

Исследование PLATO (острый коронарный синдром)

В исследование 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 чрескожного коронарного вмешательства (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, 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 снижает 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 негеморрагического 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%, 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 (COP 8%, CAP 1,4%, OR 0,92; $p=0,0257$).

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 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 COP на 16% и снижению CAP на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению COP на 15% и CAP 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 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 ABCD² ≥ 6 или ипсилатеральный атеросклеротический стеноз $\geq 50\%$ 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

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 медианой t_{max} приблизительно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро с медианой t_{max} приблизительно 2,5 часа. После приема внутрь натошак однократной дозы тикагрелора 90 мг здоровыми добровольцами C_{max} составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг*ч/мл. Соотношение метаболита и исходного

препарата составляет 0,28 для $C_{\max}$ и 0,42 для AUC. Фармакокинетика тикагрелора и AR-C124910XX у пациентов с ИМ в анамнезе в целом была схожей с таковой, наблюдавшейся в популяции пациентов с ОКС. По результатам популяционного фармакокинетического анализа исследования PEGASUS, медиана $C_{\max}$ тикагрелора составляла 391 нг/мл, а AUC – 3801 нг*ч/мл в равновесном состоянии при применении препарата в дозе 60 мг. Для тикагрелора в дозе 90 мг $C_{\max}$ составляла 627 нг/мл, а AUC – 6255 нг*ч/мл в равновесном состоянии.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% $C_{\max}$ активного метаболита, но не влияет на $C_{\max}$ тикагрелора или AUC активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи. Тикагрелор, а также активный метаболит, являются субстратами гликопротеина P (P-gp).

Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, обладает сопоставимой биодоступностью по AUC и $C_{\max}$ с тикагрелором и активным метаболитом при приеме препарата внутрь в виде целых таблеток. При приеме тикагрелора в виде суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток, но затем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически идентичен.

Распределение

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

Биотрансформация

CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 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 P2Y₁₂ рецептором АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30–40% от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – посредством печеночного метаболизма. При введении меченного радиоизотопом тикагрелора в среднем выделяется приблизительно 84% радиоактивности (57,8% с калом, 26,5% с мочой). Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой для обоих составляет менее 1% дозы. Вероятнее всего, в основном активный метаболит выводится с желчью. Среднее значение периода полувыведения ($t_{1/2}$) составляло приблизительно 7 часов для тикагрелора и 8,5 часа для активного метаболита.

Линейность (нелинейность)

Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) приблизительно 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 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

Значения $C_{\max}$ и AUC тикагрелора были, соответственно, на 12% и 23% выше у пациентов с легким нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами, однако, влияние тикагрелора на ИАТ было сопоставимым в обеих группах. Коррекция дозы у пациентов с легким нарушением функции печени не требуется. Применение тикагрелора у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени не изучалось, а информация по фармакокинетики у пациентов с умеренным нарушением функции печени отсутствует. У пациентов с умеренным или выраженным повышением одного или нескольких лабораторных показателей функции печени на исходном уровне концентрации тикагрелора в плазме крови в среднем были схожими или несколько выше по сравнению с пациентами без отклонений показателей на исходном уровне. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4).

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (в возрасте ≥ 75 лет) с ОКС при популяционном фармакокинетическом анализе была отмечена более высокая экспозиция тикагрелора ($C_{\max}$ и AUC приблизительно на 25% выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел 4.2).

Пол

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

Этническая принадлежность

Средняя биодоступность препарата у пациентов монголоидной расы на 39% выше, чем у пациентов европеоидной расы. 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 приблизительно на 40% (20% после коррекции на массу тела) выше, чем у пациентов европеоидной расы. Экспозиция у латиноамериканцев была схожей с таковой у пациентов европеоидной расы.

Дети

Оценку тикагрелора у пациентов детского возраста не проводили (см. разделы 4.2 и 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол гранулированный

Кальция гидрофосфат безводный

Гипролоза низкозамещенная (LH-21)

Натрия крахмал гликолят

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка (белая)

Краситель железа оксид желтый (E172)

или

Сборная пленочная оболочка

Гипромеллоза E5/D5

Полиэтиленгликоль (макрогол 6000)

Титана диоксид (E171)

Полисорбат 80 (Твин 80)

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка/банка в пачке) для того, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28 или 30 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Свободное пространство заполняют ватой медицинской гигроскопичной. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

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 «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Adalan»

0022, г. Ереван, 2-ой микрорайон Аван-Ариндж, дом 2/9

Моб. тел. (24 часа): +374-91-402717

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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