ЛП-№(004848)-(РГ-RU) от 13.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Когавант, 90 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тикагрелор.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На одной стороне нанесена гравировка «D5».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Когавант в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) показан:

- для профилактики атеротромботических событий у взрослых 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), включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ);
- для профилактики инсульта у взрослых 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 Когавант, должны ежедневно принимать АСК (75–150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Пациентам с ОКС, острым ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой рекомендуется прием стартовой нагрузочной дозы АСК (300–325 мг).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

ОКС

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

Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака

Терапию препаратом Когавант 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 препарата

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

Преждевременная отмена терапии

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

При переводе пациентов, перенесших ОКС, на препарат Когавант первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Поскольку исследования тикагрелора у пациентов с нарушением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

функции печени тяжелой степени не проводились, применение препарата у этих пациентов противопоказано (см. разделы 4.3, 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность тикагрелора у детей младше 18 лет не установлены (см. раздел 5.1). Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат Когавант 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.
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром).
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития кровотечения

При назначении препарата Когавант пациентам с повышенным риском развития кровотечений следует оценить соотношение пользы от профилактики атеротромботических событий и риска развития кровотечений.

При наличии клинических показаний препарат Когавант необходимо применять с осторожностью в следующих группах пациентов:

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

свертываемости крови, активным или недавно перенесенным желудочно-кишечным кровотечением) или пациенты с повышенным риском травмы. Применение препарата Когавант противопоказано у пациентов с активным патологическим кровотечением, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3).

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

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 сочетанном применении тикагрелора и десмопрессина стандартизированное время кровотечения не уменьшалось, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать кровотечение (см. раздел 4.5).

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

Хирургические вмешательства

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

В исследовании PLATO у пациентов, перенесших АКШ, при применении тикагрелора было больше кровотечений, чем при приеме клопидогрела, 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 сопоставимой с клопидогрелом (см. раздел 4.8). Если пациенту проводят плановую операцию и антитромботический эффект не желателен, то терапию препаратом Когавант следует прекратить за 5 дней до операции (см. раздел 5.1).

Пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом

Пациенты с ОКС, ранее перенесшие ишемический инсульт, могут принимать тикагрелор до 12 месяцев (исследование PLATO).

В исследование PEGASUS не были включены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе и с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Поэтому, учитывая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

отсутствие данных, следует с осторожностью проводить терапию длительностью более 1 года.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Брадиаритмия

При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру отмечалось повышение частоты желудочковых пауз, в основном бессимптомных, на фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом. В исследованиях III фазы по оценке безопасности и эффективности тикагрелора случаи брадиаритмии регистрировались с сопоставимой частотой для тикагрелора и препаратов сравнения (плацебо, клопидогрела и АСК).

Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; обморок, связанный с брадикардией) были исключены из исследований тикагрелора по изучению исходов. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у таких пациентов, рекомендуется с осторожностью назначать им тикагрелор (см. раздел 5.1).

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Когавант с препаратами, способными вызвать брадикардию. Однако в исследовании PLATO клинически значимых нежелательных реакций при одновременном применении с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию, не отмечалось (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 подысследования PLATO с проведением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе тикагрелора у большего количества пациентов в острой фазе ОКС наблюдались желудочковые паузы ≥ 3 секунд, чем в группе клопидогрела. 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 и не по сравнению с клопидогрелом. Паузы у этих пациентов не сопровождались нежелательными клиническими последствиями (включая обмороки и установку электрокардиостимулятора).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

При пострегистрационном применении тикагрелора отмечались случаи брадиаритмии и атриовентрикулярной блокады (см. раздел 4.8), преимущественно у пациентов с ОКС, при котором ишемия миокарда и сопутствующий прием препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений или влияющих на проводимость, потенциально могли оказывать влияние. До коррекции терапии следует оценить клиническое состояние пациента и сопутствующую терапию в качестве потенциальных причин.

Одышка

У пациентов, принимавших тикагрелор, отмечалась одышка. Одышка при применении тикагрелора обычно бывает слабой или умеренной интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. У пациентов с бронхиальной астмой / хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) может быть повышен абсолютный риск одышки на фоне приема тикагрелора (см. раздел 4.8). У пациентов с бронхиальной астмой и (или) ХОБЛ в анамнезе тикагрелор следует применять с осторожностью. Механизм одышки на фоне приема тикагрелора не установлен. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или усилилась одышка во время применения препарата Когавант, то необходимо провести полноценное обследование, и в случае непереносимости прием препарата следует прекратить.

Центральное апноэ сна

При пострегистрационном применении тикагрелора сообщалось о случаях центрального апноэ сна, включая дыхание Чейна – Стокса. При подозрении на центральное апноэ сна следует оценить необходимость дальнейшего клинического обследования.

Повышение концентрации креатинина

На фоне терапии препаратом Когавант может увеличиться концентрация креатинина (см. раздел 4.8). Механизм этого эффекта не установлен. У пациентов с ОКС оценку функции почек необходимо проводить через один месяц после начала терапии тикагрелором, а в дальнейшем в соответствии со стандартной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени и пациентов, получающих терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Повышение концентрации мочевой кислоты

На фоне терапии препаратом Когавант может повыситься концентрация мочевой кислоты (см. раздел 4.8). Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве меры предосторожности следует избегать применения тикагрелора у пациентов с мочекислой нефропатией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

ТТП на фоне применения тикагрелора отмечалась очень редко. ТТП является серьезным состоянием и требует незамедлительного лечения.

Влияние на результаты анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

У пациентов, принимавших тикагрелор, были получены ложноотрицательные результаты анализа тромбоцитарной функции в рамках диагностики 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.

До решения о возможной отмене тикагрелора следует оценить пользу и риск продолжения терапии, учитывая и протромботическое состояние вследствие ГИТ, и повышенный риск кровотечения на фоне сочетанного применения антикоагулянта и тикагрелора.

Другие

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

Сочетанное применение препарата Когавант с мощными ингибиторами изофермента 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).

Сочетанное применение препарата Когавант с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином и фенобарбиталом) не рекомендуется, так как при их одновременном приеме может снизиться экспозиция и эффективность тикагрелора (см. раздел 4.5).

Сочетанное применение препарата Когавант и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприда и алкалоидов спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих препаратов. Сочетанное применение препарата Когавант с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг не рекомендуется (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

При одновременно применении дигоксина и препарата Когавант рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений и, при наличии клинических показаний, ЭКГ и концентрации дигоксина в крови).

Данные о сочетанном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином), которые могут повысить экспозицию тикагрелора, отсутствуют. Если нельзя избежать их одновременного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.5).

Досрочное прекращение терапии

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

Вспомогательные вещества

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть фактически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Влияние других лекарственных препаратов на тикагрелор

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

Ингибиторы изофермента CYP3A4

- Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении кетоконазола с тикагрелором C_{max} и AUC тикагрелора увеличиваются в 2,4 и 7,3 раза соответственно. C_{max} и AUC активного метаболита снижаются на 89% и 56% соответственно. Другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) будут оказывать такое же действие, поэтому сочетанное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с тикагрелором противопоказано (см. раздел 4.3).
- Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема с тикагрелором Cmax тикагрелора увеличивается на 69%, AUC в 2,7 раза, а Cmax активного метаболита снижается на 38%, AUC не изменяется. Тикагрелор не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

влияет на концентрацию дилтиазема в плазме крови. Другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) будут оказывать схожее действие, и их также можно назначать одновременно с тикагрелором.

Циклоспорин (ингибитор P-gp и изофермента CYP3A)

При сочетанном применении циклоспорина (600 мг) с тикагрелором C_{max} и AUC тикагрелора увеличиваются в 2,3 и 2,8 раза соответственно. При этом отмечается увеличение AUC активного метаболита на 32% и снижение его C_{max} на 15% в присутствии циклоспорина. Тикагрелор не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении рифампицина с тикагрелором C_{max} и AUC тикагрелора снижаются на 73% и 86% соответственно. C_{max} активного метаболита не изменяется, а AUC снижается на 46%. Ожидается, что другие индукторы изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) также будут снижать экспозицию тикагрелора. Одновременное применение тикагрелора с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может снизить экспозицию и эффективность тикагрелора.

Другие

По результатам исследований фармакологических взаимодействий одновременное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и АСК или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. При наличии клинических показаний к назначению лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз, они должны применяться с осторожностью в комбинации с тикагрелором.

Данные о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами P-gp и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином), которые могут повысить экспозицию тикагрелора, отсутствуют. Если нельзя избежать их одновременного применения, оно должно осуществляться с осторожностью (см. раздел 4.4).

Отмечалось замедление и снижение экспозиции пероральных ингибиторов P2Y12, включая тикагрелор и его активный метаболит, у пациентов, получавших терапию морфином (снижение экспозиции тикагрелора приблизительно на 35%). Это взаимодействие может быть связано с замедлением моторики желудочно-кишечного тракта и поэтому применимо к другим опиоидам. Клиническая значимость неизвестна, но данные указывают на возможность снижения эффективности тикагрелора у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

пациентов, одновременно получающих тикагрелор и морфин. У пациентов с ОКС, у которых применение морфина нельзя отсрочить, а быстрое ингибирование P2Y12 считается критически важным, можно рассмотреть возможность применения парентерального ингибитора P2Y12.

Влияние тикагрелора на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP3A4

- Симвастатин: при сочетанном применении тикагрелора и симвастатина C_{max} и AUC симвастатина повышаются на 81% и 56% соответственно, а C_{max} и AUC симвастатиновой кислоты увеличиваются на 64% и 52% соответственно; в отдельных случаях эти показатели повышаются в 2-3 раза. Одновременное применение симвастатина в дозе выше 40 мг в сутки с тикагрелором может привести к развитию нежелательных реакций симвастатина, поэтому необходимо оценить соотношение потенциального риска и пользы. Симвастатин не влияет на концентрацию тикагрелора в плазме крови. Схожее влияние тикагрелор может оказывать на ловастатин. Одновременное применение тикагрелора с симвастатином или ловастатином в дозе выше 40 мг не рекомендуется.
- Аторвастатин: при сочетанном применении аторвастатина и тикагрелора C_{max} и AUC аторвастатиновой кислоты повышаются на 23% и 36% соответственно. Подобное увеличение значений AUC и C_{max} наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Такое повышение считается клинически не значимым.
- Нельзя исключить подобного влияния на другие статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4. 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 изофермента CYP3A4. Одновременное применение тикагрелора и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, так как тикагрелор может увеличить экспозицию этих лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2C9

При сочетанном применении тикагрелора и толбутамида концентрации ни одного из этих препаратов в плазме крови не изменяются, что свидетельствует о том, что тикагрелор не является ингибитором изофермента CYP2C9 и вряд ли повлияет на CYP2C9-опосредованный метаболизм препаратов, таких как варфарин и толбутамид.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении тикагрелора с левоноргестрелом и этинилэстрадиолом экспозиция этинилэстрадиола увеличивается примерно на 20%, а фармакокинетика левоноргестрела не изменяется. Клинически значимого влияния на эффективность контрацепции при одновременном применении левоноргестрела и этинилэстрадиола с тикагрелором не ожидается.

Субстраты P-gp (включая дигоксин, циклоспорин)

При одновременном применении тикагрелора с дигоксином C_{max} и AUC дигоксина повышаются на 75% и 28% соответственно. При одновременном применении с тикагрелором среднее значение минимальной концентрации дигоксина увеличивается примерно на 30%, в отдельных случаях в два раза. C_{max} и AUC тикагрелора и его активного метаболита при применении дигоксина не изменяются. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и (или) лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, а при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови) при одновременном применении тикагрелора и P-gp-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин и циклоспорин.

Тикагрелор не влияет на концентрацию циклоспорина в крови. Влияние тикагрелора на другие субстраты P-gp не изучалось.

Лекарственные препараты, способные вызвать брадикардию

При одновременном применении тикагрелора с лекарственными препаратами, которые могут вызвать брадикардию, следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4). Однако в исследовании PLATO не наблюдалось клинически значимых нежелательных реакций при одновременном применении тикагрелора с одним или более препаратами, которые могут вызвать брадикардию (например, 96% пациентов одновременно принимали бета-адреноблокаторы, 33% – блокаторы кальциевых каналов, включая дилтиазем и верапамил, и 4% – дигоксин).

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях тикагрелор часто назначался в сочетании с АСК, ингибиторами протонной помпы, статинами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II в рамках длительного приема для лечения сопутствующих заболеваний, а также с гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов для внутривенного введения в рамках краткосрочной терапии. По

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

результатам этих исследований клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено.

Одновременное применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не оказывало влияния на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания (АВС) и количественный анализ 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 одновременном приеме с тикагрелором.

При ежедневном употреблении больших объемов грейпфрутового сока (по 200 мл 3 раза в день) отмечалось увеличение экспозиции тикагрелора в 2 раза. Считается, что такое увеличение экспозиции тикагрелора не имеет клинического значения для большинства пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

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 животного и его массы тела, замедление роста. Применение препарата Когавант во время беременности противопоказано.

Лактация

Фармакодинамические и токсикологические данные, полученные в исследованиях на животных, показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Риск для новорожденного/младенца исключить нельзя. Применение препарата Когавант в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

Исследования влияния тикагрелора на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Считается, что тикагрелор не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Во время терапии тикагрелором у пациентов отмечалось головокружение и спутанность сознания. В случае развития таких симптомов пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами 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 в период пострегистрационного применения 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 частота отмены терапии из-за нежелательных явлений при приеме тикагрелора была выше, чем при монотерапии 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).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях или в период пострегистрационного применения тикагрелора, перечислены по системно-органным классам и частоте развития. Частота нежелательных реакций приведена в соответствии со следующими категориями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1000), очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

(< 1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			Кровотечение из опухоли[a]	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечение, связанное с заболеваниями крови[b]			Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура[c]
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек[c]	
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия[d]	Подагра/подагрический артрит		
Психические нарушения			Спутанность сознания	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение, обморок, головная боль	Внутричерепное кровоизлияние[m]	Центральное апноэ сна, включая дыхание Чейна – Стокса[c]
Нарушения со стороны органа зрения			Кровоизлияние в глаз[e]	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Кровоизлияние в ухо	
Нарушения со стороны сердца				Брадиаритмия[c], Атриовентрикулярная блокада[c]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Кровотечение из органов дыхательной системы[f]		
Желудочно-кишечные нарушения		Желудочно-кишечное кровотечение[g], диарея, тошнота, диспепсия, запор	Ретроперитонеальное кровотечение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Подкожная или кожная геморрагия[h], кожный зуд, кожная сыпь[c]		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Кровоизлияние в мышцы[i]	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Кровотечение из мочевыводящих путей[j]		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Кровотечение из половых путей[k]	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации креатинина в крови[d]		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Кровотечение после манипуляций, травматическое кровотечение[l]		

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

[b] Например, склонность к образованию кровоподтеков, спонтанным гематомам, геморрагическому диатезу.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

[c] Выявлены в период пострегистрационного применения.

[d] 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 более чем на 50% от исходного значения), а не частота сообщений о нежелательных явлениях.

[e] Например, кровоизлияние в конъюнктиву, в сетчатку, внутриглазное кровоизлияние.

[f] Например, носовое кровотечение, кровохарканье.

[g] Например, кровоточивость десен, кровотечение из прямой кишки, из язвы желудка.

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

[i] Например, гемартроз, кровоизлияние в мышцу.

[j] Например, гематурия, геморрагический цистит.

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

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечение

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

- *Большое летальное / угрожающее жизни кровотечение по определению PLATO:* летальное кровотечение, или любое внутричерепное кровоизлияние, или кровотечение в полость перикарда с тампонадой сердца; или кровотечение с гиповолемическим шоком или тяжелой артериальной гипотензией, требующими 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:* кровотечение, вызывающее существенную недееспособность пациента, или клинически явное кровотечение, сопровождающееся снижением концентрации гемоглобина на 30–50 г/л или трансфузией 2–3 единиц эритроцитов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

- *Малое кровотечение по определению PLATO:* требует медицинского вмешательства для остановки или лечения кровотечения.
- *Большое кровотечение по определению TIMI:* летальное кровотечение, или любое внутричерепное кровоизлияние, или клинически явные признаки кровотечения, сопровождающегося снижением гемоглобина на 50 г/л или более или, если данные о концентрации гемоглобина отсутствуют, то снижением гематокрита на 15% или более.
- *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 требует неотложного обследования.
- *Летальное кровотечение:* кровотечение, которое привело к смерти пациента в течение 7 суток.
- *Тяжелое кровотечение по определению GUSTO*: любое кровотечение из перечисленных: летальное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние (исключая бессимптомные геморрагические трансформации ишемических инфарктов головного мозга и микрокровоизлияния < 10 мм, наблюдаемые только на магнитно-резонансной томографии с градиентным эхо), кровотечение, вызвавшее нарушение гемодинамики и требующее вмешательства (например, систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., требующее 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 Каплану – Мейеру (%) к 12 месяцу)

Тикагрелор и клопидогрел не различались по общей частоте больших кровотечений по критериям PLATO (11,6% и 11,2% соответственно) и летальных / угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8% в обеих группах). Однако совокупная частота больших и малых кровотечений по критериям PLATO в группе тикагрелора была выше (16,1%), чем в группе клопидогрела (14,6%, p = 0,0084). Зарегистрировано несколько

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

случаев летальных кровотечений: 20 (0,2%) пациентов в группе тикагрелора и 23 (0,3%) пациента 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 больших кровотечений, не связанных с вмешательством, 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), перенесших АКШ, развивались большие летальные / угрожающие жизни кровотечения без значимых различий между терапевтическими группами. Летальное кровотечение, связанное с АКШ, произошло у 6 пациентов в каждой терапевтической группе (см. раздел 4.4).

Кровотечение, не связанное с АКШ, и кровотечение, не связанное с вмешательством: 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 кровотечений, связанных с вмешательством, в группе тикагрелора отмечалось больше кровотечений (3,1%), чем в группе клопидогрела (2,3%; p = 0,0058). Отмена терапии вследствие кровотечений, не связанных с вмешательством, чаще происходила в группе тикагрелора (2,9%), чем в группе клопидогрела (1,2%, p < 0,001).

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

Данные о случаях кровотечений в исследовании PEGASUS (оценка по Каплану – Мейеру (%) к 36 месяцу)

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 большие кровотечения по определению TIMI при применении тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки развивались чаще (2,3%), чем при монотерапии АСК (1,1%). Повышения риска летальных кровотечений не наблюдалось, и отмечалось только незначительное увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний (0,6%) по сравнению с монотерапией АСК (0,5%). Было зарегистрировано несколько случаев летальных кровотечений: 11 (0,3%) в группе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

тикагрелора 60 мг и 12 (0,3%) в группе монотерапии АСК. Повышенный риск больших кровотечений по определению TIMI при применении тикагрелора 60 мг был обусловлен, главным образом, более высокой частотой больших иных кровотечений по определению TIMI за счет явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

На фоне применения тикагрелора в дозе 60 мг отмечалось 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 чаще требовалось при применении тикагрелора в дозе 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.

Особенности больших кровотечений по определению TIMI, больших или малых кровотечений по определению TIMI и больших кровотечений по определению PLATO при применении тикагрелора в дозе 60 мг в нескольких заранее выделенных подгруппах (например, по возрасту, полу, массе тела, расовой принадлежности, географическому региону, сопутствующим заболеваниям, сопутствующей терапии и анамнезу) были сопоставимы.

Внутричерепное кровоизлияние: Спонтанные внутричерепные кровоизлияния регистрировались с сопоставимой частотой при применении тикагрелора в дозе 60 мг и монотерапии АСК (по 13 случаев, 0,2% в каждой терапевтической группе). Частота внутричерепных кровоизлияний вследствие травмы и вмешательства при применении тикагрелора в дозе 60 мг (15 случаев, 0,2%) была немного выше, чем при монотерапии АСК (10 случаев, 0,1%). Было зарегистрировано 6 летальных внутричерепных кровоизлияний при приеме тикагрелора в дозе 60 мг и 5 – при монотерапии АСК. Частота внутричерепных кровоизлияний в обеих терапевтических группах была низкой, учитывая значимую сопутствующие заболевания и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений в исследуемой популяции.

Данные о случаях кровотечений в исследовании THALES

Общие данные о кровотечениях в исследовании THALES представлены в таблице 2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Таблица 2. Анализ геморрагических событий: частота кровотечений в группах терапии через 30 дней, оценка по Каплану – Мейеру (исследование THALES)[a]

	Тикагрелор 90 мг два раза в сутки + АСК N = 5523			**Монотерапия АСК N = 5493**		
Конечные точки безопасности	**Пациенты с событиями**	**КМ%**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**Пациенты с событиями**	**КМ%**	***p*-значение**
Критерии 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 в себя 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 при применении тикагрелора 90 мг с АСК происходило чаще, чем при монотерапии АСК (2,9% т 0,6% соответственно).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

группе тикагрелора 90 мг с АСК и у 2 пациентов (2 летальных внутричерепных кровоизлияния) в группе монотерапии АСК.

Одышка

В исследовании PLATO одышка (одышка, одышка в покое, одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и ночная одышка) как нежелательное явление была зарегистрирована 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 представляла собой однократный эпизод. Одышка расценивалась как серьезное нежелательное явление у 0,7% пациентов, получавших тикагрелор, и у 0,4% пациентов, принимавших клопидогрел. Одышка чаще отмечалась у пациентов более пожилого возраста и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ХОБЛ или бронхиальной астмой, а также у пациентов с одышкой до начала терапии тикагрелором. По данным исследования PLATO, более высокая частота одышки на фоне применения тикагрелора не 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 в дозе 60 мг два раза в сутки, и у 5,5% пациентов на фоне монотерапии АСК. Как и в исследовании PLATO, большинство случаев одышки были слабой или 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 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% пациентов, получавших тикагрелор, и у 13% пациентов, принимавших клопидогрел. В исследовании PEGASUS эти цифры составили 9,1%, 8,8% и 5,5% в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно. Средняя концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови повысилась примерно на 15% при применении тикагрелора и примерно на 7,5% при применении клопидогрела, а после прекращения терапии снизилась примерно на 7% в группе тикагрелора и не изменилась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

в группе клопидогрела. В исследовании PEGASUS отмечалось 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 и 0,1% при применении клопидогрела. В исследовании PEGASUS частота развития подагры / подагрического артрита составила 1,6%, 1,5% и 1,1% в группах тикагрелора 90 мг, 60 мг и плацебо соответственно.

Также при применении тикагрелора отмечались:

- 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 грудной клетке, нарушения ритма сердца (в том числе, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия), нарушение проводимости сердца, периферические отеки, кашель, бронхиальная 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

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

Телефон: +7 800 550-99-03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

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

Отдел мониторинга безопасности лекарств

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

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: info@ampra.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: https://www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «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: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: 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: +996 312 21-92-88

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Интернет-сайт: http://www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Тикагрелор хорошо переносится в однократной дозе препарата до 900 мг. В единственном исследовании с увеличением дозы неблагоприятное действие на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

желудочно-кишечный тракт было дозолимитирующим. Другими клинически значимыми нежелательными реакциями, которые могут наблюдаться при передозировке, являются одышка и желудочковые паузы (см. раздел 4.8). В случае передозировки следует осуществлять наблюдение с возможным мониторированием ЭКГ для выявления этих потенциальных нежелательных реакций.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC24

Механизм действия

Препарат Когавант содержит тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецепторов прямого действия для приема внутрь и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную $P2Y_{12}$-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с $P2Y_{12}$ рецепторами тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную передачу 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 участках гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Тикагрелор ингибирует ENT-1 и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

продлевает период полувыведения аденозина, тем самым увеличивая его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не оказывает клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и развитие одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора.

Установлено, что у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС тикагрелор усиливает следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую по увеличению коронарного кровотока у здоровых добровольцев, головной боли), ингибирование функции тромбоцитов (*in vitro* в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенной локальной концентрации аденозина с клиническими исходами (показателями заболеваемости и смертности) не доказана.

Фармакодинамические эффекты

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения АСК тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 часа после приема нагрузочной дозы тикагрелора 180 мг среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2–4 часа после приема препарата и сохраняется в течение 2–8 часов. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 часа после приема препарата.

Конец действия

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

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с терапии клопидогрелом 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 предыдущие 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которым проводилась консервативная терапия, 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, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда.

Эффект тикагрелора проявлялся рано (снижение абсолютного риска [CAP] на 0,6% и снижение относительного риска [COP] на 12% через 30 дней), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что привело к CAP на 1,9% и COP на 16% за год.

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 установлена в различных подгруппах пациентов, выделенных, в том числе, по массе тела; полу; наличию сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки и негеморрагического инсульта в анамнезе; реваскуляризации; сопутствующей терапии, включая гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, ингибиторы протонной помпы (см. раздел 4.5); окончательному диагнозу (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST или нестабильная стенокардия); и по методу лечения, выбранному при рандомизации (инвазивному или консервативному).

Тикагрелор продемонстрировал статистически значимое COP по совокупному критерию: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт − у пациентов с ОКС, которым запланировано инвазивное вмешательство (COP на 16%, CAP на 1,7%, p = 0,0025). В поисковом анализе тикагрелор также продемонстрировал COP по первичной конечной точке у пациентов с ОКС, которым назначалась консервативная терапия (COP на 15%, CAP на 2,3%, номинальное p = 0,0444). У пациентов после стентирования при применении тикагрелора отмечалось снижение частоты подтвержденного тромбоза стентов (COP на 32%, CAP на 0,6%, номинальное p = 0,0123). Тикагрелор вызывал статистически значимое COP на 16% (CAP на 2,1%) по совокупному критерию: общая смертность, инфаркт миокарда и инсульт.

COP общей смертности на фоне приема тикагрелора составило 22% при номинальном уровне значимости p = 0,0003 и CAP − 1,4%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Совокупный критерий эффективности и безопасности

Совокупный критерий эффективности и безопасности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и большое кровотечение по определению PLATO) подтверждает, что в течение 12 месяцев после ОКС положительный эффект тикагрелора не нейтрализуется случаями больших кровотечений (СОР на 8%, САР на 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 в дозе 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с инфарктом миокарда в анамнезе (в течение 1–3 лет до рандомизации) и как минимум с одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст 65 лет и старше, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй инфаркт миокарда в анамнезе, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная недостаточность нетерминальной стадии.

Тикагрелор в дозах 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, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), а эффект терапии сохранялся в течение всего периода исследования, что привело к СОР на 16% и САР на 1,27% при применении тикагрелора в дозе 60 мг, СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора в дозе 90 мг.

Исследование THALES (острый ишемический инсульт тли транзиторная ишемическая атака)

Исследование THALES — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое управляемое событиями исследование III фазы в параллельных группах с участием 11 016 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.

В исследование включали пациентов в возрасте 40 лет и старше с некардиоэмболическим острым ишемическим инсультом (оценка по шкале NIHSS ≤ 5) или транзиторной ишемической атакой высокого риска (оценка по шкале ABCD ≥ 6 или ипсилатеральный атеросклеротический стеноз ≥ 50% внутренней сонной артерии или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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 транзиторной ишемической атаки. 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, включавшей в себя 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 на 19%, САР на 1,1%).

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

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

У пациентов с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом > 30% был проведен запланированный поисковый анализ, показавший, что при терапии тикагрелором 90 мг с АСК у этой группы пациентов отмечалось меньше событий первичной коечной точки (комбинированной конечной точки, включавшей в себя инсульт и смерть), чем при монотерапии АСК (92 (8,1%) и 132 (10,9%) соответственно).

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

Дети

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы основная цель в снижении частоты вазоокклюзивных кризов у детей в возрасте от 2 до 18 лет с серповидноклеточной анемией не была достигнута.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Тикагрелор быстро всасывается с медианой t_{max} примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

тикагрелора происходит быстро с медианой t_{max} примерно 2,5 часа. После приема тикагрелора в дозе 90 мг натощак C_{max} составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг·ч/мл.

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи приводит к повышению AUC тикагрелора на 21% и снижению C_{max} активного метаболита на 22%, но не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому тикагрелор можно принимать 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 целых таблеток (AUC и C_{max} тикагрелора и его активного метаболита в диапазоне 80–125%). В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде целых таблеток, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) кривые концентраций были практически одинаковыми.

Распределение

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

Биотрансформация

Основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование его активного метаболита, является CYP3A4, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и его активный метаболит являются слабыми ингибиторами P-gp.

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с $P2Y_{12}$ рецепторами АДФ тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30–40% от экспозиции тикагрелора.

Элиминация

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем примерно 57,8% радиоактивности выделяется с калом, 26,5% с мочой. Выведение тикагрелора и его активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. Активный метаболит выводится главным образом с желчью. Средний период полувыведения тикагрелора и его активного метаболита составляет 7 и 8,5 часов соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Линейность (нелинейность)

Тикагрелор характеризуется линейной фармакокинетикой, и экспозиция тикагрелора и его активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (в возрасте 75 лет и старше) отмечалась более высокая экспозиция тикагрелора (C_{max} и AUC примерно на 25% выше) и его активного метаболита, чем у пациентов более молодого возраста. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел 4.2).

Дети

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

Пол

У женщин отмечается более высокая экспозиция тикагрелора и его активного метаболита, чем у мужчин. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора у пациентов негроидной расы на 18% ниже, чем у пациентов 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 и латиноамериканцев была сопоставимой с таковой у пациентов европеоидной расы.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) экспозиция тикагрелора примерно на 20% ниже, а его активного метаболита примерно на 17% выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ, AUC и C_{max} тикагрелора 90 мг, принятого в день без диализа, были соответственно на 38% и 51% выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Аналогичное увеличение экспозиции наблюдалось при применении тикагрелора непосредственно перед проведением диализа, что указывает на то, что тикагрелор не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности влияние тикагрелора на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени C_{max} и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше, чем у здоровых добровольцев. Исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводились, и применение препарата в этой группе пациентов противопоказано (см. разделы 4.2 и 4.3). Фармакокинетические показатели тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести не изучены (см. разделы 4.2 и 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол;

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102);

повидон К25;

кроскармеллоза натрия;

магния стеарат.

Пленочная оболочка:

гипромеллоза 6 мПас;

титана диоксид (Е171);

макрогол 400;

краситель железа оксид желтый (Е172);

тальк.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в бесцветный календарный блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (с символами солнца и луны); по 4 блистера (56 таблеток), по 8 блистеров (112 таблеток) или по 12 блистеров (168 таблеток) с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Закяна, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-23 (претензии по качеству)

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2025 № 87
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004848)-(РГ-RU) от 13.03.2024

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Российская Федерация: 13.03.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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