

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БРИЛИНТА®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые плёочной оболочкой, 60 мг

лекарственная форма, дозировка

АстраЗенека АБ, Швеция

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства <i>Механизм действия</i> Препарат Брилинта® содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом P2Y ₁₂ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y ₁₂ -зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с P2Y ₁₂ рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в иницировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, было показано, что ингибирование функции	Фармакологические свойства <i>Механизм действия</i> Препарат Брилинта® содержит в своем составе тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является пероральным, селективным и обратимым антагонистом P2Y ₁₂ рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y ₁₂ -зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание аденозиндифосфата (АДФ), но его взаимодействие с P2Y ₁₂ рецептором тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. Так как тромбоциты участвуют в иницировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, было показано, что ингибирование функции

Старая редакция	Новая редакция
тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера 1 типа (ENT-1). Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Поскольку расщепление аденозина в сущности ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полувыведения аденозина и, тем самым, увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя: вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора. Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) тикагрелор	тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера 1 типа (ENT-1). Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и АДФ. Поскольку расщепление аденозина в сущности ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полувыведения аденозина и, тем самым, увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя: вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора. Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) тикагрелор

Старая редакция	Новая редакция
усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС), ингибирование функции тромбоцитов (<i>in vitro</i> в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (например, показатели заболеваемости и смертности) не доказана.	усиливал следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (оцениваемую как увеличение коронарного кровотока у здоровых добровольцев и у пациентов с ОКС), ингибирование функции тромбоцитов (<i>in vitro</i> в цельной крови человека) и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (например, показатели заболеваемости и смертности) не доказана.
Фармакодинамика	Фармакодинамика
<i>Начало действия</i>	<i>Начало действия</i>
У пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 часа после приема нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2-4 часа после приема препарата и поддерживается в течение 2-8 часов. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 часа после приема препарата.	У пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 часа после приема нагрузочной дозы 180 мг тикагрелора среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2-4 часа после приема препарата и поддерживается в течение 2-8 часов. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 часа после приема препарата.
<i>Конец действия</i>	<i>Конец действия</i>
При планировании аортокоронарного шунтирования (АКШ) риск кровотечений возрастает, если прием тикагрелора	При планировании аортокоронарного шунтирования (АКШ) риск кровотечений возрастает, если прием тикагрелора

Старая редакция	Новая редакция
прекращают менее, чем за 96 часов до процедуры. <i>Данные о переходе с одного препарата на другой</i> Переход с клопидогрела 75 мг один раз в сутки на препарат Брилинта® 90 мг два раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Клиническая эффективность и безопасность</i> Исследование PLATO (острый коронарный синдром) В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно, или посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг дважды в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта	прекращают менее, чем за 96 часов до процедуры. <i>Данные о переходе с одного препарата на другой</i> Переход с клопидогрела 75 мг один раз в сутки на препарат Брилинта® 90 мг два раза в сутки приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Клиническая эффективность и безопасность</i> Исследование PLATO (острый коронарный синдром) В исследовании PLATO участвовало 18624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно, или посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК тикагрелор 90 мг дважды в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть,

Старая редакция	Новая редакция
миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе) Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с 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 с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии. Препарат Брилинта® 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 сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение	инфаркт миокарда или инсульт, за счет влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Исследование PEGASUS (инфаркт миокарда в анамнезе) Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с 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 с как минимум, одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий инфаркт миокарда, подтвержденное многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерминальной стадии. Препарат Брилинта® 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

Старая редакция	Новая редакция
всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска (СОР) на 16% и снижению абсолютного риска (САР) на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг. При сопоставимой эффективности тикагрелора 90 мг и 60 мг лучшие переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки показал тикагрелор 60 мг. Препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта, со снижением каждого ее компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти на 17%, СОР инфаркта миокарда на 16% и СОР инсульта на 25%. Тикагрелор 60 мг в комбинации с АСК снижал число случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, хотя статистическая значимость не была достигнута. Эффективность препарата Брилинта® 60 мг два раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, и не зависит от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II,	терапии в течение всего периода исследования, что приводило к снижению относительного риска (СОР) на 16% и снижению абсолютного риска (САР) на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг. При сопоставимой эффективности тикагрелора 90 мг и 60 мг лучшие переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки показал тикагрелор 60 мг. Препарат Брилинта® 60 мг два раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, со снижением каждого ее компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти на 17%, СОР инфаркта миокарда на 16% и СОР инсульта на 25%. Тикагрелор 60 мг в комбинации с АСК снижал число случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, хотя статистическая значимость не была достигнута. Эффективность препарата Брилинта® 60 мг два раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, и не зависит от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ),

Старая редакция	Новая редакция
блокаторы «медленных» кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Исследование THEMIS (ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа) Исследование THEMIS с участием 19220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении препарата Брилинта® в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, определяемой как ЧКВ в анамнезе (58% популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29%), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с ангиографически подтвержденным стенозом просвета $\geq 50\%$ не менее 1 коронарной артерии (20%), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе не включали в исследование. В общей популяции исследования THEMIS препарат Брилинта® два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка:	антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Исследование THEMIS (ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа) Исследование THEMIS с участием 19220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении препарата Брилинта® в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, определяемой как ЧКВ в анамнезе (58% популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29%), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с ангиографически подтвержденным стенозом просвета $\geq 50\%$ не менее 1 коронарной артерии (20%), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе не включали в исследование. В общей популяции исследования THEMIS препарат Брилинта® два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических

Старая редакция	Новая редакция
сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с АСК: отношение рисков (ОР) 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,81, 0,99, $p=0,0378$), что соответствует СОР на 10% и САР на 0,73%. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, инфаркта миокарда и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти. У пациентов исследования THEMIS, перенесших ЧКВ ($n=11154$), терапия препаратом Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт): ОР 0,85 (95% ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение $p=0,0133$), что соответствует СОР на 15%, САР на 1,19% с более благоприятным соотношением польза-риск, чем в общей популяции исследования THEMIS. При терапии препаратом Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было зарегистрировано меньше событий для каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть: 174 (3,1%) против 183 (3,3%), ОР 0,96 (95% ДИ 0,78, 1,18); инфаркт миокарда: 171 (3,1%) против 216 (3,9%), ОР 0,80 (95% ДИ 0,65,	событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с АСК: отношение рисков (ОР) 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,81, 0,99, $p=0,0378$), что соответствует СОР на 10% и САР на 0,73%. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, инфаркта миокарда и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти. У пациентов исследования THEMIS, перенесших ЧКВ ($n=11154$), терапия препаратом Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт): ОР 0,85 (95% ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение $p=0,0133$), что соответствует СОР на 15%, САР на 1,19% с более благоприятным соотношением польза-риск, чем в общей популяции исследования THEMIS. При терапии препаратом Брилинта® в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было зарегистрировано меньше событий для каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть: 174 (3,1%) против 183 (3,3%), ОР 0,96 (95% ДИ 0,78, 1,18); инфаркт миокарда: 171 (3,1%)

Старая редакция	Новая редакция
0,97); инсульт: 96 (1,7%) против 131 (2,3%), ОР 0,74 (95% ДИ 0,57, 0,96)). Эффект терапии препаратом Брилинта® был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол, медицинский анамнез и географический регион.	против 216 (3,9%), ОР 0,80 (95% ДИ 0,65, 0,97); инсульт: 96 (1,7%) против 131 (2,3%), ОР 0,74 (95% ДИ 0,57, 0,96)). Эффект терапии препаратом Брилинта® был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол, медицинский анамнез и географический регион.
Фармакокинетика	<i>Дети</i>
Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.	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.
<i>Абсорбция</i>	
Тикагрелор быстро абсорбируется с медианой T_{max} примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро с медианой T_{max} примерно 2,5 часа. После приема натошак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг*ч/мл. Соотношение C_{max} и AUC метаболита к тикагрелору составляет 0,28 и 0,42, соответственно.	Фармакокинетика Тикагрелор демонстрирует линейную фармакокинетику, и экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.
<i>Абсорбция</i>	<i>Абсорбция</i>
Тикагрелор быстро абсорбируется с медианой T_{max} примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро с медианой T_{max} примерно 2,5 часа. После приема натошак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг*ч/мл. Соотношение C_{max} и AUC метаболита к тикагрелору составляет 0,28 и	Тикагрелор быстро абсорбируется с медианой T_{max} примерно 1,5 часа. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро с медианой T_{max} примерно 2,5 часа. После приема натошак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл и AUC – 3451 нг*ч/мл. Соотношение C_{max} и AUC метаболита к тикагрелору составляет 0,28 и

Старая редакция	Новая редакция
имеют минимальную клиническую значимость; поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи. Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток препарата Брилинта® (AUC и C_{max} тикагрелора и 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 таблеток препарата Брилинта®, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым. <i>Распределение</i> Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (> 99,0%). <i>Биотрансформация</i> CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами гликопротеина P (P-gp). Основным метаболитом тикагрелора	0,42, соответственно. Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% C_{max} активного метаболита, но не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи. Тикагрелор в виде суспензии измельченных таблеток в питьевой воде, принятой внутрь или введенной в желудок через назогастральный зонд, биоэквивалентен тикагрелору, принятому внутрь в виде таблеток препарата Брилинта® (AUC и C_{max} тикагрелора и активного метаболита в диапазоне 80-125%). В случае приема суспензии первоначальная экспозиция (через 0,5 часа и 1 час после приема) была выше, чем при приеме тикагрелора в виде таблеток препарата Брилинта®, но в дальнейшем (от 2 до 48 часов) профиль концентраций был практически одинаковым. <i>Распределение</i> Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5 л. Тикагрелор и активный метаболит активно связываются с белками плазмы крови (> 99,0%). <i>Биотрансформация</i> CYP3A4 является основным изоферментом,

Старая редакция	Новая редакция
является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с P2Y₁₂ рецептором АДФ тромбоцитов <i>in vitro</i>. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора.	отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами гликопротеина P (P-gp).
Выведение Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем выделяется примерно 84% радиоактивности (57,8% с фекалиями, 26,5% с мочой). Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний период полувыведения тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8,5 часов, соответственно.	Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с P2Y₁₂ рецептором АДФ тромбоцитов <i>in vitro</i>. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора.
<u>Особые популяции пациентов</u>	<u>Особые популяции пациентов</u>
Пожилые пациенты У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) с ОКС отмечена более высокая экспозиция тикагрелора (C_{max} и AUC примерно на 25% выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел «Способ применения и дозы»).	Пожилые пациенты У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) с ОКС отмечена более высокая экспозиция тикагрелора (C_{max} и AUC примерно на 25% выше) и активного метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Дети Не проводилась оценка тикагрелора у детей (см. раздел «Противопоказания»).	Дети Не проводилась оценка тикагрелора у детей (см. раздел «Противопоказания»).
Пол	Пол

Старая редакция	Новая редакция
У женщин отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Эти различия не считаются клинически значимыми.	метаболита по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми (см. раздел «Способ применения и дозы»).
<i>Нарушение функции почек</i>	<i>Дети</i>
Экспозиция тикагрелора примерно на 20% ниже, а его активного метаболита примерно на 17% выше у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и C_{max} препарата Брилинта® 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 препарата Брилинта® непосредственно перед диализом, показывая, что препарат Брилинта® не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей степени. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние препарата Брилинта® на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).	Тикагрелор не показан детям (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).
<i>Нарушение функции печени</i>	<i>Пол</i>
C_{max} и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с нарушением	У женщин отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Эти различия не считаются клинически значимыми.
	<i>Нарушение функции почек</i>
	Экспозиция тикагрелора примерно на 20% ниже, а его активного метаболита примерно на 17% выше у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, AUC и C_{max} препарата Брилинта® 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 препарата Брилинта® непосредственно перед диализом, показывая, что препарат Брилинта® не диализируется. Экспозиция активного метаболита увеличивалась в меньшей

Старая редакция	Новая редакция
функции печени легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, однако влияние препарата Брилинта® на ИАТ было сопоставимым в обеих группах. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, и отсутствует информация о параметрах фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).	степени. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью влияние препарата Брилинта® на ИАТ не зависело от диализа и было аналогично наблюдаемому у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).
<i>Этнические группы</i> Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора была на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы, а в исследованиях клинической фармакологии экспозиция ($C_{\max}$ и AUC) тикагрелора у японцев была примерно на 40% (20% после коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов-испанцев или латиноамериканцев была схожей с таковой у европеоидов.	<i>Нарушение функции печени</i> $C_{\max}$ и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, однако влияние препарата Брилинта® на ИАТ было сопоставимым в обеих группах. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, и отсутствует информация о параметрах фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
	<i>Этнические группы</i> Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у пациентов-европеоидов. Биодоступность тикагрелора была на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы, а в исследованиях клинической фармакологии экспозиция ($C_{\max}$ и AUC) тикагрелора у японцев была примерно на 40% (20% после

Старая редакция	Новая редакция
	коррекции на массу тела) выше, чем у европеоидов. Экспозиция у пациентов-испанцев или латиноамериканцев была схожей с таковой у европеоидов.
Противопоказания • Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому вспомогательному веществу препарата. • 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). • Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). • Беременность и период грудного вскармливания.	Противопоказания • Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому вспомогательному веществу препарата. • 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). • Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата у данной группы пациентов не установлены). • Беременность и период грудного вскармливания.
Применение в период беременности и грудного вскармливания <i>Женщины репродуктивного возраста</i> Женщинам репродуктивного возраста следует использовать соответствующие методы контрацепции, чтобы избежать беременности во время терапии препаратом Брилинта®. <i>Беременность</i> Данные о применении тикагрелора у	Применение в период беременности и грудного вскармливания <i>Женщины репродуктивного возраста</i> Женщинам репродуктивного возраста следует использовать соответствующие методы контрацепции, чтобы избежать беременности во время терапии препаратом Брилинта®. <i>Беременность</i> Данные о применении тикагрелора у

Старая редакция	Новая редакция
беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у самок, снижение жизнеспособности новорожденного животного и его массы тела, замедление роста. Препарат Брилинта® не рекомендован во время беременности. <i>Период грудного вскармливания</i> Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом Брилинта® необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери. <i>Фертильность</i> Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.	беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у самок, снижение жизнеспособности новорожденного животного и его массы тела, замедление роста. Препарат Брилинта® противопоказан во время беременности. <i>Период грудного вскармливания</i> Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с молоком. Не может быть исключен риск для новорожденного/младенца. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом Брилинта® необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери. <i>Фертильность</i> Тикагрелор не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных.
Способ применения и дозы Для приема внутрь. Препарат Брилинта® можно принимать вне зависимости от приема пищи. Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Брилинта® 60 мг следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с	Способ применения и дозы Для приема внутрь. Препарат Брилинта® можно принимать вне зависимости от приема пищи. Для пациентов с затруднением глотания таблетку препарата Брилинта® 60 мг следует измельчить до состояния мелкого порошка, размешать в половине стакана питьевой воды и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Дозирование</i>	<i>Дозирование</i>
Перед началом применения препарата Брилинта® (в комбинации с АСК) пациенты должны прекратить текущую антиагрегантную терапию.	Перед началом применения препарата Брилинта® (в комбинации с АСК) пациенты должны прекратить текущую антиагрегантную терапию.
Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать низкую поддерживающую дозу АСК (75-150 мг), если отсутствуют специфические противопоказания.	Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать низкую поддерживающую дозу АСК (75-150 мг), если отсутствуют специфические противопоказания.
<u>Инфаркт миокарда в анамнезе</u>	<u>Инфаркт миокарда в анамнезе</u>
Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется нагрузочная доза препарата Брилинта®, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки.	Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется нагрузочная доза препарата Брилинта®, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки.
Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел «Фармакодинамика»). Опыт применения препарата Брилинта® 60 мг свыше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует.	Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел «Фармакодинамика»). Опыт применения препарата Брилинта® 60 мг свыше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует.

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты могут начать терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки через один год после инфаркта миокарда, независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии. Пациенты, начавшие прием препарата Брилинта® 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки без перерывов.	Пациенты могут начать терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки через один год после инфаркта миокарда, независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии. Пациенты, начавшие прием препарата Брилинта® 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки без перерывов.
<u>Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство</u>	<u>Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство</u>
Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД2, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесшим ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел «Фармакодинамика»).	Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД2, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесшим ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата (см. раздел «Фармакодинамика»).
<i>Пропуск приема дозы</i>	<i>Пропуск приема дозы</i>
Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Брилинта®, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующая доза) в намеченное время.	Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Брилинта®, должен принять только одну таблетку 60 мг (следующая доза) в намеченное время.
<i>Преждевременная отмена терапии</i>	<i>Преждевременная отмена терапии</i>
Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Брилинта®, может повысить риск сердечно-	Преждевременная отмена любой антиагрегантной терапии, включая препарат Брилинта®, может повысить риск сердечно-

Старая редакция	Новая редакция
сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания. Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.	сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в результате основного заболевания. Необходимо избегать преждевременного прекращения приема препарата.
<i>Перевод на терапию</i>	<i>Перевод на терапию</i>
При переводе пациентов на препарат Брилинта® первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.	При переводе пациентов на препарат Брилинта® первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата.
<u>Особые группы пациентов</u>	<u>Особые группы пациентов</u>
<i>Пожилые пациенты</i>	<i>Пожилые пациенты</i>
Не требуется коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).	Не требуется коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).
<i>Пациенты с нарушением функции почек</i>	<i>Пациенты с нарушением функции почек</i>
Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»).	Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»).
<i>Пациенты с нарушением функции печени</i>	<i>Пациенты с нарушением функции печени</i>
Не проводились исследования препарата Брилинта® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, применение препарата у этих пациентов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Информация о терапии пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Не требуется коррекции дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания»).	Не проводились исследования препарата Брилинта® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, применение препарата у этих пациентов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Информация о терапии пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничена. Не требуется коррекции дозы препарата пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания»).
<i>Дети</i>	<i>Дети</i>

Старая редакция	Новая редакция
Безопасность и эффективность препарата Брилинта® у детей младше 18 лет по одобренному у взрослых показанию не установлены (см. раздел «Противопоказания»).	Безопасность и эффективность препарата Брилинта® у детей младше 18 лет не установлены (см. разделы «Фармакодинамика» и «Противопоказания»).
Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз 123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14 тел. +7 (495) 799 56 99 факс: +7 (495) 799 56 98 Брилинта – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека. © AstraZeneca 2015-2021	Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: ООО АстраЗенека Фармасьютикалз 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14 тел. +7 (495) 799 56 99 факс: +7 (495) 799 56 98 Брилинта – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека. © AstraZeneca 2015-2022

Руководитель группы по регистрации



Артеменко И.Н.

ФИО