

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de ticagrelor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés ronds, biconvexes, jaunes portant la mention « 90 » au-dessus d'un « T » sur une face, l'autre face étant lisse.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC).

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Brilique doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour.

Les patients sous Brilique doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique (AAS) tous les jours, sauf contre-indication spécifique. Après une dose initiale d'AAS, Brilique doit être utilisé avec une dose d'entretien d'AAS de 75-150 mg (voir rubrique 5.1).

Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué (voir rubrique 5.1). L'expérience thérapeutique au-delà de 12 mois est limitée.

Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt prématuré de tout traitement antiagrégant plaquettaire, y compris de Brilique, pourrait augmenter le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde lié à la pathologie sous-jacente du patient. Par conséquent, les interruptions prématurées de traitement doivent être évitées.

Les oublis d'une dose doivent aussi être évités. En cas d'oubli, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante.

Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à Brilique si besoin (voir rubrique 5.1). Le remplacement de prasugrel par Brilique n'a pas été étudié.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2). Aucune information n'est disponible concernant le traitement des patients en hémodialyse, le traitement par Brilique n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. Brilique n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients pédiatriques

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Brilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale. Brilique peut être administré au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.8)
- Saignement pathologique en cours
- Antécédent d'hémorragie intracrânienne (voir rubrique 4.8)
- Insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)
- L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de saignement

Durant l'étude pivot de phase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes]), 18 624 patients), les principaux critères d'exclusion incluaient une augmentation du risque de saignement, une thrombocytopénie cliniquement significative ou une anémie, un antécédent de saignement intracrânien, un saignement gastro-intestinal au cours des 6 derniers mois ou une chirurgie majeure au cours des 30 derniers jours. Les patients présentant un syndrome coronarien aigu, traités avec Brilique et AAS, ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur non consécutif à une chirurgie de pontage aorto-coronaire, ainsi que, de façon plus générale, des saignements requérant une attention médicale, c'est à dire saignements Majeurs + Mineurs suivant la classification PLATO, mais pas de saignements fatals ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, l'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes de prévention d'événements athéro-thrombotiques.

Si le traitement est cliniquement indiqué, Brilique doit être utilisé avec prudence dans les groupes de patients suivants :

- Patients à risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de l'hémostase et de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal actuel ou récent). L'utilisation de Brilique est contre-indiquée chez les patients ayant un saignement pathologique en cours, les patients ayant un antécédent

d'hémorragie intracrânienne et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.3).

- Patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24 heures autour de l'administration de Brilique.

Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité hémostatique des transfusions plaquettaires pendant le traitement par Brilique ; les taux circulants de Brilique sont susceptibles d'inhiber cet effet. L'administration concomitante de Brilique et de desmopressine ne diminuant pas le temps de saignement, il est peu probable que la desmopressine soit efficace dans la prise en charge thérapeutique des événements hémorragiques (voir rubrique 4.5).

Un traitement antifibrinolytique (acide aminocaproïque ou acide tranexamique) et/ou le facteur VIIa recombinant peuvent améliorer l'hémostase. Le traitement par Brilique peut être repris après l'identification de la cause des saignements et leur contrôle.

Chirurgie

Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent Brilique avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament.

Dans l'étude PLATO, chez les patients ayant eu un pontage aorto-coronaire (PAC), Brilique a entraîné une fréquence de saignements plus élevée que le clopidogrel quand il est arrêté 1 jour avant la chirurgie mais a entraîné une fréquence de saignements majeurs égale à celle du clopidogrel quand il est arrêté 2 jours ou plus avant la chirurgie (voir rubrique 4.8). Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, Brilique doit être arrêté sept jours avant la chirurgie (voir rubrique 5.1).

Patients présentant un risque d'événements bradycardiques

Des pauses ventriculaires essentiellement asymptomatiques ayant été observées dans une étude clinique antérieure, les patients avec un risque accru de bradycardie (par exemple, patients ayant un syndrome de dysfonctionnement sinusal sans stimulateur cardiaque, un bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus de l'étude principale PLATO évaluant l'efficacité et la tolérance de Brilique. Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation de Brilique chez ces patients (voir rubrique 5.1).

De plus, Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association à des médicaments connus pour induire des bradycardies. Cependant, aucune manifestation d'un effet indésirable cliniquement significatif n'a été observée dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus comme pouvant induire une bradycardie (par exemple 96 % de patients sous bêtabloquants, 33 % sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil, et 4 % sous digoxine) (voir rubrique 4.5)

Durant la sous étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentait des pauses ventriculaires ≥ 3 secondes avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu. L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires détectées dans Holter avec le ticagrelor était plus importante chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) que dans la population générale de l'étude durant la phase aiguë du SCA, mais pas à 1 mois avec le ticagrelor ou comparé au clopidogrel. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble (incluant syncope ou la pose de pacemaker) dans cette population de patients (voir rubrique 5.1).

Dyspnée

Une dyspnée a été rapportée chez 13,8 % des patients traités par Brilique et chez 7,8 % des patients traités par clopidogrel. Chez 2,2 % des patients, les investigateurs ont considéré que la dyspnée était reliée au traitement par Brilique. Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/une BPCO peuvent avoir une

augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous Brilique (voir rubrique 4.8). Ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et /ou de BPCO. Le mécanisme n'a pas été élucidé. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par Brilique doit être interrompu.

Elévations de la créatinine

Le taux de créatinine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique (voir rubrique 4.8). Le mécanisme n'a pas été élucidé. La fonction rénale doit être évaluée après un mois et ensuite selon les pratiques médicales de routine, avec une attention particulière pour les patients ≥ 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine.

Augmentation d'acide urique

Dans l'étude PLATO, les patients sous ticagrelor avaient un risque plus élevé d'hyperuricémie que ceux recevant du clopidogrel (voir rubrique 4.8). La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperuricémie ou de goutte. Par mesure de précaution, l'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie uricémique est déconseillée.

Autres

En se basant sur la relation observée dans PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative du ticagrelor comparé au clopidogrel, l'administration concomitante de Brilique et d'une forte dose d'entretien d'AAS (>300 mg) n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

L'administration concomitante de Brilique avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Elle peut conduire à une augmentation importante de l'exposition à Brilique (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Brilique avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) doit être évitée, car l'administration concomitante peut entraîner une diminution de l'exposition et de l'efficacité du ticagrelor (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride et des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée, puisque le ticagrelor peut augmenter l'exposition à ces médicaments (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de Brilique et de doses de simvastatine ou de lovastatine de plus de 40 mg n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Une étroite surveillance clinique et biologique est recommandée quand la digoxine est administrée de manière concomitante avec Brilique (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration concomitante de Brilique avec des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (par exemple vérapamil, quinidine, ciclosporine) qui pourraient augmenter l'exposition au ticagrelor. Si l'association ne peut pas être évitée, leur administration concomitante doit être faite avec prudence (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le ticagrelor est essentiellement un substrat du cytochrome CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4. Le ticagrelor est aussi un substrat et un inhibiteur faible de la P-gp et il peut augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp.

Effets d'autres médicaments sur Brilique

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

Inhibiteurs du CYP3A4

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 - L'administration concomitante de kétoconazole et de ticagrelor a multiplié par 2,4 la C_{max} du ticagrelor et par 7,3 son Aire sous la Courbe (ASC). La C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont été diminuées de respectivement 89 % et 56 %. Les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) auraient probablement des effets similaires, et leur administration concomitante avec Brilique est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 - L'administration concomitante de diltiazem avec le ticagrelor a augmenté de 69 % la C_{max} du ticagrelor et de 2,7 fois son ASC, et a diminué la C_{max} du métabolite actif de 38 %, alors que son ASC est restée inchangée. Le ticagrelor n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques du diltiazem. Les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple amprénavir, aprépitant, erythromycine et fluconazole) auraient probablement des effets similaires et peuvent donc également être co-administrés avec Brilique.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rifampicine avec le ticagrelor a diminué de 73 % la C_{max} du ticagrelor et de 86 % son ASC. La C_{max} du métabolite actif est restée inchangée et son ASC a diminué de 46 %. Les autres inducteurs du CYP3A4 (par exemple dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) pourraient également diminuer l'exposition à Brilique. Une administration concomitante de ticagrelor et de puissants inducteurs du CYP3A4 peut diminuer l'exposition et l'efficacité du ticagrelor (voir rubrique 4.4).

Autres

Les études d'interactions pharmacologiques ont montré que l'administration concomitante du ticagrelor avec l'héparine, l'énoxaparine et l'AAS ou la desmopressine n'a d'effet ni sur la pharmacocinétique du ticagrelor ou de son métabolite actif, ni sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP par comparaison avec le ticagrelor administré seul. Si cliniquement indiqué, les médicaments altérant l'hémostase doivent être administrés avec prudence en association avec Brilique (voir rubrique 4.4).

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration concomitante de Brilique avec des inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple vérapamil, quinidine, ciclosporine) qui pourraient augmenter l'exposition au ticagrelor. Si cliniquement indiquée, leur administration concomitante doit être réalisée avec prudence (voir rubrique 4.4).

Effets de Brilique sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

- *Simvastatine* - l'administration concomitante du ticagrelor avec la simvastatine a augmenté de 81 % la C_{max} de la simvastatine et de 56 % son ASC, et elle a augmenté de 64 % la C_{max} de la simvastatine acide et de 52 % son ASC, les valeurs individuelles étant multipliées par 2 à 3 dans certains cas. L'administration concomitante de ticagrelor avec des doses de simvastatine dépassant 40 mg/jour pourrait causer des effets indésirables de simvastatine qu'il convient d'évaluer par rapport aux bénéfices potentiels. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du ticagrelor. Il est possible que Brilique ait des effets similaires sur la lovastatine. L'administration concomitante de Brilique avec des doses de simvastatine ou de lovastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
- *Atorvastatine* - l'administration concomitante d'atorvastatine et de ticagrelor a augmenté de 23 % la C_{max} de l'atorvastatine acide et de 36 % son ASC. Des augmentations comparables de l'ASC et de la C_{max} ont été observées pour tous les métabolites de l'atorvastatine acide. Ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.
- Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. Des patients de l'étude PLATO recevant ticagrelor ont pris différentes statines sans que cette association n'ait de conséquence sur la tolérance des statines pour environ 93 % de la cohorte PLATO prenant ces médicaments.

Le ticagrelor est un inhibiteur faible du CYP3A4. Une administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée, puisque le ticagrelor peut augmenter l'exposition à ces médicaments (voir rubrique 4.4).

Médicaments métabolisés par le CYP2C9

L'administration concomitante de Brilique avec le tolbutamide n'a pas modifié les concentrations plasmatiques respectives de ces médicaments, ce qui suggère que le ticagrelor n'est pas un inhibiteur du CYP2C9 et qu'une interférence avec les médicaments métabolisés par le CYP2C9 comme la warfarine et le tolbutamide est peu probable.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de Brilique, de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol a augmenté l'exposition d'éthinylœstradiol d'environ 20 % mais n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévonorgestrel. Aucun effet cliniquement significatif n'est attendu sur l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel et de l'éthinylœstradiol lors d'une administration concomitante de Brilique.

Substrats de la P-glycoprotéine(P-gp) (incluant la digoxine, la ciclosporine)

L'administration concomitante de Brilique a augmenté de 75 % la C_{max} de la digoxine et de 28 % son ASC. La concentration résiduelle moyenne de digoxine a été augmentée d'environ 30 % lors de l'administration concomitante de ticagrelor et chez certains patients multipliée par deux. En présence de digoxine, la C_{max} et l'ASC du ticagrelor et de son métabolite actif n'ont pas été modifiées. Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est donc recommandée lors de l'administration concomitante de Brilique avec des médicaments substrats de la Pgp à marge thérapeutique étroite, comme la digoxine ou la ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Autres traitements concomitants

Médicaments connus pour induire une bradycardie

En raison d'observations de pauses ventriculaires et de bradycardies le plus souvent asymptomatiques, Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association avec des médicaments connus pour induire des bradycardies (voir rubrique 4.4). Cependant, aucune manifestation d'un effet indésirable cliniquement significatif n'a été observée dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus comme pouvant induire une bradycardie (par exemple 96 % de patients sous bêtabloquants, 33 % sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil, et 4 % sous digoxine).

Dans l'étude PLATO, Brilique a été fréquemment administré avec de l'AAS, des inhibiteurs de la pompe à protons, des statines, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, si nécessaire, en fonction des pathologies concomitantes, pour de longues périodes, et aussi avec de l'héparine, de l'héparine de bas poids moléculaire et des inhibiteurs de la GpIIb/IIIa par voie veineuse sur de courtes durées (voir rubrique 5.1). Il n'a pas été observé d'interactions cliniquement significatives avec ces divers médicaments.

L'administration concomitante de Brilique et d'héparine, d'enoxyparine ou de desmopressine n'a pas eu d'effet sur le temps de thromboplastine partielle activée, le temps de coagulation activé ou les dosages du facteur Xa. Cependant, en raison d'interactions pharmacodynamiques potentielles, toute administration concomitante de Brilique avec des médicaments connus pour altérer l'hémostase doit être réalisée avec prudence (voir rubrique 4.4).

En raison de notification de saignements cutanés anormaux avec les ISRS (par exemple paroxétine, sertraline et citalopram), Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association avec les ISRS car cela peut augmenter le risque de saignement.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Brilique.

Grossesse

Les données sur l'utilisation du ticagrelor chez la femme enceinte sont absentes ou limitées. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Brilique n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Les données de pharmacologie et toxicologie disponibles issues d'études menées chez l'animal montrent un passage du ticagrelor et de son métabolite actif dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement par Brilique doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère.

Fécondité

Le ticagrelor n'a pas d'effet sur la fécondité mâle ou femelle chez les animaux (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Brilique sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est attendu que Brilique n'ait aucun ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de Brilique chez les patients présentant des syndromes coronaires aigus (angor instable, NSTEMI et STEMI) a été évaluée dans la large étude pivot de phase 3 PLATO ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 patients), qui a comparé les patients traités par Brilique (dose de charge de 180 mg et dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour) à des patients traités par clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg, suivie d'une dose d'entretien de 75 mg une fois par jour), les deux groupes recevant en association de l'acide acétylsalicylique (AAS) et d'autres traitements standards.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans des études utilisant Brilique (Tableau 1).

Ces effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1 - Effets indésirables par fréquence et classe de système d'organes		
Fréquent	Peu fréquent	Rare
Classe de système d'organes		
<i>Affections du métabolisme et de la nutrition</i>		Hyperuricémie ^a
<i>Affections psychiatriques</i>		Confusion

Tableau 1 - Effets indésirables par fréquence et classe de système d'organes		
Fréquent	Peu fréquent	Rare
<i>Affections du système nerveux</i>		
	Hémorragie intracrânienne ^b , Etourdissement, Céphalée	Paresthésie
<i>Affections oculaires</i>		
	Hémorragie oculaire (intra-oculaire, conjonctivale, rétinienne)	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		
		Hémorragie de l'oreille, Vertige
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Dyspnée ^c , Épistaxis	Hémoptysie	
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Hémorragie gastro-intestinale ^d	Hématémèse, Hémorragie d'un ulcère gastro-intestinal ^e , Hémorragie hémorroïdale, Gastrite, Hémorragie orale (incluant saignement gingival), Vomissement, Diarrhée, Douleur abdominale, Nausée, Dyspepsie	Hémorragie rétropéritonéale, Constipation
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Saignement sous-cutané ou dermique ^f , Contusion ^g	Eruption cutanée, Prurit	
<i>Affections musculosquelettiques des tissus mous et des os</i>		
		Hémarthrose [#]
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
	Saignement des voies urinaires ^h	
<i>Affections du système reproducteur et du sein</i>		
	Saignement vaginal (incluant métrorragie)	
<i>Investigations</i>		
		Augmentation de la créatininémie
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		
Hémorragie au site de procédure ⁱ	Hémorragie post procédurale, Hémorragie	Hémorragie au niveau d'une plaie, Hémorragie d'origine traumatique
<i>Affections du système immunitaire</i>		
	Hypersensibilité incluant angio-œdème	

Les effets indésirables ayant une signification similaire ont été regroupés ensemble dans le tableau et incluent des termes médicaux comme décrits ci-dessous ;

^a Hyperuricémie, Augmentation du taux d'acide urique dans le sang

^b Hémorragie cérébrale, Hémorragie intracrânienne, AVC hémorragique

^c Dyspnée, Dyspnée d'effort, Dyspnée de repos, Dyspnée nocturne

^d Hémorragies gastro-intestinales, Rectorragie, Hémorragie intestinale, Méléna, Saignement occulte

^e Ulcère gastro-intestinal hémorragique, Ulcère gastrique hémorragique, Ulcère duodéal hémorragique, Ulcère peptique hémorragique

^f Hématome sous-cutané, Hémorragie cutanée, Hémorragie sous-cutanée, Pétéchies

^g Contusion, Hématome, Ecchymose, Tendance accrue aux contusions, Hématome traumatique

^h Hématurie, Présence de sang dans les urines, Saignement des voies urinaires

ⁱ Hémorragie au point de ponction du vaisseau, Hématome au point de ponction du vaisseau, Hémorragie au point d'injection, Hémorragie au site de ponction, Hémorragie au site du cathéter

[#] Aucun effet indésirable d'hémarthrose n'a été rapporté avec le ticagrelor (n=9235) dans l'étude PLATO ; la fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de 95 % de l'intervalle de confiance pour le point estimé (basé sur 3/X, où X représente la taille de l'échantillon total, par exemple 9235). Ceci est calculé comme 3/9235 ce qui équivaut à une catégorie de fréquence « Rare ».

Description d'effets indésirables sélectionnés

Saignements

Le Tableau 2 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PLATO.

Tableau 2 – Estimation selon Kaplan-Meier des taux de saignements par traitement

	Brilique (%/an) N=9235	Clopidogrel (%/an) N=9186	Valeur de p
Total Majeurs, définition PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majeurs Fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majeurs non liés à un PAC, définition PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majeurs non liés à une procédure, définition PLATO	3,1	2,3	0,0058
Total Majeurs + Mineurs, définition PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majeurs + Mineurs non liés à une procédure, définition PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Majeurs, définition TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majeurs + Mineurs, définition TIMI	11,4	10,9	0,3272

Définitions des catégories de saignements :

Saignements Majeurs, Fatals, Engageant le pronostic vital : Cliniquement évidents avec une perte de plus de 50 g/l d'hémoglobine ou la transfusion d'au moins 4 culots globulaires ; ou fatals ; ou intracrâniens ; ou intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque ; ou avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant une intervention chirurgicale ou le recours à des vasopresseurs.

Autres Majeurs : Cliniquement évidents avec une perte de 30 à 50 g/l d'hémoglobine ou la transfusion de 2 à 3 culots globulaires ; ou entraînant un handicap significatif.

Saignements Mineurs : Nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement.

Saignements Majeurs, définition TIMI : Cliniquement évidents avec une diminution de plus de 50 g/l d'hémoglobine ou saignement intracrânien.

Saignements mineurs, définition TIMI : Cliniquement évidents avec une diminution de 30 à 50 g/l d'hémoglobine.

Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « majeurs fatals/engageant le pronostic vital », « Total Majeurs » selon le critère PLATO, TIMI Majeurs et TIMI mineurs n'était pas différent entre Brilique et le clopidogrel (Tableau 2). Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs suivant la définition PLATO sous ticagrelor que sous clopidogrel. Dans l'étude PLATO, il y a eu peu de saignements fatals : 20 (0,2 %) pour ticagrelor et 23 (0,3 %) sous clopidogrel (voir rubrique 4.4).

Aucun des facteurs suivants, âge, sexe, poids, origine ethnique, origine géographique, maladies associées, traitements associés, antécédents médicaux incluant les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires, n'a permis de prédire les saignements globaux ou les saignements majeurs (définition PLATO) non liés à une procédure interventionnelle. Il n'y a donc pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit.

Saignements liés à un pontage aorto-coronaire : Dans l'étude PLATO, 1584 patients (12 % de la cohorte) ont eu un pontage aorto-coronaire (PAC) et 42 % d'entre eux ont eu un saignement majeur

fatal ou engageant le pronostic vital selon le critère PLATO sans différence entre les groupes de traitement. Des saignements fatals liés à un pontage aorto-coronaire sont survenus chez 6 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique 4.4).

Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure : Brilique et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements définis comme « total majeurs » selon le critère (PLATO), TIMI majeurs et TIMI majeurs et mineurs étaient plus fréquents avec le ticagrelor. De même, lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements sont survenus sous ticagrelor que sous clopidogrel (tableau 2). Les arrêts de traitement liés à des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous ticagrelor (2,9 %) que sous clopidogrel (1,2 % ; $p < 0,001$).

Saignements intracrâniens : Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrelor ($n=27$ saignements chez 26 patients, 0,3 %) que dans le groupe clopidogrel ($n=14$ saignements, 0,2 %), avec onze saignements fatals sous ticagrelor contre un sous clopidogrel. Il n'y pas eu de différence sur la totalité des hémorragies fatales.

Dyspnée

Des dyspnées, une sensation d'essoufflement, ont été rapportées par les patients traités par Brilique. Des événements indésirables (EI) de type dyspnée (dyspnée, dyspnée de repos, dyspnée à l'effort, dyspnée paroxystique nocturne et dyspnée nocturne), lorsque combinés, étaient rapportés chez 13,8 % des patients traités par ticagrelor contre 7,8 % des patients traités par clopidogrel. Chez environ 2,2 % des patients traités par ticagrelor et 0,6 % des patients traités par clopidogrel, les investigateurs ont considéré que ces dyspnées étaient reliées au traitement dans l'étude PLATO et que peu étaient graves (0,14 % ticagrelor ; 0,02 % clopidogrel), (voir rubrique 4.4). La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient d'intensité légère à modérée, et la plupart étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement.

Par rapport à clopidogrel, les patients présentant un asthme/une BPCO traités avec ticagrelor peuvent présenter une augmentation du risque de survenue de dyspnée non grave (3,29 % sous ticagrelor versus 0,53 % sous clopidogrel) et de dyspnée grave (0,38 % sous ticagrelor versus 0,00 % sous clopidogrel). En termes absolus, ce risque était plus élevé que dans la population totale de PLATO. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO (voir rubrique 4.4).

Environ 30 % des épisodes dyspnéiques ont disparu en moins de 7 jours. L'étude PLATO a inclus des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive (ICC), une broncho-pneumopathie chronique obstructive ou un asthme connus ; ces patients et les sujets âgés étaient les plus susceptibles de rapporter une dyspnée. Le nombre de patients arrêtant le traitement en raison de l'apparition d'une dyspnée était plus élevé sous Brilique (0,9 %) que sous clopidogrel (0,1 %). La fréquence plus élevée de dyspnée sous Brilique n'est pas associée à l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire (voir rubrique 4.4). Brilique ne modifie pas les explorations fonctionnelles respiratoires.

Investigations

Augmentations de la créatinine : dans l'étude PLATO, la concentration de la créatinine sérique a significativement augmenté de plus de 30 % chez 25,5 % des patients sous ticagrelor, comparé à 21,3 % des patients sous clopidogrel, et a augmenté de plus de 50 % chez 8,3 % des patients sous ticagrelor comparé à 6,7 % des patients sous clopidogrel. Les augmentations de la créatinine de plus de 50 % étaient plus prononcées chez les patients de plus de 75 ans (13,6 % pour le ticagrelor versus 8,8 % pour le clopidogrel), chez les patients avec une insuffisance rénale sévère à l'initiation de l'étude (17,8 % pour le ticagrelor versus 12,5 % pour le clopidogrel) et chez les patients recevant un traitement concomitant avec des ARAII (11,2 % pour le ticagrelor versus 7,1 % pour le clopidogrel). Les groupes de traitements ne différaient ni au niveau des événements indésirables graves en lien avec le rein, ni au niveau des événements indésirables entraînant l'arrêt du médicament de l'étude dans ces sous-groupes. La totalité des événements indésirables rénaux rapportés était de 4,9 % pour le

ticagrelor versus 3,8 % pour le clopidogrel ; cependant, un pourcentage similaire de patients ont rapporté des événements considérés par les investigateurs comme reliés au traitement, 54 (0,6 %) pour le ticagrelor et 43 (0,5 %) pour le clopidogrel.

Augmentation de l'acide urique : Dans l'étude PLATO, l'uricémie a dépassé la limite supérieure de la normale chez 22 % des patients recevant le ticagrelor contre 13 % des patients recevant le clopidogrel. L'uricémie moyenne a augmenté d'environ 15 % sous ticagrelor, contre environ 7,5 % sous clopidogrel, et après l'arrêt du traitement une diminution d'environ 7 % a été observée sous ticagrelor mais pas de diminution observée sous clopidogrel. Les événements indésirables en lien avec l'hyperuricémie étaient de 0,5 % pour ticagrelor contre 0,2 % pour clopidogrel. Parmi les événements indésirables, 0,05 % pour le ticagrelor contre 0,02 % pour clopidogrel ont été considérés comme reliés au traitement par les investigateurs. Pour l'arthrite goutteuse, les événements indésirables étaient de 0,2 % pour le ticagrelor contre 0,1 % pour le clopidogrel ; aucun de ces événements indésirables n'a été évalué par les investigateurs comme étant relié au traitement.

4.9 Surdosage

Le ticagrelor est bien toléré jusqu'à des doses uniques de 900 mg. Une toxicité gastro-intestinale a été l'événement limitant dans une étude d'escalade de doses uniques. Les autres effets indésirables significatifs au plan clinique pouvant survenir en cas de surdosage sont la dyspnée et les pauses ventriculaires (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, il faudra rechercher ces effets indésirables potentiels et considérer une surveillance électrocardiographique continue.

Il n'existe actuellement aucun antidote connu pour neutraliser les effets de Brilique, et il n'est pas attendu que Brilique soit dialysable (voir rubrique 4.4) Le traitement du surdosage doit suivre la pratique médicale standard locale. L'effet attendu en cas de surdosage de Brilique est une prolongation de la durée du risque de saignements liés à l'inhibition plaquettaire. Des mesures appropriées de soutien devront être prises si des saignements apparaissent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine
Code ATC : B01AC24

Mécanisme d'action

Brilique contient du ticagrelor, appartenant à la classe chimique des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), antagoniste sélectif du P2Y₁₂, récepteur plaquettaire de l'adénosine diphosphate (ADP) qui empêche l'activation et l'agrégation plaquettaires déclenchées par l'ADP. Le ticagrelor est actif par voie orale et interagit de façon réversible avec le récepteur plaquettaire de l'ADP-P2Y₁₂. Le ticagrelor n'interagit pas avec le site de fixation de l'ADP lui-même mais son interaction avec le récepteur plaquettaire de l'ADP-P2Y₁₂ empêche la transduction du signal.

Effets pharmacodynamiques

Apparition de l'effet

Chez les patients ayant une coronaropathie stable sous AAS, le ticagrelor démontre une rapidité de son effet pharmacologique, comme le montre l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP), qui est d'environ 41 %, 0,5 heure après une dose de charge de 180 mg de ticagrelor. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale est de 89 %, 2 à 4 heures après l'administration du traitement et se maintient pendant 2 à 8 heures. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire finale est supérieure à 70 % 2 heures après l'administration du traitement chez 90 % des patients.

Disparition de l'effet

Si un pontage aorto-coronaire est prévu, le risque de saignement avec le ticagrelor est augmenté comparativement au clopidogrel quand il est arrêté moins de 96 heures avant l'intervention.

Données de remplacement

Le remplacement du clopidogrel par le ticagrelor conduit à une augmentation absolue de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire de 26,4 %, et le remplacement du ticagrelor par le clopidogrel entraîne une diminution absolue de l'IAP de 24,5 %. Les patients peuvent passer du clopidogrel au ticagrelor sans interruption de l'effet antiplaquettaire (voir rubrique 4.2).

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

L'étude PLATO a inclus 18 624 patients ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) avec apparition des symptômes depuis moins de 24 heures et traités initialement soit médicalement, soit par intervention coronaire percutanée (ICP) ou par pontage aorto-coronaire (PAC) (voir rubrique 4.1).

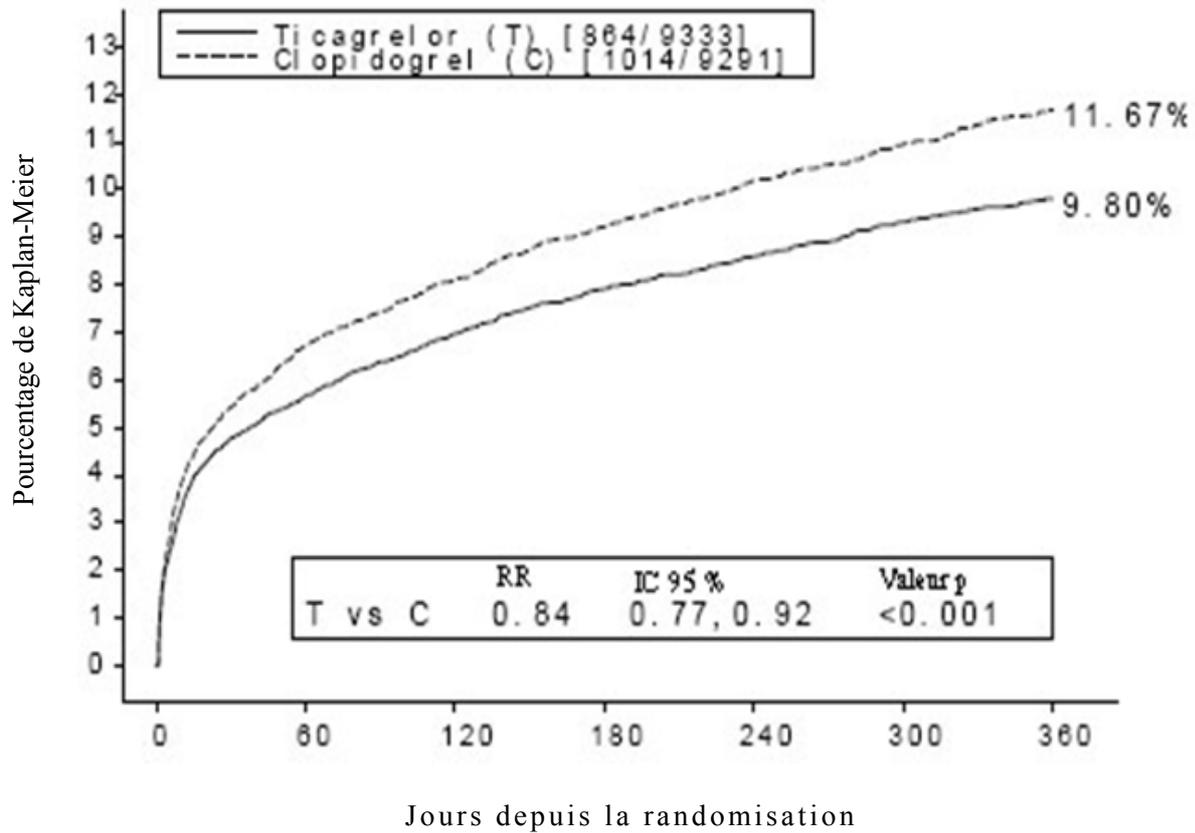
Sur la base d'une administration quotidienne d'AAS, le ticagrelor à la dose de 90 mg administré 2 fois par jour s'est montré supérieur au clopidogrel à la dose de 75 mg administré une fois par jour, quant à la prévention du critère composite primaire de décès cardiovasculaire [CV], d'infarctus du myocarde [IdM] ou d'accident vasculaire cérébral, avec une différence liée à une réduction des décès CV et des IdM. Les patients ont reçu 300 mg de dose de charge de clopidogrel (possibilité d'administrer 600 mg en cas d'ICP) ou 180 mg de ticagrelor.

Ce résultat est apparu rapidement (avec une réduction du risque absolu [RRA] de 0,6 % et une réduction du risque relatif [RRR] de 12 % à trente jours), avec un effet constant du traitement pendant toute la période de 12 mois de l'étude, aboutissant à un RRA de 1,9 % et un RRR de 16 % à un an. Cela suggère qu'il est approprié de traiter les patients par le ticagrelor jusqu'à 12 mois (voir rubrique 4.2). Traiter 54 patients avec syndrome coronaire aigu par le ticagrelor à la place du clopidogrel évitera 1 événement athérotrombotique. Traiter 91 patients évitera 1 décès cardiovasculaire (voir la Figure 1 et le Tableau 3).

L'effet du traitement par le ticagrelor par rapport au clopidogrel apparaît de façon cohérente dans de nombreux sous-groupes, incluant poids ; sexe ; antécédents médicaux de diabète, d'accident ischémique transitoire, d'accident vasculaire cérébral non hémorragique ou de revascularisation ; traitements concomitants incluant les héparines, les anti GPIIb/IIIa et les inhibiteurs de la pompe à proton (voir rubrique 4.5) ; diagnostic final (STEMI, NSTEMI ou angor instable) ; et stratégie thérapeutique initialement envisagée lors de la randomisation (interventionnelle ou médicale).

Une interaction faiblement significative a été observée en fonction des régions ; le Hazard Ratio du critère principal d'évaluation est en faveur du ticagrelor dans le reste du monde sauf en Amérique du Nord, région où près de 10 % des patients de l'étude avaient été inclus, où il est en faveur du clopidogrel (p interaction = 0,045). Des analyses exploratoires suggèrent une association possible avec la dose d'AAS : une diminution de l'efficacité a été observée avec le ticagrelor en augmentant les doses d'AAS. Les doses chroniques journalières d'AAS pour accompagner Brilique doivent être de 75-150 mg (voir rubriques 4.2 et 4.4).

La Figure 1 présente l'estimation du risque de première apparition d'un des événements du critère primaire composite.



N à risque						
T	9333	8628	8460	8219	6743	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	4074

Figure 1 – Temps écoulé avant la première survenue d’un décès d’origine CV, d’un IM ou d’un AVC (PLATO)

Brilique a diminué la survenue du critère principal composite d’évaluation comparativement au clopidogrel dans la population Angor instable/NSTEMI et STEMI (Tableau 3).

Tableau 3 – Événements de l'étude PLATO

	Patients avec événements		RRA ^a (%/an)	RRR ^a (%) (95 % CI)	Valeur p
	Brilique (%) N=9333	Clopidogrel (%) N=9291			
Critère composite de décès CV, IdM (sauf IdM silencieux) ou AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8-23)	0,0003
Traitement interventionnel planifié	8,5	10,0	1,7	16 (6-25)	0,0025
Traitement médical planifié	11,3	13,2	2,3	15 (0,3-27)	0,0444 ^d
Décès CV	3,8	4,8	1,1	21 (9-31)	0,0013
IdM (sauf IdM silencieux) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5-25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52 – 9)	0,2249
Mortalité toutes causes, IdM (sauf IdM silencieux) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8-23)	0,0001
Décès CV, Total IdM, AVC, IRG, IR, AIT ou Autres EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5-19)	0,0006
Mortalité toutes causes	4,3	5,4	1,4	22 (11-31)	0,0003 ^d
Thrombose de stent confirmée	1,2	1,7	0,6	32 (8-49)	0,0123 ^d

a : RRA = Réduction du Risque Absolu ; RRR= Réduction du Risque Relatif = (1- Hazard Ratio) x 100 %. Les valeurs avec une diminution relative négative du risque indiquent une augmentation relative du risque

b : à l'exclusion des IdM silencieux

c : IRS = Ischémie Récurrente grave, IR = Ischémie Récurrente, AIT = Accident Ischémique Transitoire, EAT = Événement Athéro-Thrombotique. IdM Total inclut les IdM silencieux avec une date d'événement égale à la date de découverte.

d : valeur nominale de p ; toutes les autres valeurs sont formellement statistiquement significatives selon une analyse hiérarchisée prédéfinie.

Sous-étude Holter

Pour étudier la survenue de pauses ventriculaires et d'autres épisodes arythmiques pendant l'étude PLATO, les investigateurs ont pratiqué un enregistrement Holter chez une sous-population de près de 3000 patients, dont environ 2000 ont bénéficié d'enregistrements en phase aiguë de syndrome coronaire aigu et à un mois. La variable principale d'intérêt était la survenue de pauses ventriculaires ≥ 3 secondes. Le nombre de patients présentant des pauses ventriculaires était plus important sous ticagrelor (6,0 %) que sous clopidogrel (3,5 %) pendant la phase aiguë, et atteignait respectivement 2,2 % et 1,6 % à un mois (voir rubrique 4.4). L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu était plus prononcée chez les patients sous ticagrelor ayant des antécédents d'ICC (9,2 % versus 5,4 % des patients sans antécédent d'ICC ; pour les patients sous clopidogrel, 4,0 % de ceux ayant des antécédents d'ICC versus 3,6 % de ceux n'ayant pas d'antécédent d'ICC). Ce déséquilibre ne s'est pas produit à un mois : 0,2 % versus 2,1 % pour les patients sous ticagrelor respectivement avec et sans antécédents de ICC et 3,8 % versus 1,4 % sous clopidogrel. Il n'y a eu aucune conséquence clinique indésirable associée à ce déséquilibre (y compris la pose de stimulateurs cardiaques) dans cette population de patients.

Sous-étude génétique de PLATO

Le génotypage de 10 285 patients de l'étude PLATO pour les polymorphismes du CYP2C19 et de ABCB1 a permis d'obtenir des corrélations entre ces polymorphismes et les résultats de l'étude PLATO. La supériorité du ticagrelor par rapport au clopidogrel en termes de réduction des événements cardiovasculaires majeurs n'est pas significativement modifiée par le génotype des patients pour CYP2C19 et ABCB1. Comme dans la totalité de l'étude PLATO, la fréquence des saignements majeurs suivant la définition PLATO n'est pas différente entre le ticagrelor et le clopidogrel et ce quel que soit le génotype pour CYP2C19 ou ABCB1. Les saignements majeurs suivant la définition PLATO survenant chez des patients n'ayant pas eu de PAC est plus élevée dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel chez les patients ayant un ou deux allèles de perte de fonction du CYP2C19, mais similaire à celle du clopidogrel pour les patients n'ayant pas d'allèle de perte de fonction.

Critère composite d'efficacité et de tolérance

Un critère composite d'efficacité et de tolérance (décès CV, IdM, AVC, ou saignements « Total Majeurs » selon la définition PLATO) confirme le bénéfice clinique de Brilique comparativement au clopidogrel (RAR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92 ; $p=0,0257$) pendant une période de 12 mois après les syndromes coronaires aigus.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Brilique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication autorisée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le ticagrelor a une pharmacocinétique linéaire et l'exposition au ticagrelor et à son métabolite actif (AR-C124910XX) est approximativement proportionnelle à la dose jusqu'à une dose de 1260 mg.

Absorption

L'absorption du ticagrelor est rapide, avec un t_{max} médian d'environ 1,5 heure. La formation du métabolite principal, l'AR-C124910XX (également actif), à partir du ticagrelor est rapide, avec un t_{max} médian d'environ 2,5 heures. Après administration orale du ticagrelor 90 mg à jeun, la C_{max} est de 529 ng/ml et l'ASC de 3451 ng*h/ml. Les rapports métabolite / produit parent sont de 0,28 pour la C_{max} et de 0,42 pour l'ASC.

La biodisponibilité absolue moyenne du ticagrelor a été estimée à 36 %. L'ingestion d'un repas riche en lipides a conduit à une augmentation de 21 % de l'ASC du ticagrelor et à une diminution de 22 % de la C_{max} du métabolite actif mais n'a eu d'effet ni sur la C_{max} du ticagrelor, ni sur l'ASC du métabolite actif. Ces faibles modifications sont considérées comme ayant une signification clinique

minime, ainsi le ticagrelor peut être administré avec ou sans aliments. Le ticagrelor et son métabolite actif sont des substrats de la P-gp.

Distribution

Le volume de distribution à l'équilibre du ticagrelor est de 87,5 l. Le ticagrelor et son métabolite actif sont fortement fixés sur les protéines plasmatiques humaines (> 99,0 %).

Biotransformation

Le CYP3A4 est la principale isoenzyme responsable du métabolisme du ticagrelor et de la formation du métabolite actif, et leurs interactions avec les autres substrats du CYP3A vont de l'activation à l'inhibition.

Le métabolite principal du ticagrelor est l'AR-C124910XX. Il est également actif, comme le montre la fixation *in vitro* sur le P2Y₁₂, récepteur plaquettaire à l'ADP. L'exposition systémique au métabolite actif atteint environ 30 à 40 % celle du ticagrelor.

Élimination

La voie d'élimination principale du ticagrelor est le métabolisme hépatique. Après administration de ticagrelor radiomarqué, la récupération moyenne de la radioactivité est d'environ 84 % (57,8 % dans les fèces, 26,5 % dans l'urine). Les quantités de ticagrelor et de métabolite actif récupérées dans l'urine ont été inférieures à 1 % de la dose administrée. La voie d'élimination principale du métabolite actif est plus probablement la sécrétion biliaire. Le t_{1/2} moyen a été d'environ 7 heures pour le ticagrelor et de 8,5 heures pour le métabolite actif.

Populations particulières

Sujets âgés

Une exposition plus élevée au ticagrelor (environ 25 % pour la C_{max} et l'ASC) et au métabolite actif a été observée chez les patients âgés (≥ 75 ans) présentant un SCA par rapport aux patients plus jeunes grâce à l'analyse pharmacocinétique de la population. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives (voir rubrique 4.2).

Pédiatrie

Le ticagrelor n'a pas été évalué dans la population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Sexe

Une exposition plus élevée au ticagrelor et au métabolite actif a été observée chez la femme par rapport à l'homme. Les différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Insuffisance rénale

L'exposition au ticagrelor et à son métabolite actif a été inférieure d'environ 20 % chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La C_{max} et l'ASC du ticagrelor ont été supérieures de respectivement 12 % et 23 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère comparativement aux sujets sains de mêmes caractéristiques (voir rubrique 4.2). Le ticagrelor n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère et son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Origine ethnique

Les patients d'origine asiatique ont une biodisponibilité supérieure de 39 % par rapport aux patients caucasiens. Les patients auto-identifiés comme Noirs ont une biodisponibilité du ticagrelor de 18 % plus faible lorsque comparé aux patients caucasiens. Dans les études de pharmacologie clinique, l'exposition (C_{max} et ASC) au ticagrelor chez les sujets japonais a été supérieure d'environ 40 % (20 % après ajustement en fonction du poids corporel) à celle des caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques relatives au ticagrelor et à son métabolite principal n'ont pas démontré de risque inacceptable d'effets indésirables chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité potentielle.

Une irritation gastro-intestinale a été observée chez plusieurs espèces animales à des niveaux d'exposition cliniquement relevant (voir rubrique 4.8).

Chez les rats femelles, le ticagrelor à forte dose a montré une augmentation d'incidence des tumeurs utérines (adénocarcinomes) et une incidence augmentée des adénomes hépatiques. Le mécanisme qui explique ces tumeurs utérines est vraisemblablement un dérèglement hormonal qui peut aboutir à des tumeurs chez le rat. Le mécanisme expliquant les adénomes hépatiques peut vraisemblablement s'expliquer par l'induction d'une enzyme hépatique spécifique aux rongeurs. Par conséquent, les résultats de carcinogénicité ne sont pas considérés comme applicables à l'homme.

Chez le rat, des anomalies mineures du développement ont été observées pour une exposition maternelle à des doses toxiques (marge de sécurité de 5.1). Chez le lapin, un léger retard de la maturation hépatique et dans le développement squelettique a été observé chez les fœtus de femelles recevant une forte dose sans signe de toxicité maternelle (marge de sécurité de 4.5).

Les études chez le rat et le lapin ont montré une toxicité sur la reproduction, avec une prise de poids maternelle légère, une viabilité néonatale retardée et un faible poids de naissance avec un retard de croissance. Le ticagrelor provoque des cycles irréguliers (surtout allongés) chez les rats femelles mais n'affecte pas la fertilité globale des rats mâles et femelles. Les études pharmacocinétiques réalisées avec du ticagrelor radiomarqué ont montré que le produit et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)

Phosphate de calcium dibasique

Stéarate de magnésium (E470b)

Glycolate d'amidon sodique

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Pelliculage

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde ferrique jaune (E172)

Polyéthylène glycol 400

Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Plaquettes thermoformées PVC-PVDC/Al transparentes (avec symboles soleil/lune) de 10 comprimés en boîte de 60 comprimés (6 plaquettes) et 180 comprimés (18 plaquettes).
- Plaquettes thermoformées PVC-PVDC/Al transparentes calendaires (avec symboles soleil/lune) en boîtes de 14 comprimés (1 plaquette), 56 comprimés (4 plaquettes), et 168 comprimés (12 plaquettes).
- Plaquettes thermoformées perforées PVC-PVDC/Al transparentes en doses unitaires de 10 comprimés, boîtes de 100x1 comprimés (10 plaquettes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/655/001-006

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 décembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

ou

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
 - dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
 - à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 90 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brilique 90 mg comprimés pelliculés
ticagrelor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de ticagrelor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
100x1 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. METHODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU

11. NOM ET ADRESSE DEU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/655/001 60 comprimés pelliculés
EU/1/10/655/002 180 comprimés pelliculés
EU/1/10/655/003 14 comprimés pelliculés
EU/1/10/655/004 56 comprimés pelliculés
EU/1/10/655/005 168 comprimés pelliculés
EU/1/10/655/006 100x1 comprimés pelliculés

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D' UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

brilique 90 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE UNITAIRE (100X1 COMPRIMÉS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brilique 90 mg comprimés
ticagrelor

2. NOM DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE (10 COMPRIMÉS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brilique 90 mg comprimés
ticagrelor

2. NOM DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Symboles soleil/lune

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRAIRE (14 COMPRIMÉS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Brilique 90 mg comprimés
ticagrelor

2. NOM DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim
Symboles soleil/lune

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Brilique 90 mg comprimés pelliculés ticagrelor

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Brilique et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brilique
3. Comment prendre Brilique
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Brilique
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Brilique et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Brilique

Brilique contient une substance active appelée ticagrelor. Elle appartient à un groupe de médicaments appelés « médicaments antiplaquettaires ».

Comment agit Brilique

Brilique agit sur des cellules appelées « plaquettes » (aussi appelées thrombocytes). Ces très petites cellules du sang aident à arrêter les saignements en s'agrégeant entre elles afin de colmater de petits trous dans les vaisseaux sanguins lorsqu'ils sont coupés ou endommagés.

Toutefois, les plaquettes peuvent également former des caillots à l'intérieur de vaisseaux sanguins malades dans le cœur et le cerveau. Cela peut être très dangereux car :

- le caillot peut complètement bloquer la circulation du sang - cela peut provoquer une crise cardiaque (infarctus du myocarde) ou une attaque cérébrale, ou
- le caillot peut partiellement bloquer la circulation du sang dans une artère du cœur - cela réduit le flux sanguin vers le cœur, ce qui peut être à l'origine d'une douleur thoracique intermittente (appelée « angor instable »).

Brilique agit en empêchant l'agrégation des plaquettes. Cela diminue le risque de formation d'un caillot sanguin susceptible de réduire le flux sanguin.

Dans quel cas Brilique est-il utilisé

Brilique doit être uniquement utilisé chez les adultes. Le médecin vous a prescrit Brilique parce que vous avez eu :

- une crise cardiaque, ou
- un angor instable (angine de poitrine ou douleur thoracique mal contrôlée).

Brilique réduit pour vous le risque d'avoir une autre crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, ou un décès de cause cardiovasculaire.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brilique

Ne prenez jamais Brilique si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) au ticagrelor ou à l'un des autres composants contenus dans Brilique (mentionnés dans la rubrique 6).
- Vous saignez maintenant ou avez récemment saigné à l'intérieur de votre corps, comme un saignement gastrique ou intestinal lié à un ulcère.
- Vous avez une insuffisance hépatique modérée à sévère.
- Vous prenez l'un des médicaments suivants : kétoconazole (utilisé pour traiter des infections fongiques), clarithromycine (utilisé pour traiter des infections bactériennes), nefazodone (un antidépresseur), ritonavir et atazanavir (utilisés pour traiter une infection à VIH et le SIDA).
- Vous avez eu un accident vasculaire cérébral lié à un saignement dans le cerveau.

Ne prenez jamais Brilique si vous correspondez à une de ces situations. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Brilique.

Avertissements et précautions

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien ou à votre dentiste avant de prendre Brilique si :

- Vous présentez un risque élevé de saignement en raison de :
 - une blessure grave récente
 - une intervention chirurgicale récente (y compris dentaire)
 - une maladie qui affecte la coagulation du sang
 - un saignement gastrique ou intestinal récent (lié à un ulcère gastrique ou des « polypes » du côlon).
- Vous devez subir une intervention chirurgicale (y compris dentaire) pendant votre traitement par Brilique. Comme il y a un risque accru de saignement, votre médecin pourra vous demander d'arrêter Brilique 7 jours avant l'intervention chirurgicale.
- Votre fréquence cardiaque est anormalement basse (généralement moins de 60 battements par minute) et vous n'êtes pas encore équipé d'un appareil stimulant votre rythme cardiaque (pacemaker).
- Vous avez de l'asthme ou un autre problème pulmonaire ou des difficultés respiratoires.
- Vous avez fait un test sanguin qui montre des quantités d'acide urique plus importantes qu'habituellement.

Si une de ces situations vous concerne (ou en cas de doute), consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre dentiste avant de prendre Brilique.

Enfants

Brilique n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Brilique

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, des compléments alimentaires ou des produits de phytothérapie. En effet, Brilique peut interférer sur le mode d'action de certains médicaments et, réciproquement, certains médicaments peuvent avoir un effet sur Brilique.

Signalez à votre médecin ou pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- plus de 40 mg par jour de simvastatine ou de lovastatine (médicaments utilisés pour traiter un cholestérol élevé)
- la rifampicine (un antibiotique), la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital (utilisés pour contrôler les convulsions), la dexaméthasone (utilisée pour traiter les maladies inflammatoires et auto-immunes), la digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque), la ciclosporine (utilisée pour diminuer les défenses de votre corps), la quinidine et le diltiazem (utilisés pour traiter les rythmes cardiaques anormaux), les bêtabloquants et le vérapamil (utilisés pour traiter la pression artérielle élevée).

En particulier, si vous avez pris un des médicaments suivants qui augmentent le risque de saignement, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien :

- « anticoagulants oraux » (médicaments pour « fluidifier » le sang), notamment la warfarine.

- médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (abrégés par AINS) souvent pris en tant qu'anti-douleur comme l'ibuprofène ou le naproxène.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine. (abrégés par ISRS) pris comme antidépresseurs tels que la paroxétine, la sertraline ou le citalopram.
- d'autres médicaments tels que le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques), la clarithromycine (utilisée pour traiter les infections bactériennes), la néfazodone (un antidépresseur), le ritonavir et l'atazanavir (utilisés pour traiter les infections à VIH et le SIDA), le cisapride (utilisé pour traiter les brûlures d'estomac), les alcaloïdes de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les migraines et les maux de tête).

Signalez également à votre médecin qu'en raison de votre prise de Brilique, vous pouvez avoir une augmentation du risque de saignement s'il vous donne des fibrinolytiques, souvent appelés « dissolvants » de caillots, tels que la streptokinase ou l'alteplase.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Brilique avec ou sans nourriture.

Grossesse et allaitement

Il est déconseillé de prendre Brilique si vous êtes enceinte ou susceptible de le devenir. Les femmes devront utiliser un contraceptif approprié pour éviter une grossesse pendant qu'elles prennent ce médicament.

Si vous allaitez, signalez-le à votre médecin avant de prendre Brilique. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et des risques de la prise de Brilique pendant cette période.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Brilique n'est pas susceptible d'altérer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre Brilique

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quantité à prendre

- La dose initiale est de deux comprimés en même temps (dose de charge de 180 mg). Cette dose vous sera généralement donnée à l'hôpital.
- Après cette dose initiale, la dose habituelle est d'un comprimé de 90 mg deux fois par jour jusqu'à 12 mois à moins que votre médecin n'en décide autrement. Prenez Brilique à peu près au même moment chaque jour (par exemple un comprimé le matin et un le soir).

Votre médecin vous prescrira aussi habituellement de l'acide acétylsalicylique. C'est une substance présente dans de nombreux médicaments pour prévenir la coagulation sanguine. Votre médecin vous indiquera combien en prendre (généralement entre 75-150 mg par jour).

Comment prendre Brilique

- Vous pouvez prendre le comprimé avec ou sans nourriture.
- Vous pouvez vérifier le moment de votre dernière prise grâce aux jours indiqués sur la plaquette thermoformée. La prise du matin est symbolisée par un soleil et celle du soir par une lune, pour vous permettre de voir si vous avez bien pris la dose.

Si vous avez pris plus de Brilique que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Brilique que vous n'auriez dû, signalez-le immédiatement à un médecin ou rendez-vous à l'hôpital, en emmenant la boîte de médicaments avec vous. En effet, vous vous trouvez alors devant un risque plus élevé de saignement.

Si vous oubliez de prendre Brilique

- Si vous oubliez de prendre une dose, il suffit de prendre la dose suivante normalement.
- Ne prenez pas de dose double (deux doses à la même heure) pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Brilique

N'arrêtez pas Brilique avant d'en avoir parlé au préalable avec votre médecin. Continuez à prendre Brilique de façon régulière tant que le médecin vous le prescrit. Si vous arrêtez de prendre Brilique, cela peut augmenter vos risques de faire une autre crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral ou de mourir à cause d'une maladie cardiovasculaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce traitement :

La fréquence des effets indésirables possibles listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Fréquent (touche 1 à 10 utilisateurs sur 100) ; peu fréquent (touche 1 à 10 utilisateurs sur 1000) ; rare (touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000).

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez un des symptômes suivants car il est possible que vous ayez alors besoin d'un traitement médical en urgence :

- **Signes d'accident vasculaire cérébral tels que :**
 - apparition brutale d'un engourdissement ou d'une faiblesse du bras, de la jambe ou du visage, notamment si les symptômes ne sont présents que sur un côté du corps
 - apparition brutale d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre les autres
 - apparition brutale de difficultés à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination
 - apparition brutale de vertiges ou de maux de tête intenses sans cause connueCe sont les signes d'un type d'accident vasculaire cérébral dû à une hémorragie cérébrale. Ceci est peu fréquent.
- **Saignements** – certains saignements sont fréquents. Toutefois, les saignements sévères sont peu fréquents mais peuvent présenter un risque vital. Les saignements peuvent se manifester de nombreuses façons, comme par exemple :
 - saignement du nez (fréquent)
 - présence de sang dans les urines (peu fréquent)
 - selles noires ou présence de sang dans les selles (fréquent)
 - sang dans votre œil (peu fréquent)
 - toux ou crachats sanguins (peu fréquent)
 - saignement vaginal plus abondant, ou qui apparaît à d'autres moments que pendant votre cycle normal (menstruel) de saignement (peu fréquent)
 - saignement qui est plus abondant que la normale après une chirurgie ou au niveau d'une coupure ou d'une plaie (fréquent)
 - saignement de la paroi de votre estomac (ulcère) (peu fréquent)
 - saignement des gencives (peu fréquent)
 - saignement dans votre oreille (rare)
 - saignement interne (rare)
 - saignement dans les articulations provoquant des gonflements douloureux (rare)

Si vous remarquez un des symptômes suivants, discutez-en avec votre médecin :

- **Sensation d'essoufflement** – ceci est fréquent. Ce symptôme peut être dû à votre maladie du cœur ou à une autre cause ou être un effet indésirable de Brilique. Si votre sensation d'essoufflement s'aggrave ou persiste longtemps, signalez-le à votre médecin. Il décidera si vous avez besoin d'un traitement ou si des examens complémentaires sont nécessaires.

Autres effets indésirables éventuels

Fréquents (touchant 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- Tendance aux ecchymoses (« bleus »)

Peu fréquents (touchant 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

- Réaction allergique – une éruption cutanée, une démangeaison, un gonflement du visage ou un gonflement des lèvres/de la langue peuvent être des signes d'une réaction allergique (voir rubrique 2 : Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brilique)
- Maux de tête
- Sensation vertigineuse ou de rotation de la pièce
- Douleur abdominale
- Diarrhée ou indigestion
- Nausées ou vomissements
- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Inflammation de l'estomac (Gastrite)

Rare (touchant 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

- Constipation
- Sensation de picotement
- Confusion

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien, mais n'arrêtez pas de prendre Brilique sans leur en avoir parlé au préalable. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Brilique

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brilique

- La substance active est le ticagrelor. Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de ticagrelor.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : mannitol (E421), phosphate de calcium dibasique, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropyl cellulose (E463), stéarate de magnésium (E470b)
Pelliculage : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), talc, polyéthylène glycol 400 et oxyde ferrique jaune (E172).

Qu'est-ce que Brilique et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé (comprimé) : Les comprimés sont ronds, biconvexes, jaunes et portent la mention « 90 » au-dessus d'un « T » sur une face.

Brilique est disponible en :

- Plaquettes thermoformées standards (avec des symboles de soleil/lune) en boîtes de 60 et 180 comprimés
- Plaquettes thermoformées calendaires (avec des symboles de soleil/lune), en boîtes de 14, 56 et 168 comprimés
- Plaquettes thermoformées perforées pour doses unitaires de 100 x 1 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suède

Fabricant:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Suède

Fabricant:

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Royaume-Uni

Pour toute autre information complémentaire concernant le médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

NV AstraZeneca SA
Tél/Tel: + 32 2 370 48 11

България

AstraZeneca България ЕООД
Тел .: +359 2 971 25 33

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 23 517 300

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o
Tel: +420 222 807 111

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: + 34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1609 7100

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: + 39 02 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377 100

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de L'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.