

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique, 60 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg tikagreloru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki z oznakowaniem „60” nad „T” po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów:

- z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub
- z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie przyjmować również małą dawkę podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego (ASA) 75-150 mg, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane.

Ostre zespoły wieńcowe

Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Brilique 90 mg dwa razy na dobę, powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerwania leczenia (patrz punkt 5.1).

Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie

Zalecaną dawką produktu Brilique jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużone leczenie pacjentów z przebyłym, co najmniej rok temu, zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1). Leczenie można zacząć bez przerywania, jako kontynuację początkowego rocznego leczenia produktem leczniczym Brilique 90 mg lub innym lekiem hamującym receptory difosforanu adenozyliny (ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do 2 lat po zawale serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Brilique po 3 latach długotrwałego leczenia są ograniczone.

Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Brilique należy podać 24 godziny po ostatniej dawce innego leku przeciwplatekowego.

Pominięcie dawki

Należy także unikać błędów w schemacie dawkowania. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów dializowanych i dlatego nie zaleca się stosowania tikagreloru w tej grupie pacjentów.

Niewydolność wątroby

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i z tego powodu jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak tikagrelor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tikagreloru u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak danych na ten temat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Brilique może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem tabletki/tabletek w całości, tabletki można rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast wypić. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość.

Zmieszaną z wodą rozgniecioną tabletkę (lub tabletki) można również podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (CH8 lub większy). Ważne jest, aby przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy wodą po podaniu mieszaniny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.8).
- Czynne krwawienie patologiczne.
- Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawień

U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym

(patrz punkty 4.8 i 5.1). W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania tikagreloru należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów:

- Pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego). Stosowanie tikagreloru jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).
- Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrynolityczne zastosowane) w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki tikagreloru.

Brak jest danych dotyczących korzystnego wpływu transfuzji płytek na hemostazę u pacjentów stosujących tikagrelor; krążący tikagrelor może hamować przetoczone płytki. Ponieważ zastosowanie dezmopresyny wraz z tikagrelorem nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby dezmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5).

Leczenie przeciwfibrynolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) i (lub) leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa mogą zwiększać hemostazę. Tikagrelor może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana.

Zabiegi chirurgiczne

Należy poinstruować pacjentów, aby przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu tikagreloru.

U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej kłopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwplatek nie jest pożądane, tikagrelor należy odstawić na 7 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1).

Pacjenci po przebytych niedokrwiennych udarach mózgu

Pacjenci z OZW po przebytych niedokrwiennych udarach mózgu mogą być leczeni produktem Brilique przez maksymalnie 12 miesięcy (badanie PLATO).

Do badania PEGASUS nie włączono pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z przebytych niedokrwiennych udarami mózgu. Z tego powodu, z uwagi na brak danych, nie zaleca się u tych pacjentów kontynuacji leczenia po upływie roku.

Niewydolność wątroby

Stosowanie tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3). Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, w związku z czym zaleca się zachowanie ostrożności u tych chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii

Z powodu występowania, w większości bezobjawowych, pauz komorowych we wcześniejszym badaniu klinicznym, pacjenci ze zwiększonym ryzykiem incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, tikagrelor powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Jednak nie ma dowodów na klinicznie znaczące działania niepożądane zaobserwowane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagoniści wapnia o typie diltiazemu i werapamilu i 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5).

W trakcie badania PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących kłopidogrel, obserwowano pauzy komorowe ≥ 3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych dzięki badaniu Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednomiesięcznej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z kłopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczepień rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Duszność

Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru. Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, tikagrelor powinien być odstawiony. Dokładniejsze informacje podano w punkcie 4.8.

Zwiększenie stężenia kreatyniny

Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonywać badania kontrolne czynności nerek zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. U pacjentów z OZW zaleca się kontrolę czynności nerek również po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tikagrelorem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ARB).

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

W trakcie leczenia tikagrelorem może się rozwinąć hiperurykemia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczanową.

Inne

Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do kłopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg), (patrz punkt 5.1).

Przedwczesne przerwanie leczenia

Przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca spowodowanego chorobą podstawową. Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tikagrelor jest przede wszystkim substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego łagodnym inhibitorem. Tikagrelor jest również substratem glikoproteiny P (P-gp) i słabym inhibitorem P-gp i może zwiększać narażenie na substraty P-gp.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie tikagreloru

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4 Inhibitory CYP3A4

- Silne inhibitory CYP3A4 – jednoczesne stosowanie ketokonazolu z tikagrelorom spowodowało 2,4-krotne zwiększenie C_{max} i 7,3-krotne AUC tikagreloru. C_{max} i AUC czynnego metabolitu było zmniejszone odpowiednio o 89% i 56%. Przewiduje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) wywołują podobne działanie i dlatego jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 z tikagrelorom jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Umiarkowane inhibitory CYP3A4 – jednoczesne zastosowanie diltiazemu i tikagreloru spowodowało zwiększenie C_{max} tikagreloru o 69%, a AUC 2,7-krotnie oraz zmniejszenie C_{max} czynnego metabolitu o 38%, bez wpływu na jego AUC. Tikagrelor nie wpłynął na stężenie diltiazemu w osoczu. Inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, erytromycyna i flukonazol) mogą wykazywać podobne działanie i również mogą być stosowane jednocześnie z tikagrelorom.

Induktory CYP3A

Jednoczesne zastosowanie ryfampicyny i tikagreloru zmniejszyło C_{max} i AUC tikagreloru odpowiednio o 73% i 86%. C_{max} czynnego metabolitu nie uległo zmianie, a jego AUC zmniejszyło się o 46%. Przewiduje się, że inne induktory CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina i fenobarbital) również zmniejszają narażenie na tikagrelor. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych induktorów CYP3A może zmniejszyć stężenie i skuteczność tikagreloru, dlatego jednoczesne stosowanie ich z tikagrelorom nie jest zalecane.

Cyklosporyna (inhibitor P-gp i CYP3A)

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny (600 mg) i tikagreloru podwyższyło 2,3-krotnie C_{max} tikagreloru, a AUC – 2,8-krotnie. W obecności cyklosporyny AUC czynnego metabolitu tikagreloru wzrosło o 32% a C_{max} zmalało o 15%.

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania tikagreloru i innych substancji czynnych będących silnymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. werapamil, chinidyna), które mogą zwiększać narażenie na tikagrelor. Jeśli nie można uniknąć leczenia skojarzonego, ich jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

Inne

Badania dotyczące farmakologii klinicznej interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie tikagreloru z heparyną, enoksaparyną i ASA lub dezmopresyną nie wpływało na farmakokinetykę tikagreloru lub jego czynnego metabolitu, lub indukowaną przez ADP agregację płytek w porównaniu ze stosowaniem samego tikagreloru. Jeśli jest to klinicznie wskazane, produkty lecznicze zmieniające hemostazę powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z tikagrelorom.

Obserwowano 2-krotnie zwiększoną ekspozycję na tikagrelor po spożyciu w ciągu dnia dużych ilości soku grejpfrutowego (3 x 200 ml). Nie należy się spodziewać, by ta zwiększona ekspozycja miała znaczenie kliniczne dla większości pacjentów.

Wpływ tikagreloru na działanie innych leków

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4

- *Symwastatyna* – jednoczesne stosowanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie C_{max} symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz zwiększenie C_{max} kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52% z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2- lub 3-krotnego. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je uwzględnić w ocenie potencjalnych korzyści tego skojarzenia. Nie stwierdzono wpływu

symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Tikagrelor może mieć podobny wpływ na stosowanie lowastatyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną lub lowastatyną w dawkach większych niż 40 mg.

- *Atorwastatyna* – jednoczesne stosowanie atorwastatyny i tikagreloru powoduje zwiększenie C_{max} i AUC kwasu atorwastatyny odpowiednio o 23% i 36%. Podobne zwiększenie AUC i C_{max} obserwowano dla wszystkich metabolitów kwasu atorwastatyny. Uważa się, że nie jest to istotne klinicznie.
- Nie można wykluczyć podobnego wpływu na inne statyny metabolizowane przez CYP3A4. W badaniu PLATO pacjenci stosujący tikagrelor przyjmowali różne statyny. Wśród pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy stosowali tikagrelor i statyny, u 93% nie zgłoszono obawy o bezpieczeństwo leczenia statyną.

Tikagrelor jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. cyzapryd i alkaloidy sporyszu), ponieważ tikagrelor może powodować zwiększenie narażenia na te produkty lecznicze.

Substraty P-gp (w tym digoksyna, cyklosporyna)

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa C_{max} i AUC digoksyny odpowiednio o 75% i 28%. Średnie stężenia digoksyny w fazie eliminacji zwiększyły się o około 30% po jednoczesnym zastosowaniu z tikagrelorem, z pojedynczymi przypadkami maksymalnie 2-krotnego zwiększenia. Obecność digoksyny nie wpływa na C_{max} i AUC tikagreloru i jego czynnego metabolitu. Dlatego zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną i (lub) monitorowanie parametrów laboratoryjnych podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, zależnych od P-gp, takich jak digoksyna i tikagrelor.

Tikagrelor nie wpływał na stężenie cyklosporyny we krwi. Nie badano wpływu tikagreloru na inne substraty P-gp.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i tolbutamidu nie spowodowało zmiany stężenia w osoczu żadnego z tych produktów leczniczych, co sugeruje, że tikagrelor nie jest inhibitorem CYP2C9 i jest mało prawdopodobne, aby zaburzał metabolizm produktów, takich jak warfaryna czy tolbutamid związany z izoenzymem CYP2C9.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i lewonorgestrelu oraz etynyloestradolu spowodowało około 20% zwiększenie narażenia na etynyloestradol, ale nie wpływało na farmakokinetykę lewonorgestrelu. Nie przewiduje się klinicznie znaczącego wpływu na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, w przypadku jednoczesnego stosowania lewonorgestrelu i etynyloestradolu z tikagrelorem.

Produkty lecznicze wywołujące bradykardię

W związku z obserwowanymi, zwykle bezobjawowymi, pauzami komorowymi i bradykardią należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (patrz punkt 4.4.). W badaniu PLATO nie zaobserwowano jednak dowodów na występowanie znaczących klinicznie niepożądanych interakcji po jednoczesnym zastosowaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagonisty wapnia o typie diltiazemu i werapamilu i 4% digoksyna).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych tikagrelor był stosowany przez długi czas jednocześnie z ASA, inhibitorami pompy protonowej, statynami, beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptora angiotensyny, stosowanymi ze względu na konieczność leczenia schorzeń współistniejących jak również z heparyną, heparyną drobnocząsteczkową i dożylnymi inhibitorami GpIIb/IIIa przez krótki czas (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i heparyny, enoksaparyny lub dezmopresyny nie wpływało na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), aktywowany czas krzepnięcia (ACT) ani na oznaczanie aktywności czynnika Xa. Jednak ze względu na potencjalne interakcje farmakodynamiczne, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z lekami zmieniającymi hemostazę.

W związku z obserwowanymi podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) (tj. paroksetyny, sertraliny i cytalopramu), nieprawidłowymi krwawieniami do skóry należy zachować ostrożność w przypadku stosowania SSRIs razem z tikagrelorem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia tikagrelorem.

Ciąża

Nie ma lub jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania tikagreloru w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tikagreloru w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczno-toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały, że tikagrelor i jego czynne metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać terapię tikagrelorem, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści terapii dla kobiety.

Płodność

U zwierząt tikagrelor nie wpływa na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tikagrelor nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów leczonych tikagrelorem. W związku z tym pacjenci, u których wystąpią te objawy, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w dwóch dużych badaniach z punktami końcowymi fazy 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących ponad 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej kłopidogrel (7,4% wobec 5,4%). W badaniu PEGASUS u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA w monoterapii (16,1% w grupie leczonej tikagrelorem w dawce 60 mg w skojarzeniu z ASA wobec 8,5% w grupie otrzymującej ASA w monoterapii). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1).

Działania niepożądane wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 10\ 000$), nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 – Działania niepożądane przedstawione według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
<i>Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</i>			Krwawienia z guza ^a
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Krwawienia z powodu chorób krwi ^b		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy ^c
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperurykemia ^d	Dna moczanowa/Dnawe zapalenie stawów	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy
<i>Zaburzenia oka</i>			Krwotok do oka ^e
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Krwotok do ucha
<i>Zaburzenia naczyń</i>		Niedociśnienie	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego ^f	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Krwotok z przewodu pokarmowego ^g , biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia	Krwotok zaotrzewnowy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej ^h , wysypka, świąd	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Krwawienia do mięśni ⁱ

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwawienie z układu moczowego ^j	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienia z układu rozrodczego ^k
Badania diagnostyczne		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ^d	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe ^l	

^a np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy

^b np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna

^c Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu

^d Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenia stężenia kwasu moczowego do >górna granica normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub zakresie normy. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych.

^e np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej

^f np. krwotok z nosa, krwioplucie

^g np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka

^h np. wybroczyny, krwotok do skóry, petocje

ⁱ np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy

^j np. krwimocz, krwotoczne zapalenie pęcherza

^k np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny

^l np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienia

Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący częstości krwawień w badaniu PLATO przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 12 miesiącach (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę N=9235	Klopidogrel N=9186	Wartość p*
Poważne krwawienia ogółem, PLATO	11,6	11,2	0,4336
Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO	5,8	5,8	0,6988
Poważne, niezwiązane z CABG, PLATO	4,5	3,8	0,0264
Poważne, niezwiązane z zabiegami, PLATO	3,1	2,3	0,0058
Poważne + niewielkie ogółem, PLATO	16,1	14,6	0,0084
Poważne + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Poważne, definicja TIMI	7,9	7,7	0,5669
Poważne + niewielkie, definicja TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definicje kategorii krwawień:

Poważne krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu: krwawienie jawne klinicznie, ze zmniejszeniem o >50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego.

Poważne inne: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l lub z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do znacznej niepełnosprawności.

Niewielkie krwawienie: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

Poważne krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub z krwotokiem śródczaszkowym.

Niewielkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

*Wartość *p* obliczono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień ogółem wg PLATO, poważnych krwawień wg TIMI czy niewielkich krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej poważnych i niewielkich krwawień ogółem wg kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem. U jedynie niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie otrzymującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie otrzymującej kłopidogrel (patrz punkt 4.4).

Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, równocześnie stosowane leczenie i historia choroby, w tym przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności, nie stanowiły czynników predykcyjnych poważnych krwawień ogółem lub poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnej grupy, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiegokolwiek podgrupy krwawień.

Krwawienie związane z CABG: w badaniu PLATO u 42% z 1584 pacjentów (12% kohorty), u których wykonano zabieg CABG, wystąpiło poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów badania PLATO, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy leczonymi grupami. Zakończony zgonem krwawienie po CABG wystąpiło u 6 pacjentów w każdej grupie badanej (patrz punkt 4.4).

Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami: tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem poważnych, niezwiązanych z CABG, prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg definicji krwawień PLATO, jednak poważne krwawienia ogółem wg PLATO, poważne krwawienia wg TIMI oraz poważne + niewielkie krwawienia wg TIMI występowały częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analogicznie, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż kłopidogrel (tabela 2). Do przerwania leczenia z powodu krwawień niezwiązanych z zabiegami dochodziło częściej w grupie tikagreloru (2,9%) niż w grupie kłopidogrelu (1,2%; $p < 0,001$).

Krwawienia śródczaszkowe: w badaniu PLATO stwierdzono większą liczbę krwawień śródczaszkowych niezwiązanych z zabiegami w przypadku tikagreloru ($n=27$ krwawień u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku kłopidogrelu ($n=14$ krwawień, 0,2%), w tym 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku kłopidogrelu prowadziło do zgonu. Nie stwierdzono różnicy pod względem ogólnej liczby krwawień prowadzących do zgonu.

Wyniki badania PEGASUS dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący zdarzeń krwotocznych w badaniu PEGASUS przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 36 miesiącach (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958		ASA w monoterapii N=6996	
Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	KM%	Współczynnik ryzyka (95% CI)	KM%	Wartość <i>p</i>
Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI				
Poważne krwawienie wg TIMI	2,3	2,32	1,1	<0,0001

		(1,68, 3,21)		
Prowadzące do zgonu	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Krwawienie śródczaszkowe (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Inne poważne krwawienie wg TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie wg TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO				
Poważne krwawienie w badaniu PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Inne poważne krwawienie w badaniu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definicje kategorii krwawień:

Poważne krwawienie wg TIMI: śmiertelne krwawienie, LUB dowolne krwawienie śródczaszkowe, LUB jawne klinicznie oznaki krwawienia związanego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (Hgb) o ≥ 50 g/l, lub jeśli brak jest danych na temat stężenia Hgb, zmniejszenie hematokrytu (Hct) o 15%.

Krwawienie prowadzące do zgonu: incydent krwotoczny, który bezpośrednio doprowadził do zgonu w ciągu 7 dni.

ICH: krwawienie śródczaszkowe.

Inne poważne krwawienie wg TIMI: poważne krwawienie wg TIMI nieprowadzące do zgonu i niebędące ICH.

Niewielkie krwawienie wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

Krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI: krwawienie wymagające interwencji, LUB prowadzące do hospitalizacji, LUB wymagające oceny.

Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO: krwawienie prowadzące do zgonu, LUB krwawienie śródczaszkowe, LUB krwawienie do worka osierdziowego z tamponadą serca, LUB ze wstrząsem hipowolemicznym lub z ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych/inotropowych lub wykonania zabiegu chirurgicznego LUB jawne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej.

Inne poważne krwawienie wg badania PLATO: prowadzące do istotnej niepełnosprawności, LUB jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l, LUB z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej.

Niewielkie krwawienie wg badania PLATO: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

W badaniu PEGASUS częstość występowania poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę była większa niż podczas stosowania ASA w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia ryzyka krwawień w przypadku krwawień prowadzących do zgonu i jego jedynie niewielkie zwiększenie obserwowano w przypadku krwotoków śródczaszkowych, w porównaniu ze stosowaniem ASA w monoterapii. W badaniu obserwowano nieliczne krwawienia prowadzące do zgonu, 11 (0,3%) podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg i 12 (0,3%) podczas stosowania ASA w monoterapii. Obserwowane zwiększenie ryzyka poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg wynikało przede wszystkim z większej częstości innych poważnych krwawień wg TIMI, związanych ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

Stwierdzono zwiększenie częstości krwawień, podobne do zwiększenia poważnych krwawień wg TIMI, w przypadku kategorii poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych

krwawień w badaniu PLATO i poważnych lub niewielkich krwawień w badaniu PLATO (patrz tabela 5). Do przerwania leczenia z powodu krwawień dochodziło częściej podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg niż podczas stosowania ASA w monoterapii (6,2% oraz 1,5%). Większość z tych krwawień miała mniejsze nasilenie (klasyfikowano je jako krwawienia wymagające pomocy medycznej wg TIMI), np. krwotoki z nos, siniaki i krwiaki.

Profil krwawień związanych ze stosowaniem tikagreloru w dawce 60 mg był spójny w szeregu wyodrębnionych wcześniej podgrup (np. wg wieku, płci, masy ciała, rasy, regionu geograficznego, stanów współistniejących, równocześnie stosowanego leczenia i historii choroby) w przypadku poważnych krwawień wg TIMI, poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień wg PLATO.

Krwawienia śródczaszkowe: samoistne krwawienia śródczaszkowe (ICH) obserwowano z podobną częstością u pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg i ASA w monoterapii (n=13, 0,2% w obu badanych grupach). W przypadku ICH urazowych i związanych z zabiegami zaobserwowano niewielkie zwiększenie ich częstości występowania u pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 60 mg (n=15, 0,2%) w porównaniu z ASA w monoterapii (n=10, 0,1%). Wystąpiło 6 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg i 5 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas stosowania ASA w monoterapii. Częstość występowania krwawień śródczaszkowych była niewielka w obu leczonych grupach, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Duszność

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Brilique zgłaszają duszność, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność powysiłkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność) odnotowano u 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 90 mg dwa razy na dobę i u 7,8% pacjentów leczonych kłopidogrelem w dawce 75 mg raz na dobę. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych kłopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali duszność za przyczynowo związaną z leczeniem i było kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% tikagrelor; 0,02% kłopidogrel), (patrz punkt 4.4). Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześniej na początku leczenia.

W porównaniu z kłopidogrelem, pacjenci z astmą/POCHP leczeni tikagrelorem mogą mieć zwiększone ryzyko pojawienia się nie-ciężkiej duszności (3,29 % tikagrelor vs 0,53% kłopidogrel) i ciężkiej duszności (0,38% tikagrelor vs 0,00% kłopidogrel). W wartościach bezwzględnych, to ryzyko jest wyższe niż dla całej populacji badania PLATO. Należy zachować ostrożność stosując tikagrelor u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Około 30% epizodów duszności ustępowało w ciągu 7 dni. W badaniu PLATO byli pacjenci z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, POChP albo astmą; ci pacjenci, i pacjenci w podeszłym wieku, częściej zgłaszali duszność. 0,9% pacjentów w grupie leczonej Brilique zrezygnowało z leczenia z powodu duszności w porównaniu do 0,1% w grupie leczonej kłopidogrelem. Zwiększona częstość epizodów duszności w trakcie stosowania leku Brilique nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4). Brilique nie wpływa na testy czynnościowe płuc.

W badaniu PEGASUS duszność odnotowano u 14,2% pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy na dobę i u 5,5% pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii. Podobnie jak w badaniu PLATO, większość przypadków zgłoszonej duszności miała nasilenie lekkie do umiarkowanego (patrz punkt 4.4). Pacjenci, którzy zgłaszali duszność, byli na ogół starsi i częściej mieli duszność, POChP lub astmę w wywiadzie.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących kłopidogrel. Odpowiednie liczby w badaniu PEGASUS wynosiły 9,1%, 8,8% i 5,5% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych kłopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelorem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku kłopidogrelu. W badaniu PEGASUS stwierdzono odwracalne zwiększenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% w przypadku odpowiednio tikagreloru w dawce 90 mg i 60 mg, wobec zmniejszenia go o 1,5% w grupie placebo. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie kłopidogrelu. Odpowiednie częstości występowania dny/dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wynosiły 1,6%, 1,5% i 1,1% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Tikagrelor jest dobrze tolerowany po zastosowaniu pojedynczej dawki nie większej niż 900 mg. W badaniu, w którym stosowano pojedynczą, zwiększającą się dawkę, toksyczność w obrębie żołądka i jelit była zależna od dawki. Do innych, klinicznie znaczących działań niepożądanych, które mogą wystąpić po przedawkowaniu, zaliczają się duszność i pauzy komorowe (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić powyższe potencjalne działania niepożądane i należy rozważyć monitorowanie elektrokardiogramu (EKG).

Obecnie nie jest znane antidotum, które niweluje działanie tikagreloru i nie należy się spodziewać, że tikagrelor będzie usuwany podczas dializy (patrz punkt 4.4). Leczenie przedawkowania należy prowadzić zgodnie z miejscową standardową praktyką medyczną. Spodziewanym efektem przedawkowania tikagreloru jest ryzyko przedłużającego się czasu trwania krwawienia, związanego z zahamowaniem płytek krwi. Jeśli wystąpi krwawienie, należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC24

Mechanizm działania

Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej grupy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP). Tikagrelor jest doustnym, bezpośrednio działającym, selektywnym i wiążącym się odwracalnie antagonistą receptora P2Y₁₂, który zapobiega ADP-zależnej aktywacji i agregacji płytek związanej z receptorem P2Y₁₂. Tikagrelor nie zapobiega wiązaniu ADP, ale po przyłączeniu się do receptora P2Y₁₂ zapobiega stymulowanemu przez ADP przekazywaniu sygnału. Ponieważ płytki krwi uczestniczą w inicjowaniu i (lub) progresji zakrzepowych powikłań miażdżycy, wykazano, że

hamowanie czynności płytek krwi zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca czy udar mózgu.

Tikagrelor zwiększa także lokalne stężenia endogennej adenozyiny na skutek hamowania równowagowego transportera nukleozydów-1 (ENT-1, ang. *equilibrative nucleoside transporter 1*).

Wykazano, że tikagrelor nasila następujące, zależne od adenozyiny, działania u zdrowych ochotników oraz pacjentów z OZW: rozszerzenie naczyń krwionośnych (mierzone jako wzrost przepływu wieńcowego u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z OZW; ból głowy), hamowanie czynności płytek krwi (w pełnej krwi ludzkiej w warunkach *in vitro*) oraz duszność. Jednak związek pomiędzy obserwowanym zwiększeniem ilości adenozyiny a skutkami klinicznymi (np. zachorowalność-śmiertelność) nie został wyraźnie określony.

Działanie farmakodynamiczne

Początek działania

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosujących kwas acetylosalicylowy tikagrelor wykazuje szybki początek działania farmakologicznego, czego przejawem jest średnie zahamowanie agregacji płytek (IPA) równe około 41% po 30 minutach od zastosowania tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg z maksymalnym wpływem IPA równym 89% po upływie 2 do 4 godzin od zastosowania leku, utrzymującym się od 2 do 8 godzin. U 90% pacjentów największy stopień zahamowania płytek, przewyższający 70%, obserwowany jest po 2 godzinach od zastosowania leku.

Koniec działania

Jeśli jest planowane wykonanie zabiegu CABG, ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem tikagreloru jest większe w porównaniu z kłopidogrelem po zaprzestaniu stosowania na krócej niż 96 godzin przed zabiegiem.

Dane dotyczące zmiany terapii

Zmiana leczenia z kłopidogrelem w dawce 75 mg na tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę skutkuje zwiększeniem IPA o 26,4% w liczbach bezwzględnych, a zmiana z tikagreloru na kłopidogrel powoduje zmniejszenie IPA o 24,5% w liczbach bezwzględnych. Pacjenci mogą być przedstawiani z kłopidogrelem na tikagrelor bez zaburzenia działania przeciwplatekowego (patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Dane kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tikagreloru pochodzą z dwóch badań fazy 3:

- z badania PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], w którym tikagrelor porównywano z kłopidogrelem, przy czym oba te leki podawano w skojarzeniu z ASA (kwas acetylosalicylowy) i z innymi standardowymi sposobami leczenia;
- z badania PEGASUS TIMI-54 [*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*], w którym tikagrelor w skojarzeniu z ASA porównywano z ASA w monoterapii.

Badanie PLATO (ostre zespoły wieńcowe)

Badanie PLATO objęło 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy zgłaszali się w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów niestabilnej dusznicy (UA), zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i którzy byli wstępnie leczeni farmakologicznie, lub mieli wykonaną przezskórną interwencję wieńcową (PCI), lub mieli wykonane CABG.

Skuteczność kliniczna

W połączeniu z dobową dawką ASA tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę był lepszy niż kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę w zapobieganiu wystąpieniu złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), przy czym różnica wynikała głównie z liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów mięśnia sercowego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce początkowej 300 mg (u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej możliwa była dawka wynosząca 600 mg) lub tikagrelor w dawce 180 mg.

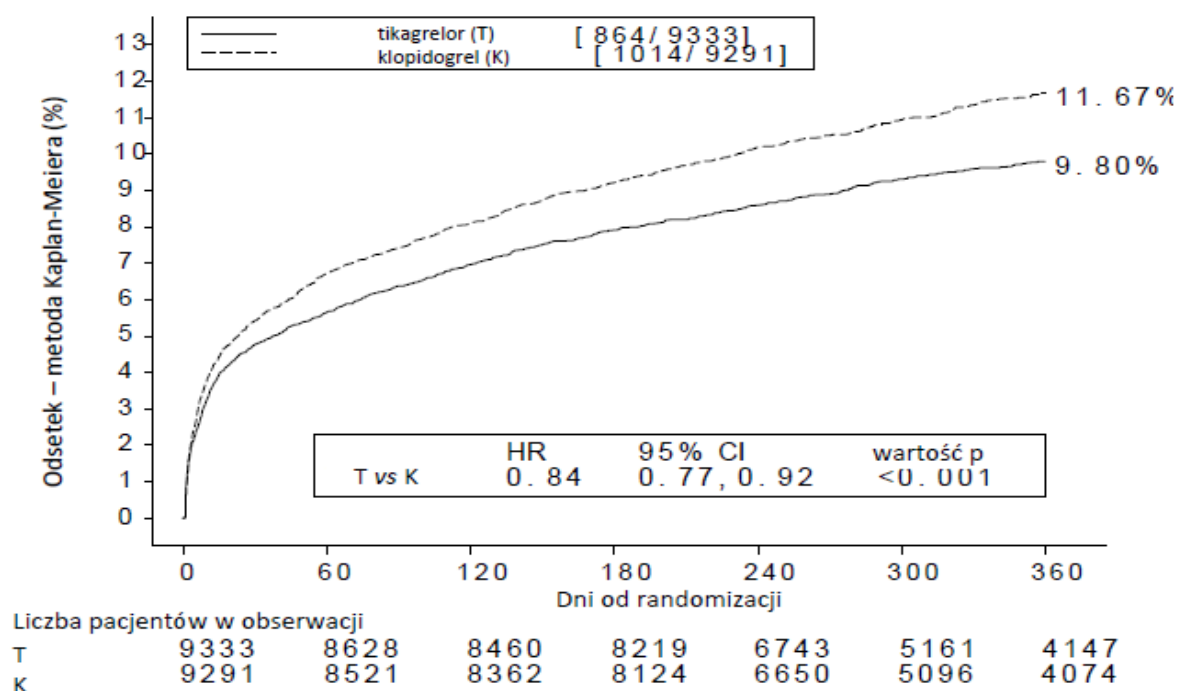
Taki wynik uzyskano wcześniej (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR] 0,6% i względna redukcja ryzyka [RRR] 12% w 30. dniu), a skuteczność leczenia utrzymywała się nadal przez cały okres 12 miesięcy, osiągając ARR 1,9% w ciągu roku i RRR 16%. Te wyniki wskazują, że odpowiedni czas leczenia pacjentów tikagrelolem 90 mg dwa razy na dobę wynosi 12 miesięcy (patrz punkt 4.2). Leczenie 54 pacjentów z OZW tikagrelolem zamiast kłopidogrelem zapobiega 1 incydentowi sercowo-naczyniowemu; leczenie 91 pacjentów zapobiega 1 zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz wykres 1 i tabela 4).

Lepsze wyniki leczenia tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem są w sposób spójny widoczne w wielu podgrupach pacjentów, włączając masę ciała, płeć, cukrzycę w wywiadzie, przemijające napady niedokrwienne lub udar niezwiązany z krwotokiem lub rewaskularyzacją; jednoczesne leczenie z zastosowaniem heparyny, inhibitorów GpIIb/IIIa i inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5); ostateczne rozpoznanie kliniczne (STEMI, NSTEMI czy UA) i planowany w czasie randomizacji sposób leczenia (leczenie inwazyjne lub zachowawcze).

Z niewielką znamiennością efekt leczenia różnił się w zależności od regionu, przez co współczynnik ryzyka (HR) dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazuje na korzyści ze stosowania tikagreloru na całym świecie z wyjątkiem Ameryki Północnej, która reprezentuje około 10% ogółu badanej populacji, gdzie wynik HR jest korzystniejszy dla kłopidogrelu (obecność interakcji $p=0,045$). Analizy czynnikowe wskazują na możliwość istnienia związku z dawką ASA, co oznacza, że obserwowano zmniejszenie skuteczności tikagreloru wraz ze zwiększeniem dawek ASA. Dawki ASA do przewlekłego stosowania z produktem Brilique powinny wynosić 75 – 150 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykres 1 pokazuje szacunkowe ryzyko pierwszego wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia złożonego punktu końcowego do oceny skuteczności.

Wykres 1 – Analiza pierwszorzędowego klinicznego złożonego punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (PLATO)



Tikagrelor zmniejszał częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w porównaniu z klopidogrelem, w obu grupach pacjentów UA/NSTEMI i STEMI (tabela 4). Z tego względu produkt Brilique w dawce 90 mg dwa razy na dobę łącznie z ASA w małej dawce można stosować u pacjentów z OZW (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka [NSTEMI] lub zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie oraz u pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowemu (CABG).

Tabela 4 - Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9333	Klopidogrel 75 mg raz na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9291	ARR^a (%/rok)	RRR^a (%) (95% CI)	Wartość <i>p</i>
Zgon z przyczyn CV (sercowo-naczyniowych), MI (zawał serca z wyjątkiem niemego MI) lub udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plan leczenia inwazyjnego	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plan leczenia zachowawczego	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d

Zgon z przyczyn CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (z wyjątkiem niemego MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI (z wyjątkiem niemego MI), lub udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Zgon z przyczyn CV, ogółem MI, udar, SRI, RI, TIA, lub inne ATE	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Skrzeplina zamykająca stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = bezwzględna redukcja ryzyka; RRR = względna redukcja ryzyka = (1-ryzyko względne) x 100%. Ujemna wartość RRR wskazuje na względny wzrost ryzyka.

^b Z wyłączeniem niemego MI.

^c SRI = poważne nawracające niedokrwienie; RI = nawracające niedokrwienie; TIA = przemijający napad niedokrwienny; ATE = tętniczy incydent zakrzepowy. Ogółem MI obejmuje zawał niemy, za datę incydentu przyjęto datę wykrycia.

^d Nominalna wartość istotności; wszystkie pozostałe wartości są formalnie istotne statystycznie zgodnie z predefiniowanym testowaniem hierarchicznym.

Subanaliza genetyczna w badaniu PLATO

Genotypowanie pod kątem CYP2C19 i ABCB1, wykonane w badaniu PLATO u 10 285 pacjentów, pozwoliło na określenie relacji między grupami genotypowymi a wynikami badania PLATO.

Wyższosc tikagreloru nad kłopidogrelem w zmniejszaniu liczby ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych nie była znamienne zależna od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Podobnie jak w całym badaniu PLATO, całkowita liczba ciężkich krwawień wg definicji PLATO nie różniła się w grupie tikagreloru i kłopidogrelu, niezależnie od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Krwawienia ciężkie zgodnie z definicją PLATO, niezwiązane z CABG występowały częściej w grupie tikagrelolu w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów z utratą jednego lub więcej funkcyjnych alleli CYP2C19, ale podobnie do grupy kłopidogrelu u pacjentów bez utraty alleli funkcyjnych.

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub ciężkie krwawienie wg definicji PLATO) wskazuje, że korzyści wynikające ze skuteczności tikagreloru, w porównaniu z kłopidogrelem, nie są utracone z powodu liczby ciężkich krwawień (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) przez okres 12 miesięcy od wystąpienia OZW.

Bezpieczeństwo kliniczne

Podgrupa z badaniem Holtera

W celu zbadania występowania pauz komorowych i innych arytmii w trakcie badania PLATO badacze monitorowali metodą Holtera podgrupę blisko 3000 pacjentów, z których u około 2000 wykonano zapisy w ostrej fazie OZW i po upływie miesiąca. Podstawową obserwowaną zmienną było występowanie pauz komorowych ≥ 3 sekundy. Większą liczbę pauz komorowych obserwowano w grupie tikagreloru (6,0%) niż w grupie kłopidogrelu (3,5%) w ostrej fazie OZW; i po upływie miesiąca – odpowiednio 2,2% i 1,6% (patrz punkt 4.4). Zwiększona częstość pauz komorowych w ostrej fazie OZW obserwowana była wyraźniej u pacjentów leczonych tikagrelorem z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie (9,2% wobec 5,4% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca w wywiadzie; w przypadku kłopidogrelu, 4,0% pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie i 3,6% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca). Ta dysproporcja nie wystąpiła po 1 miesiącu: 2% vs 2,1% w przypadku pacjentów stosujących tikagrelor, odpowiednio z lub bez zastoinowej niewydolności serca; i 3,8% wobec 1,4% w przypadku stosowania kłopidogrelu. Nie

stwierdzono niekorzystnych konsekwencji klinicznych towarzyszących tym nieprawidłowościom (włączając zastosowanie rozrusznika) w tej grupie pacjentów.

Badanie PEGASUS (zawał mięśnia sercowego w wywiadzie)

Badanie PEGASUS TIMI-54 było obejmującym 21 162 pacjentów, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, międzynarodowym badaniem wielośrodkowym o przebiegu zależnym od punktów końcowych, oceniającym zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym dzięki stosowaniu tikagreloru w 2 dawkach (albo 90 mg dwa razy na dobę, albo 60 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA w małej dawce (75-150 mg) w porównaniu z ASA w monoterapii u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia takich zdarzeń.

Pacjentów kwalifikowano do udziału w badaniu, gdy byli w wieku, co najmniej 50 lat, przebyli w przeszłości zawał serca (w okresie od 1 do 3 lat przed randomizacją) i mieli, co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym: wiek ≥ 65 lat, cukrzycę wymagającą leczenia farmakologicznego, drugi przebyty zawał serca, cechy wielonaczyniowej choroby wieńcowej lub przewlekłą niekrajcową niewydolność nerek.

Pacjenci nie kwalifikowali się do udziału w badaniu, gdy planowano u nich stosowanie antagonisty receptora P2Y₁₂, dipirydamolu, cylostazolu lub leczenia przeciwzakrzepowego w okresie badania; jeśli występowało u nich zaburzenie krwotoczne lub mieli udar niedokrwienny mózgu albo krwawienie śródczaszkowe, guz ośrodkowego układu nerwowego lub nieprawidłową budowę naczyń śródczaszkowych w wywiadzie; jeśli wystąpiło u nich krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie ostatnich 6 miesięcy lub przebyli poważny zabieg chirurgiczny w okresie ostatnich 30 dni.

Skuteczność kliniczna

Wykres 2 – Analiza pierwszorzędowego klinicznego złożonego punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (PEGASUS)

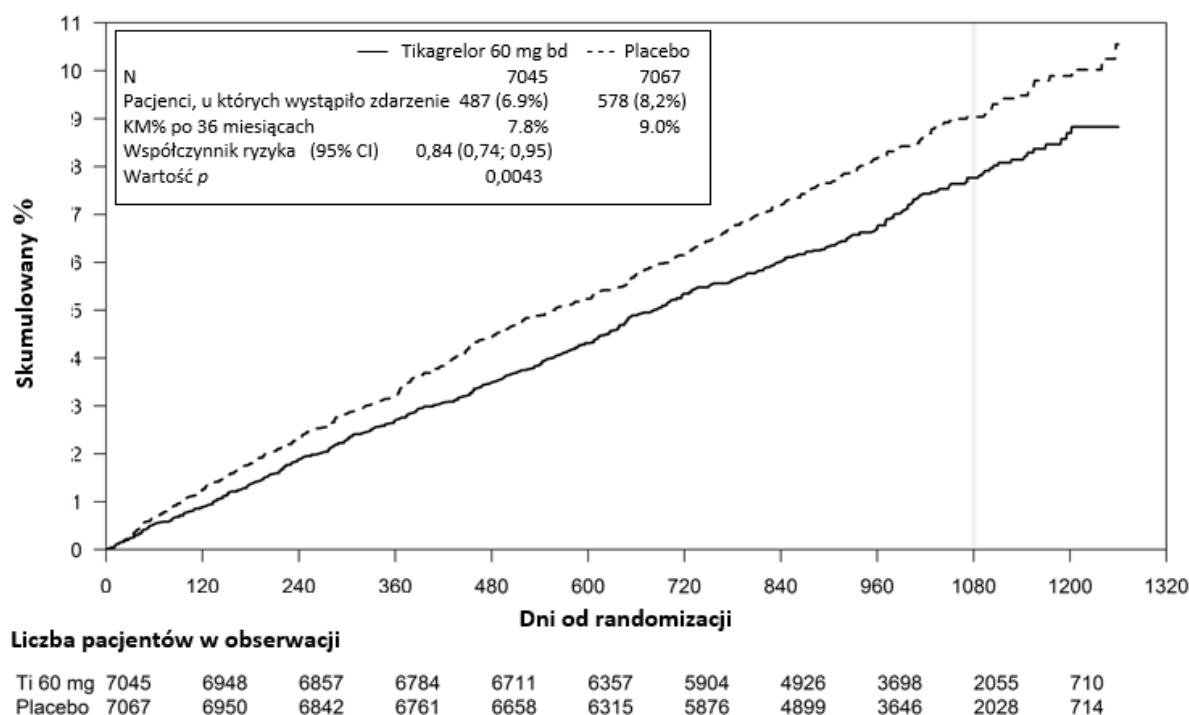


Tabela 5 - Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (PEGASUS)

Cecha	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N = 7045			ASA w monoterapii N = 7067		Wartość p
	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	HR (95% CI)	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	
Pierwszorzędowy punkt końcowy						
Złożony punkt końcowy zgonu z przyczyn CV/MI/udaru mózgu	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Udar mózgu	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337

	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N = 7045			ASA w monoterapii N = 7067		Wartość p
Cecha	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	HR (95% CI)	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	
Drugorzędowy punkt końcowy						
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Współczynnik ryzyka i wartości p obliczono oddzielnie w odniesieniu do tikagreloru w porównaniu z ASA w monoterapii z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Procent obliczony metodą KM po 36 miesiącach.

Uwaga: liczbą pierwszych zdarzeń w przypadku komponentów: zgon z przyczyn CV, MI i udar mózgu jest rzeczywistą liczbą pierwszych zdarzeń stanowiących każdy z komponentów i nie sumują się one do liczby zdarzeń stanowiących złożony punkt końcowy.

(s) wskazuje na istotność statystyczną

CI = przedział ufności; CV = sercowo-naczyniowe; HR = współczynnik ryzyka; KM = Kaplan-Meier; MI = zawał serca; N = liczba pacjentów.

Oba schematy leczenia tikagrelorem w skojarzeniu z ASA (z zastosowaniem dawek tikagreloru 60 mg dwa razy na dobę i 90 mg dwa razy na dobę) wykazywały przewagę nad ASA w monoterapii pod względem zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym (złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu), z niezmiennym skutkiem leczenia w całym okresie badania, co dało wskaźniki 16% RRR i 1,27% ARR w grupie tikagreloru w dawce 60 mg oraz 15% RRR i 1,19% ARR w grupie tikagreloru w dawce 90 mg.

Chociaż profile skuteczności dawek 90 mg i 60 mg były podobne, istnieją dane świadczące o tym, że mniejsza dawka wykazuje korzystniejszy profil tolerancji i bezpieczeństwa w stosunku do ryzyka krwawień i duszności. W związku z tym tylko produkt leczniczy Brilique w dawce 60 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA jest zalecany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym.

W porównaniu z ASA w monoterapii, stosowanie tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu. Każdy z komponentów przyczynił się do zmniejszenia częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych 17% RRR, zawał serca 16% RRR i udar mózgu 25% RRR).

Współczynnik RRR złożonego punktu końcowego w okresie od 1. do 360. dnia (17% RRR) i począwszy od 361. dnia (16% RRR) był podobny. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa użycia tikagreloru powyżej 3 lat przedłużonego leczenia są ograniczone.

Nie ma danych dotyczących korzyści stosowania (brak redukcji pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego dotyczącego śmierci sercowo-naczyniowej, zawału serca i udaru przy wzroście poważnych krwawień) tikagreloru 60 mg dwa razy na dobę u pacjentów klinicznie stabilnych powyżej 2 lat od zawału serca lub kiedy więcej niż rok upłynął od zaprzestania przyjmowania poprzedniego ADP inhibitora (patrz punkt 4.2)

Bezpieczeństwo kliniczne

Częstość przerywania leczenia tikagrelorom 60 mg z powodu krwawień i duszności była wyższa u pacjentów powyżej 75. roku życia (42%) niż u pacjentów młodszych (od 23 do 31%) z różnicą w stosunku do placebo większą niż 10% (42% vs 29%) u pacjentów >75 roku życia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Brilique we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w dopuszczonym wskazaniu (informacje na temat stosowania produktu u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tikagrelor wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na tikagrelor i jego czynny metabolit (AR-C124910XX) jest w przybliżeniu zależna od dawki, w przedziale do 1260 mg.

Wchłanianie

Wchłanianie tikagreloru jest szybkie, mediana czasu t_{max} wynosi około 1,5 godziny. Tworzenie się głównego krążącego metabolitu AR-C124910XX (również czynny) z tikagreloru jest szybkie, mediana t_{max} wynosi około 2,5 godziny. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 90 mg tikagreloru na czczo zdrowym ochotnikom C_{max} wynosi 529 ng/ml, a AUC 3451 ng*h/ml. Dla metabolitu powiązane z substancją wyjściową współczynniki wynoszą 0,28 dla C_{max} i 0,42 dla AUC. Farmakokinetyka tikagreloru i AR-C124910XX u chorych z zawałem serca w wywiadzie była zasadniczo podobna do obserwowanej w populacji pacjentów z OZW. Według analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniu PEGASUS mediana tikagreloru C_{max} wynosiła 391 ng/ml i AUC wynosiło 3801 ng*h/ml w stanie stacjonarnym po podaniu tikagreloru w dawce 60 mg. W przypadku tikagreloru w dawce 90 mg C_{max} wynosiło 627 ng/ml i AUC wynosiło 6255 ng*h/ml w stanie stacjonarnym.

Średnią bezwzględną biodostępność tikagreloru oszacowano na 36%. Spożycie wysokotłuszczowego posiłku skutkuje zwiększeniem AUC tikagreloru o 21% i zmniejszeniem C_{max} czynnego metabolitu o 22%, ale nie spowodowało zmian C_{max} tikagreloru i AUC czynnego metabolitu. Uważa się, że te niewielkie zmiany mają minimalne znaczenie kliniczne, dlatego też tikagrelor może być zażywany w trakcie posiłków lub niezależnie od nich. Zarówno tikagrelor, jak i czynny metabolit są substratami glikoproteiny P (P-gp).

Tikagrelor w postaci rozgniecionych tabletek wymieszanych z wodą, podanych doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy ma biodostępność porównywalną do tabletki podawanej w całości w zakresie AUC i C_{max} dla tikagreloru i aktywnego metabolitu. Ekspozycja początkowa (0,5 i 1 godzina po podaniu) tikagreloru zastosowanego w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej z wodą była większa niż zastosowanego w postaci całej (niepokruszonej) tabletki, z zasadniczo identycznym profilem stężeń w późniejszym czasie (od 2 do 48 godzin).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 87,5 l. Tikagrelor i czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (>99,0%).

Biotransformacja

CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm tikagreloru i tworzenie czynnego metabolitu a ich interakcje z innymi substratami izoenzymu CYP3A obejmują zarówno aktywację jak i hamowanie.

Główny metabolit tikagreloru, AR-C124910XX, jest także czynny, co określono w badaniach *in vitro*, w których wiąże się on z receptorem płytkowym ADP P2Y₁₂. Ogólnoustrojowe narażenie na czynny metabolit stanowi około 30 – 40% narażenia na tikagrelor.

Eliminacja

Podstawowa droga eliminacji tikagreloru to metabolizm wątrobowy. Po podawaniu znakowanego radioaktywnie tikagreloru, średni wychwyty zwrotny radioaktywności wynosił około 84% (57,8% w kale i 26,5% w moczu). Odzyskany tikagrelor i czynny metabolit w moczu w obydwu przypadkach stanowiły mniej niż 1% zastosowanej dawki. Główną drogą eliminacji czynnego metabolitu jest najprawdopodobniej wydzielenie z żółcią. Średni okres półtrwania wynosił około 7 godzin dla tikagreloru i 8,5 godziny dla czynnego metabolitu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W trakcie analiz farmakokinetycznych w populacjach, u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z OZW obserwowano większe narażenie na tikagrelor (o około 25% dla C_{max} i AUC) i na czynny metabolit w porównaniu do młodszych pacjentów. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Tikagrelor nie był badany u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Płeć

U kobiet obserwowano większe narażenie na tikagrelor i na czynny metabolit niż u mężczyzn. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie.

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) narażenie na tikagrelor było o około 20% mniejsze zaś narażenie na czynny metabolit było około 17% większe niż w przypadku pacjentów z prawidłową funkcją nerek (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

C_{max} i AUC tikagreloru było odpowiednio 12% i 23% większe u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby w porównaniu do odpowiadających im zdrowych osobników, jednak działanie tikagreloru hamujące agregację płytek było podobne w obu grupach. Nie ma konieczności korygowania dawek u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i nie są dostępne informacje na temat jego farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. U pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zwiększeniem wyników jednej lub dwóch prób wątrobowych stężenie tikagreloru w osoczu było średnio podobne lub nieco większe do mierzonego u pacjentów bez wyjściowego zwiększenia tych parametrów. Nie jest konieczna korekta dawkowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Różnice rasowe

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwuje się o 39% większą średnią biodostępność w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. U pacjentów, którzy określają swoją rasę jako czarną, biodostępność tikagreloru jest o 18% mniejsza niż u pacjentów rasy kaukaskiej. W badaniach farmakologii klinicznej wśród Japończyków obserwowano większe o mniej więcej 40% (a o 20% po dostosowaniu do masy ciała) narażenie na tikagrelor (C_{max} i AUC), w porównaniu do osób rasy kaukaskiej. Narażenie u pacjentów określających swoją rasę jako latynoską było podobne do pacjentów rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych tikagreloru i jego głównego metabolitu, które dotyczyły bezpieczeństwa farmakoterapii, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym oraz potencjalnej genotoksyczności nie wykazały niedopuszczalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi.

Przy odpowiadającym warunkom klinicznym narażeniu u kilku gatunków zwierząt zaobserwowano podrażnienie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

U samic szczurów, którym podawano tikagrelor w dużych dawkach, zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków guzów macicy (gruczolakoraki) i zwiększenie liczby przypadków gruczolaków wątroby. Mechanizm powstawania guzów macicy u szczurów polega prawdopodobnie na zaburzeniu równowagi hormonalnej, która może prowadzić do powstania guzów u szczurów. Mechanizm powstawania gruczolaków wątroby to prawdopodobnie specyficzne dla gryzoni zwiększenie aktywności enzymatycznej w wątrobie. Dlatego uważa się za mało prawdopodobne, aby te przypadki rakotwórczości miały znaczenie dla ludzi.

U szczurów obserwowano niewielkie nieprawidłowości rozwojowe przy podawaniu ciężarnym samicom dawek toksycznych (margines bezpieczeństwa 5,1). U płodów królików obserwowano niewielkie opóźnienie dojrzewania wątroby i rozwoju układu szkieletowego, gdy ciężarnym samicom podawano duże dawki bez oznak toksyczności u ciężarnych samic (margines bezpieczeństwa 4,5).

Badania na szczurach i królikach wykazały toksyczne działanie na rozmnażanie, z niewielkim zmniejszeniem przyrostu masy ciała ciężarnych samic oraz zmniejszoną przeżywalnością noworodków i mniejszą wagą urodzeniową oraz opóźnionym wzrostem. Tikagrelor powodował u samic szczurów nieregularne cykle (w większości wydłużone), ale nie wpływał na całkowitą płodność u samców i samic szczurów. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone ze znakowanym radioaktywnie tikagrelorem wykazały, że zarówno sama substancja czynna jak i jej metabolity przenikają do mleka szczurów (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E 421)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Magnezu stearynian (E 470b)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Otoczka tabletki

Tytanu dwutlenek (E 171)

Czarny żelaza tlenek (E 172)

Czerwony żelaza tlenek (E 172)

Makrogol 400

Hypromeloza (E 464)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Przezroczyste blistry z folii PVC-PVDC/Al (symbole: słońce/księżyc), w tekturowych pudełkach zawierających 60 tabletek (6 x 10 tabletek) lub 180 tabletek (18 x 10 tabletek).
- Przezroczyste blistry kalendarzowe z folii PVC-PVDC/Al, zawierające dni tygodnia (symbole: słońce/księżyc), w tekturowych pudełkach zawierających 14 tabletek (1 x 14 tabletek), 56 tabletek (4 x 14 tabletek) lub 168 tabletek (12 x 14 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/655/007-011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 grudnia 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipca 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique, 90 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg tikagreloru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki z oznakowaniem „90” nad „T” po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów:

- z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub
- z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie przyjmować również małą dawkę podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego (ASA) 75-150 mg, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane.

Ostre zespoły wieńcowe

Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Brilique 90 mg dwa razy na dobę, powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerywania leczenia (patrz punkt 5.1).

Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie

Zalecaną dawką produktu Brilique jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużone leczenie pacjentów z przebyłym, co najmniej rok temu, zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1). Leczenie można zacząć bez przerywania, jako kontynuację początkowego rocznego leczenia produktem leczniczym Brilique 90 mg lub innym lekiem hamującym receptory difosforanu adenozyliny (ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do 2 lat po zawałe serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Brilique po 3 latach długotrwałego leczenia są ograniczone.

Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Brilique należy podać 24 godziny po ostatniej dawce innego leku przeciwplatekowego

Pominięcie dawki

Należy także unikać błędów w schemacie dawkowania. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów dializowanych i dlatego nie zaleca się stosowania tikagreloru w tej grupie pacjentów.

Niewydolność wątroby

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i z tego powodu jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak tikagrelor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tikagreloru u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak danych na ten temat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Brilique może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem tabletki/tabletek w całości, tabletkę można rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast wypić. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość.

Zmieszaną z wodą rozgniecioną tabletkę (lub tabletki) można również podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (CH8 lub większy). Ważne jest, aby przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy wodą po podaniu mieszaniny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.8).
- Czynne krwawienie patologiczne.
- Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawień

U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym

(patrz punkty 4.8 i 5.1). W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania tikagreloru należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów:

- Pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego). Stosowanie tikagreloru jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).
- Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrynolityczne) zastosowane w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki tikagreloru.

Brak jest danych dotyczących korzystnego wpływu transfuzji płytek na hemostazę u pacjentów stosujących tikagrelor; krążący tikagrelor może hamować przetoczone płytki. Ponieważ zastosowanie dezmopresyny wraz z tikagrelorem nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby dezmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5).

Leczenie przeciwfibrinolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) i (lub) leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa mogą zwiększać hemostazę. Tikagrelor może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana.

Zabiegi chirurgiczne

Należy poinstruować pacjentów, aby przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu tikagreloru.

U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej kłopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwplatek nie jest pożądane, tikagrelor należy odstawić na 7 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1).

Pacjenci po przebytych niedokrwiennych udarach mózgu

Pacjenci z OZW po przebytych niedokrwiennych udarach mózgu mogą być leczeni produktem Brilique przez maksymalnie 12 miesięcy (badanie PLATO).

Do badania PEGASUS nie włączono pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z przebytych niedokrwiennych udarem mózgu. Z tego powodu, z uwagi na brak danych, nie zaleca się u tych pacjentów kontynuacji leczenia po upływie roku.

Niewydolność wątroby

Stosowanie tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3). Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, w związku z czym zaleca się zachowanie ostrożności u tych chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii

Z powodu występowania, w większości bezobjawowych, pauz komorowych we wcześniejszym badaniu klinicznym, pacjenci ze zwiększonym ryzykiem incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, tikagrelor powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Jednak nie ma dowodów na klinicznie znaczące działania niepożądane zaobserwowane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagoniści wapnia o typie diltiazemu i werapamilu i 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5).

W trakcie badania PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących kłopidogrel, obserwowano pauzy komorowe ≥ 3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych dzięki badaniu Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednomiesięcznej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z kłopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczepień rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Duszność

Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru. Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, tikagrelor powinien być odstawiony. Dokładniejsze informacje podano w punkcie 4.8.

Zwiększenie stężenia kreatyniny

Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonywać badania kontrolne czynności nerek zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. U pacjentów z OZW zaleca się kontrolę czynności nerek również po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tikagrelorem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ARB).

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

W trakcie leczenia tikagrelorem może się rozwinąć hiperurykemia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczanową.

Inne

Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do kłopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg), (patrz punkt 5.1).

Przedwczesne przerwanie leczenia

Przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca spowodowanego chorobą podstawową. Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tikagrelor jest przede wszystkim substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego łagodnym inhibitorem. Tikagrelor jest również substratem glikoproteiny P (P-gp) i słabym inhibitorem P-gp i może zwiększać narażenie na substraty P-gp.

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie tikagreloru

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4 Inhibitory CYP3A4

- Silne inhibitory CYP3A4 – jednoczesne stosowanie ketokonazolu z tikagrelorom spowodowało 2,4-krotne zwiększenie C_{max} i 7,3-krotne AUC tikagreloru. C_{max} i AUC czynnego metabolitu było zmniejszone odpowiednio o 89% i 56%. Przewiduje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) wywołują podobne działanie i dlatego jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 z tikagrelorom jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Umiarkowane inhibitory CYP3A4 – jednoczesne zastosowanie diltiazemu i tikagreloru spowodowało zwiększenie C_{max} tikagreloru o 69%, a AUC 2,7-krotnie oraz zmniejszenie C_{max} czynnego metabolitu o 38%, bez wpływu na jego AUC. Tikagrelor nie wpłynął na stężenie diltiazemu w osoczu. Inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, erytromycyna i flukonazol) mogą wykazywać podobne działanie i również mogą być stosowane jednocześnie z tikagrelorom.

Induktory CYP3A

Jednoczesne zastosowanie ryfampicyny i tikagreloru zmniejszyło C_{max} i AUC tikagreloru odpowiednio o 73% i 86%. C_{max} czynnego metabolitu nie uległo zmianie, a jego AUC zmniejszyło się o 46%. Przewiduje się, że inne induktory CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina i fenobarbital) również zmniejszają narażenie na tikagrelor. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych induktorów CYP3A może zmniejszyć stężenie i skuteczność tikagreloru, dlatego jednoczesne stosowanie ich z tikagrelorom nie jest zalecane.

Cyklosporyna (inhibitor P-gp i CYP3A)

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny (600 mg) i tikagreloru podwyższyło 2,3-krotnie C_{max} tikagreloru, a AUC – 2,8-krotnie. W obecności cyklosporyny AUC czynnego metabolitu tikagreloru wzrosło o 32% a C_{max} zmalało o 15%.

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania tikagreloru i innych substancji czynnych będących silnymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. werapamil, chinidyna), które mogą zwiększać narażenie na tikagrelor. Jeśli nie można uniknąć leczenia skojarzonego, ich jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

Inne

Badania dotyczące farmakologii klinicznej interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie tikagreloru z heparyną, enoksaparyną i ASA lub dezmpresyną nie wpływało na farmakokinetykę tikagreloru lub jego czynnego metabolitu, lub indukowaną przez ADP agregację płytek w porównaniu ze stosowaniem samego tikagreloru. Jeśli jest to klinicznie wskazane, produkty lecznicze zmieniające hemostazę powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z tikagrelorom.

Obserwowano 2-krotnie zwiększoną ekspozycję na tikagrelor po spożyciu w ciągu dnia dużych ilości soku grejfrutowego (3 x 200 ml). Nie należy się spodziewać, by ta zwiększona ekspozycja miała znaczenie kliniczne dla większości pacjentów.

Wpływ tikagreloru na działanie innych leków

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4

- Symwastatyna – jednoczesne stosowanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie C_{max} symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz zwiększenie C_{max} kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52% z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2- lub 3-krotnego. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je uwzględnić w ocenie potencjalnych korzyści tego skojarzenia. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na

stężenie tikagreloru w osoczu. Tikagrelor może mieć podobny wpływ na stosowanie lowastatyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną lub lowastatyną w dawkach większych niż 40 mg.

- *Atorwastatyna* – jednoczesne stosowanie atorwastatyny i tikagreloru powoduje zwiększenie C_{max} i AUC kwasu atorwastatyny odpowiednio o 23% i 36%. Podobne zwiększenie AUC i C_{max} obserwowano dla wszystkich metabolitów kwasu atorwastatyny. Uważa się, że nie jest to istotne klinicznie.
- Nie można wykluczyć podobnego wpływu na inne statyny metabolizowane przez CYP3A4. W badaniu PLATO pacjenci stosujący tikagrelor przyjmowali różne statyny. Wśród pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy stosowali tikagrelor i statyny, u 93% nie zgłoszono obawy o bezpieczeństwo leczenia statyną.

Tikagrelor jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. cyzapryd i alkaloidy sporyszu), ponieważ tikagrelor może powodować zwiększenie narażenia na te produkty lecznicze.

Substraty P-gp (w tym digoksyna, cyklosporyna)

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa C_{max} i AUC digoksyny odpowiednio o 75% i 28%. Średnie stężenia digoksyny w fazie eliminacji zwiększyły się o około 30% po jednoczesnym zastosowaniu z tikagrelorem, z pojedynczymi przypadkami maksymalnie 2-krotnego zwiększenia. Obecność digoksyny nie wpływa na C_{max} i AUC tikagreloru i jego czynnego metabolitu. Dlatego zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną i (lub) monitorowanie parametrów laboratoryjnych podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, zależnych od P-gp, takich jak digoksyna i tikagrelor.

Tikagrelor nie wpływał na stężenie cyklosporyny we krwi. Nie badano wpływu tikagreloru na inne substraty P-gp.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i tolbutamidu nie spowodowało zmiany stężenia w osoczu żadnego z tych produktów leczniczych, co sugeruje, że tikagrelor nie jest inhibitorem CYP2C9 i jest mało prawdopodobne, aby zaburzał metabolizm produktów, takich jak warfaryna czy tolbutamid związany z izoenzymem CYP2C9.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i lewonorgestrelu oraz etynyloestradiolu spowodowało około 20% zwiększenie narażenia na etynyloestradiał, ale nie wpływało na farmakokinetykę lewonorgestrelu. Nie przewiduje się klinicznie znaczącego wpływu na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, w przypadku jednoczesnego stosowania lewonorgestrelu i etynyloestradiolu z tikagrelorem.

Produkty lecznicze wywołujące bradykardię

W związku z obserwowanymi, zwykle bezobjawowymi, pauzami komorowymi i bradykardią należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (patrz punkt 4.4.). W badaniu PLATO nie zaobserwowano jednak dowodów na występowanie znaczących klinicznie niepożądanych interakcji po jednoczesnym zastosowaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagoniści wapnia o typie diltiazemu i werapamilu i 4% digoksyna).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych tikagrelor był stosowany przez długi czas jednocześnie z ASA, inhibitorami pompy protonowej, statynami, beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptora angiotensyny, stosowanymi ze względu na konieczność leczenia schorzeń współistniejących jak również z heparyną, heparyną drobnocząsteczkową i dożylnymi inhibitorami GpIIb/IIIa przez krótki czas (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i heparyny, enoksaparyny lub dezmopresyny nie wpływało na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), aktywowany czas krzepnięcia (ACT) ani na oznaczanie aktywności czynnika Xa. Jednak ze względu na potencjalne interakcje farmakodynamiczne, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z lekami zmieniającymi hemostazę.

W związku z obserwowanymi, podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) (tj. paroksetyny, sertraliny i cytalopramu), nieprawidłowymi krwawieniami do skóry należy zachować ostrożność w przypadku stosowania SSRIs razem z tikagrelorem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia tikagrelorem.

Ciąża

Nie ma lub jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania tikagreloru w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tikagreloru w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczno-toksikologiczne z badań na zwierzętach wykazały, że tikagrelor i jego czynne metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać terapię tikagrelorem, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści terapii dla kobiety.

Płodność

U zwierząt tikagrelor nie wpływa na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tikagrelor nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów leczonych tikagrelorem. W związku z tym pacjenci, u których wystąpią te objawy, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w dwóch dużych badaniach z punktami końcowymi fazy 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących ponad 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej kłopidogrel (7,4% wobec 5,4%). W badaniu PEGASUS u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA w monoterapii (16,1% w grupie leczonej tikagrelorem w dawce 60 mg w skojarzeniu z ASA wobec 8,5% w grupie otrzymującej ASA w monoterapii). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1).

Działania niepożądane wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 10\ 000$), nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 – Działania niepożądane przedstawione według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
<i>Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</i>			Krwawienia z guza ^a
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Krwawienia z powodu chorób krwi ^b		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy ^c
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperurykemia ^d	Dna moczanowa/Dnawe zapalenie stawów	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy
<i>Zaburzenia oka</i>			Krwotok do oka ^e
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Krwotok do ucha
<i>Zaburzenia naczyń</i>		Niedociśnienie	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego ^f	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Krwotok z przewodu pokarmowego ^g , biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia	Krwotok zaotrzewnowy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej ^h , wysypka, świąd	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Krwawienia do mięśni ⁱ

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwawienie z układu moczowego ^j	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienia z układu rozrodczego ^k
Badania diagnostyczne		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ^d	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe ^l	

^a np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy

^b np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna

^c Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu

^d Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenia stężenia kwasu moczowego do >górna granica normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub zakresie normy. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych.

^e np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej

^f np. krwotok z nosa, krwioplucie

^g np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka

^h np. wybroczyny, krwotok do skóry, petecje

ⁱ np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy

^j np. krwimocz, krwotoczne zapalenie pęcherza

^k np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny

^l np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienia

Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący częstości krwawień w badaniu PLATO przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 12 miesiącach (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę N=9235	Klopidogrel N=9186	Wartość p*
Poważne krwawienia ogółem, PLATO	11,6	11,2	0,4336
Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO	5,8	5,8	0,6988
Poważne, niezwiązane z CABG, PLATO	4,5	3,8	0,0264
Poważne, niezwiązane z zabiegami, PLATO	3,1	2,3	0,0058
Poważne + niewielkie ogółem, PLATO	16,1	14,6	0,0084
Poważne + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Poważne, definicja TIMI	7,9	7,7	0,5669
Poważne + niewielkie, definicja TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definicje kategorii krwawień:

Poważne krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu: krwawienie jawne klinicznie, ze zmniejszeniem o >50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego.

Poważne inne: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l lub z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do znacznej niepełnosprawności.

Niewielkie krwawienie: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

Poważne krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub z krwotokiem śródczaszkowym.

Niewielkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

*Wartość *p* obliczono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień ogółem wg PLATO, poważnych krwawień wg TIMI czy niewielkich krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej poważnych i niewielkich krwawień ogółem wg kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem. U jedynie niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie otrzymującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie otrzymującej kłopidogrel (patrz punkt 4.4).

Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, równocześnie stosowane leczenie i historia choroby, w tym przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności, nie stanowiły czynników predykcyjnych poważnych krwawień ogółem lub poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnej grupy, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiegokolwiek podgrupy krwawień.

Krwawienie związane z CABG: w badaniu PLATO u 42% z 1584 pacjentów (12% kohorty), u których wykonano zabieg CABG, wystąpiło poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów badania PLATO, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy leczonymi grupami. Zakończone zgonem krwawienie po CABG wystąpiło u 6 pacjentów w każdej grupie badanej (patrz punkt 4.4).

Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami: tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem poważnych, niezwiązanych z CABG, prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg definicji krwawień PLATO, jednak poważne krwawienia ogółem wg PLATO, poważne krwawienia wg TIMI oraz poważne + niewielkie krwawienia wg TIMI występowały częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analogicznie, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż kłopidogrel (tabela 2). Do przerwania leczenia z powodu krwawień niezwiązanych z zabiegami dochodziło częściej w grupie tikagreloru (2,9%) niż w grupie kłopidogrelu (1,2%; $p < 0,001$).

Krwawienia śródczaszkowe: w badaniu PLATO stwierdzono większą liczbę krwawień śródczaszkowych niezwiązanych z zabiegami w przypadku tikagreloru ($n=27$ krwawień u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku kłopidogrelu ($n=14$ krwawień, 0,2%), w tym 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku kłopidogrelu prowadziło do zgonu. Nie stwierdzono różnicy pod względem ogólnej liczby krwawień prowadzących do zgonu.

Wyniki badania PEGASUS dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący zdarzeń krwotocznych w badaniu PEGASUS przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 36 miesiącach (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958		ASA w monoterapii N=6996	
Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	KM%	Współczynnik ryzyka (95% CI)	KM%	Wartość p
Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI				
Poważne krwawienie wg TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Prowadzące do zgonu	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Krwawienie śródczaszkowe (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Inne poważne krwawienie wg TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie wg TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO				
Poważne krwawienie w badaniu PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Inne poważne krwawienie w badaniu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definicje kategorii krwawień:

Poważne krwawienie wg TIMI: śmiertelne krwawienie, LUB dowolne krwawienie śródczaszkowe, LUB jawne klinicznie oznaki krwawienia związanego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (Hgb) o ≥ 50 g/l, lub jeśli brak jest danych na temat stężenia Hgb, zmniejszenie hematokrytu (Hct) o 15%.

Krwawienie prowadzące do zgonu: incydent krwotoczny, który bezpośrednio doprowadził do zgonu w ciągu 7 dni.

ICH: krwawienie śródczaszkowe.

Inne poważne krwawienie wg TIMI: poważne krwawienie wg TIMI nieprowadzące do zgonu i niebędące ICH.

Niewielkie krwawienie wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

Krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI: krwawienie wymagające interwencji, LUB prowadzące do hospitalizacji, LUB wymagające oceny.

Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO: krwawienie prowadzące do zgonu, LUB krwawienie śródczaszkowe, LUB krwawienie do worka osierdziowego z tamponadą serca, LUB ze wstrząsem hipowolemicznym lub z ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych/inotropowych lub wykonania zabiegu chirurgicznego LUB jawne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej.

Inne poważne krwawienie wg badania PLATO: prowadzące do istotnej niepełnosprawności, LUB jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l, LUB z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej.

Niewielkie krwawienie wg badania PLATO: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

W badaniu PEGASUS częstość występowania poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę była większa niż podczas stosowania ASA w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia ryzyka krwawień w przypadku krwawień prowadzących do zgonu i jego jedynie niewielkie zwiększenie obserwowano w przypadku krwotoków śródczaszkowych, w porównaniu ze stosowaniem ASA w monoterapii. W badaniu obserwowano nieliczne krwawienia prowadzące do zgonu, 11 (0,3%) podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg i 12 (0,3%) podczas stosowania ASA w monoterapii. Obserwowane zwiększenie ryzyka poważnych krwawień wg. TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg wynikało przede wszystkim z większej częstości innych poważnych krwawień wg TIMI, związanych ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

Stwierdzono zwiększenie częstości krwawień, podobne do zwiększenia poważnych krwawień wg. TIMI, w przypadku kategorii poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień w badaniu PLATO i poważnych lub niewielkich krwawień w badaniu PLATO (patrz tabela 5). Do przerwania leczenia z powodu krwawień dochodziło częściej podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg niż podczas stosowania ASA w monoterapii (6,2% oraz 1,5%). Większość z tych krwawień miała mniejsze nasilenie (klasyfikowano je jako krwawienia wymagające pomocy medycznej wg TIMI), np. krwotoki z nos, siniaki i krwiaki.

Profil krwawień związanych ze stosowaniem tikagreloru w dawce 60 mg był spójny w szeregu wyodrębnionych wcześniej podgrup (np. wg wieku, płci, masy ciała, rasy, regionu geograficznego, stanów współistniejących, równocześnie stosowanego leczenia i historii choroby) w przypadku poważnych krwawień wg TIMI, poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień wg PLATO.

Krwawienia śródczaszkowe: samoistne krwawienia śródczaszkowe (ICH) obserwowano z podobną częstością u pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg i ASA w monoterapii (n=13, 0,2% w obu badanych grupach). W przypadku ICH urazowych i związanych z zabiegami zaobserwowano niewielkie zwiększenie ich częstości występowania u pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 60 mg (n=15, 0,2%) w porównaniu z ASA w monoterapii (n=10; 0,1%). Wystąpiło 6 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg i 5 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas stosowania ASA w monoterapii. Częstość występowania krwawień śródczaszkowych była niewielka w obu leczonych grupach, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Duszność

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Brilique zgłaszają duszność, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność powysiłkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność) odnotowano u 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 90 mg dwa razy na dobę i u 7,8% pacjentów leczonych kłopidogrelem w dawce 75 mg raz na dobę. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych kłopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali duszność za przyczynowo związaną z leczeniem i było kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% tikagrelor; 0,02% kłopidogrel), (patrz punkt 4.4). Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześniej na początku leczenia.

W porównaniu z kłopidogrelem, pacjenci z astmą/POCHP leczeni tikagrelorem mogą mieć zwiększone ryzyko pojawienia się nie-ciężkiej duszności (3,29 % tikagrelor vs 0,53% kłopidogrel) i ciężkiej duszności (0,38% tikagrelor vs 0,00% kłopidogrel). W wartościach bezwzględnych, to ryzyko jest wyższe niż dla całej populacji badania PLATO. Należy zachować ostrożność stosując tikagrelor u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Około 30% epizodów duszności ustępowało w ciągu 7 dni. W badaniu PLATO byli pacjenci z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, POChP albo astmą; ci pacjenci, i pacjenci

w podeszłym wieku, częściej zgłaszali duszność. 0,9% pacjentów w grupie leczonej Brilique zrezygnowało z leczenia z powodu duszności w porównaniu do 0,1% w grupie leczonej kłopidogrelem. Zwiększona częstość epizodów duszności w trakcie stosowania leku Brilique nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4). Brilique nie wpływa na testy czynnościowe płuc.

W badaniu PEGASUS duszność odnotowano u 14,2% pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy na dobę i u 5,5% pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii. Podobnie jak w badaniu PLATO, większość przypadków zgłoszonej duszności miała nasilenie lekkie do umiarkowanego (patrz punkt 4.4). Pacjenci, którzy zgłaszali duszność, byli na ogół starsi i częściej mieli duszność, POChP lub astmę w wywiadzie.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących kłopidogrel. Odpowiednie liczby w badaniu PEGASUS wynosiły 9,1%, 8,8% i 5,5% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych kłopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelorem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku kłopidogrelu. W badaniu PEGASUS stwierdzono odwracalne zwiększenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% w przypadku odpowiednio tikagreloru w dawce 90 mg i 60 mg, wobec zmniejszenia go o 1,5% w grupie placebo. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie kłopidogrelu. Odpowiednie częstości występowania dny/dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wynosiły 1,6%, 1,5% i 1,1% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Tikagrelor jest dobrze tolerowany po zastosowaniu pojedynczej dawki nie większej niż 900 mg. W badaniu, w którym stosowano pojedynczą, zwiększającą się dawkę, toksyczność w obrębie żołądka i jelit była zależna od dawki. Do innych, klinicznie znaczących działań niepożądanych, które mogą wystąpić po przedawkowaniu, zaliczają się duszność i paazy komorowe (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić powyższe potencjalne działania niepożądane i należy rozważyć monitorowanie elektrokardiogramu (EKG).

Obecnie nie jest znane antidotum, które niweluje działanie tikagreloru i nie należy się spodziewać, że tikagrelor będzie usuwany podczas dializy (patrz punkt 4.4). Leczenie przedawkowania należy prowadzić zgodnie z miejscową standardową praktyką medyczną. Spodziewanym efektem przedawkowania tikagreloru jest ryzyko przedłużającego się czasu trwania krwawienia, związanego z zahamowaniem płytek krwi. Jeśli wystąpi krwawienie, należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC24

Mechanizm działania

Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej grupy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP). Tikagrelor jest doustnym, bezpośrednio działającym, selektywnym i wiążącym się odwracalnie antagonistą receptora P2Y₁₂, który zapobiega ADP-zależnej aktywacji i agregacji płytek związanej z receptorem P2Y₁₂. Tikagrelor nie zapobiega wiązaniu ADP, ale po przyłączeniu się do receptora P2Y₁₂ zapobiega stymulowanemu przez ADP przekazywaniu sygnału. Ponieważ płytki krwi uczestniczą w inicjowaniu i (lub) progresji zakrzepowych powikłań miażdżycy, wykazano, że hamowanie czynności płytek krwi zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca czy udar mózgu.

Tikagrelor zwiększa także lokalne stężenia endogennej adenozyiny na skutek hamowania równowagowego transportera nukleozydów-1 (ENT-1, ang. *equilibrative nucleoside transporter 1*).

Wykazano, że tikagrelor nasila następujące, zależne od adenozyiny, działania u zdrowych ochotników oraz pacjentów z OZW: rozszerzenie naczyń krwionośnych (mierzone jako wzrost przepływu wieńcowego u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z OZW; ból głowy), hamowanie czynności płytek krwi (w pełnej krwi ludzkiej w warunkach *in vitro*) oraz duszność. Jednak związek pomiędzy obserwowanym zwiększeniem ilości adenozyiny a skutkami klinicznymi (np. zachorowalność-śmiertelność) nie został wyraźnie określony.

Działanie farmakodynamiczne

Początek działania

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosujących kwas acetylosalicylowy tikagrelor wykazuje szybki początek działania farmakologicznego, czego przejawem jest średnie zahamowanie agregacji płytek (IPA) równe około 41% po 30 minutach od zastosowania tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg z maksymalnym wpływem IPA równym 89% po upływie 2 do 4 godzin od zastosowania leku, utrzymującym się od 2 do 8 godzin. U 90% pacjentów największy stopień zahamowania płytek, przewyższający 70%, obserwowany jest po 2 godzinach od zastosowania leku.

Koniec działania

Jeśli jest planowane wykonanie zabiegu CABG, ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem tikagreloru jest większe w porównaniu z kłopidogrelem po zaprzestaniu stosowania na krócej niż 96 godzin przed zabiegiem.

Dane dotyczące zmiany terapii

Zmiana leczenia z kłopidogrelu w dawce 75 mg na tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę skutkuje zwiększeniem IPA o 26,4% w liczbach bezwzględnych, a zmiana z tikagreloru na kłopidogrel powoduje zmniejszenie IPA o 24,5% w liczbach bezwzględnych. Pacjenci mogą być przedstawiani z kłopidogrelu na tikagrelor bez zaburzenia działania przeciwplatekowego (patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Dane kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tikagreloru pochodzą z dwóch badań fazy 3:

- z badania PLATO [*PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*], w którym tikagrelor porównywano z kłopidogrelem, przy czym oba te leki podawano w skojarzeniu z ASA (kwas acetylosalicylowy) i z innymi standardowymi sposobami leczenia;

- z badania PEGASUS TIMI-54 [*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*], w którym tikagrelor w skojarzeniu z ASA porównywano z ASA w monoterapii.

Badanie PLATO (ostre zespoły wieńcowe)

Badanie PLATO objęło 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy zgłaszali się w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów niestabilnej dusznicy (UA), zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i którzy byli wstępnie leczeni farmakologicznie, lub mieli wykonaną przezskórną interwencję wieńcową (PCI), lub mieli wykonane CABG.

Skuteczność kliniczna

W połączeniu z dobową dawką ASA tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę był lepszy niż kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę w zapobieganiu wystąpieniu złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), przy czym różnica wynikała głównie z liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów mięśnia sercowego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce początkowej 300 mg (u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej możliwa była dawka wynosząca 600 mg) lub tikagrelor w dawce 180 mg.

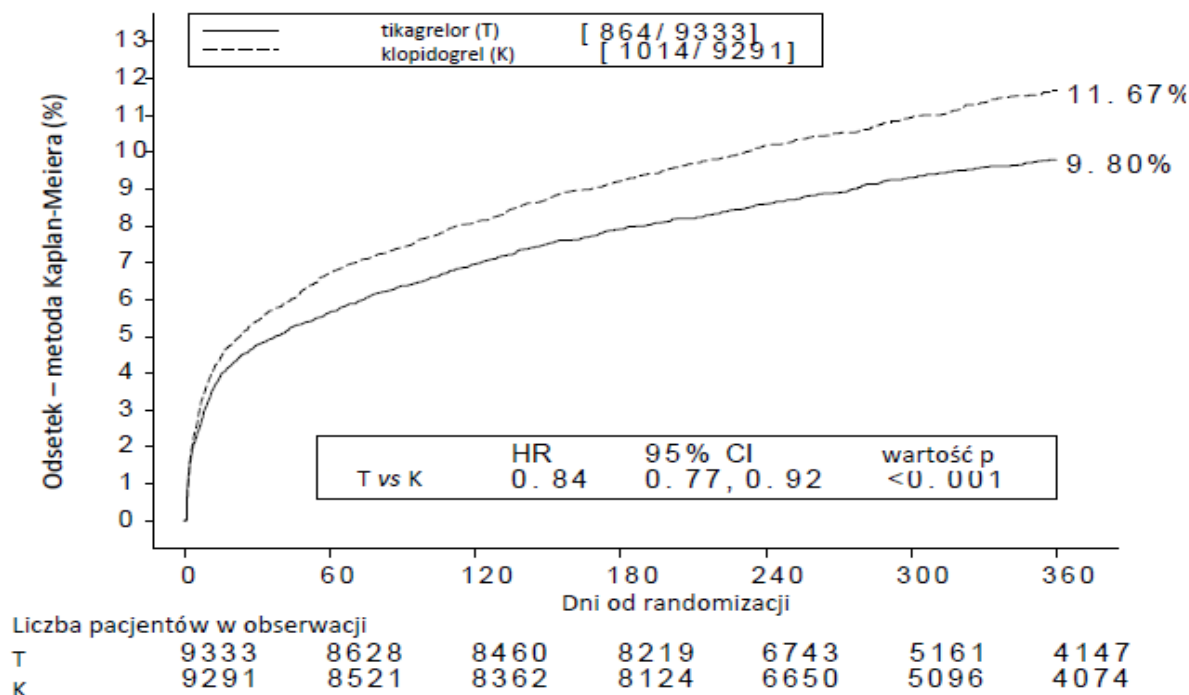
Taki wynik uzyskano wcześniej (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR] 0,6% i względna redukcja ryzyka [RRR] 12% w 30. dniu), a skuteczność leczenia utrzymywała się nadal przez cały okres 12 miesięcy, osiągając ARR 1,9% w ciągu roku i RRR 16%. Te wyniki wskazują, że odpowiedni czas leczenia pacjentów tikagrelolem 90 mg dwa razy na dobę wynosi 12 miesięcy (patrz punkt 4.2). Leczenie 54 pacjentów z OZW tikagrelolem zamiast kłopidogrelem zapobiega 1 incydentowi sercowo-naczyniowemu; leczenie 91 pacjentów zapobiega 1 zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz wykres 1 i tabela 4).

Lepsze wyniki leczenia tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem są w sposób spójny widoczne w wielu podgrupach pacjentów, włączając masę ciała, płeć, cukrzycę w wywiadzie, przemijające napady niedokrwienne lub udar niezwiązany z krwotokiem lub rewaskularyzacją; jednoczesne leczenie z zastosowaniem heparyny, inhibitorów GpIIb/IIIa i inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5); ostateczne rozpoznanie kliniczne (STEMI, NSTEMI czy UA) i planowany w czasie randomizacji sposób leczenia (leczenie inwazyjne lub zachowawcze).

Z niewielką znamiennością efekt leczenia różnił się w zależności od regionu, przez co współczynnik ryzyka (HR) dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazuje na korzyści ze stosowania tikagreloru na całym świecie z wyjątkiem Ameryki Północnej, która reprezentuje około 10% ogółu badanej populacji, gdzie wynik HR jest korzystniejszy dla kłopidogrelu (obecność interakcji $p=0,045$). Analizy czynnikowe wskazują na możliwość istnienia związku z dawką ASA, co oznacza, że obserwowano zmniejszenie skuteczności tikagreloru wraz ze zwiększeniem dawek ASA. Dawki ASA do przewlekłego stosowania z produktem Brilique powinny wynosić 75 – 150 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykres 1 pokazuje szacunkowe ryzyko pierwszego wystąpienia któregokolwiek zdarzenia złożonego punktu końcowego do oceny skuteczności.

Wykres 1 – Analiza pierwszorzędowego klinicznego złożonego punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (PLATO)



Tikagrelor zmniejszał częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w porównaniu z klopidoogrelem, w obu grupach pacjentów UA/NSTEMI i STEMI (tabela 4). Z tego względu produkt Brilique w dawce 90 mg dwa razy na dobę łącznie z ASA w małej dawce można stosować u pacjentów z OZW (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka [NSTEMI] lub zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie oraz u pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowemu (CABG).

Tabela 4 - Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9333	Klopidoogrel 75 mg raz na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9291	ARR ^a (%/rok)	RRR ^a (%) (95% CI)	Wartość <i>p</i>
Zgon z przyczyn CV (sercowo-naczyniowych), MI (zawał serca z wyjątkiem niemego MI) lub udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003

Plan leczenia inwazyjnego	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plan leczenia zachowawczego	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Zgon z przyczyn CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (z wyjątkiem niemego MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI (z wyjątkiem niemego MI), lub udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Zgon z przyczyn CV, ogółem MI, udar, SRI, RI, TIA, lub inne ATE	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Skrzeplina zamykająca stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = bezwzględna redukcja ryzyka; RRR = względna redukcja ryzyka = (1-ryzyko względne) x 100%. Ujemna wartość RRR wskazuje na względny wzrost ryzyka.

^b Z wyłączeniem niemego MI.

^c SRI = poważne nawracające niedokrwienie; RI = nawracające niedokrwienie; TIA = przemijający napad niedokrwienności; ATE = tętniczy incydent zakrzepowy. Ogółem MI obejmuje zawał niemy, za datę incydentu przyjęto datę wykrycia.

^d Nominalna wartość istotności; wszystkie pozostałe wartości są formalnie istotne statystycznie zgodnie z predefiniowanym testowaniem hierarchicznym.

Subanaliza genetyczna w badaniu PLATO

Genotypowanie pod kątem CYP2C19 i ABCB1, wykonane w badaniu PLATO u 10 285 pacjentów, pozwoliło na określenie relacji między grupami genotypowymi a wynikami badania PLATO.

Wyższosc tikagreloru nad kłopidogrelem w zmniejszaniu liczby ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych nie była znamienne zależna od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Podobnie jak w całym badaniu PLATO, całkowita liczba ciężkich krwawień wg definicji PLATO nie różniła się w grupie tikagreloru i kłopidogrelu, niezależnie od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Krwawienia ciężkie zgodnie z definicją PLATO, niezwiązane z CABG występowały częściej w grupie tikagrelolu w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów z utratą jednego lub więcej funkcyjnych alleli CYP2C19, ale podobnie do grupy kłopidogrelu u pacjentów bez utraty alleli funkcyjnych.

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub ciężkie krwawienie wg definicji PLATO) wskazuje, że korzyści wynikające ze skuteczności tikagreloru, w porównaniu z kłopidogrelem, nie są utracone z powodu liczby ciężkich krwawień (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) przez okres 12 miesięcy od wystąpienia OZW.

Bezpieczeństwo kliniczne

Podgrupa z badaniem Holtera

W celu zbadania występowania pauz komorowych i innych arytmii w trakcie badania PLATO badacze monitorowali metodą Holtera podgrupę blisko 3000 pacjentów, z których u około 2000 wykonano zapisy w ostrej fazie OZW i po upływie miesiąca. Podstawową obserwowaną zmienną było występowanie pauz komorowych ≥ 3 sekundy. Większą liczbę pauz komorowych obserwowano w grupie tikagreloru (6,0%) niż w grupie kłopidogrelu (3,5%) w ostrej fazie OZW; i po upływie miesiąca – odpowiednio 2,2% i 1,6% (patrz punkt 4.4). Zwiększona częstość pauz komorowych w ostrej fazie OZW obserwowana była wyraźniej u pacjentów leczonych tikagrelem z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie (9,2% wobec 5,4% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca w wywiadzie; w przypadku kłopidogrelu, 4,0% pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie i 3,6% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca). Ta dysproporcja nie wystąpiła

po 1 miesiącu: 2% vs 2,1% w przypadku pacjentów stosujących tikagrelor, odpowiednio z lub bez zastoinowej niewydolności serca; i 3,8% wobec 1,4% w przypadku stosowania kłopidogrelu. Nie stwierdzono niekorzystnych konsekwencji klinicznych towarzyszących tym nieprawidłowościom (włączając zastosowanie rozrusznika) w tej grupie pacjentów.

Badanie PEGASUS (zawał mięśnia sercowego w wywiadzie)

Badanie PEGASUS TIMI-54 było obejmującym 21 162 pacjentów, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, międzynarodowym badaniem wieloośrodkowym o przebiegu zależnym od punktów końcowych, oceniającym zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym dzięki stosowaniu tikagreloru w 2 dawkach (albo 90 mg dwa razy na dobę, albo 60 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA w małej dawce (75-150 mg) w porównaniu z ASA w monoterapii u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia takich zdarzeń.

Pacjentów kwalifikowano do udziału w badaniu, gdy byli w wieku co najmniej 50 lat, przebyli w przeszłości zawał serca (w okresie od 1 do 3 lat przed randomizacją) i mieli co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym: wiek ≥ 65 lat, cukrzycę wymagającą leczenia farmakologicznego, drugi przebyty zawał serca, cechy wielonaczyniowej choroby wieńcowej lub przewlekłą nie krańcową niewydolność nerek.

Pacjenci nie kwalifikowali się do udziału w badaniu, gdy planowano u nich stosowanie antagonisty receptora P2Y₁₂, dipirydamolu, cylostazolu lub leczenia przeciwzakrzepowego w okresie badania; jeśli występowało u nich zaburzenie krwotoczne lub mieli udar niedokrwieny mózgu albo krwawienie śródczaszkowe, guz ośrodkowego układu nerwowego lub nieprawidłową budowę naczyń śródczaszkowych w wywiadzie; jeśli wystąpiło u nich krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie ostatnich 6 miesięcy lub przebyli poważny zabieg chirurgiczny w okresie ostatnich 30 dni.

Skuteczność kliniczna

Wykres 2 – Analiza pierwszorzędowego klinicznego złożonego punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (PEGASUS)

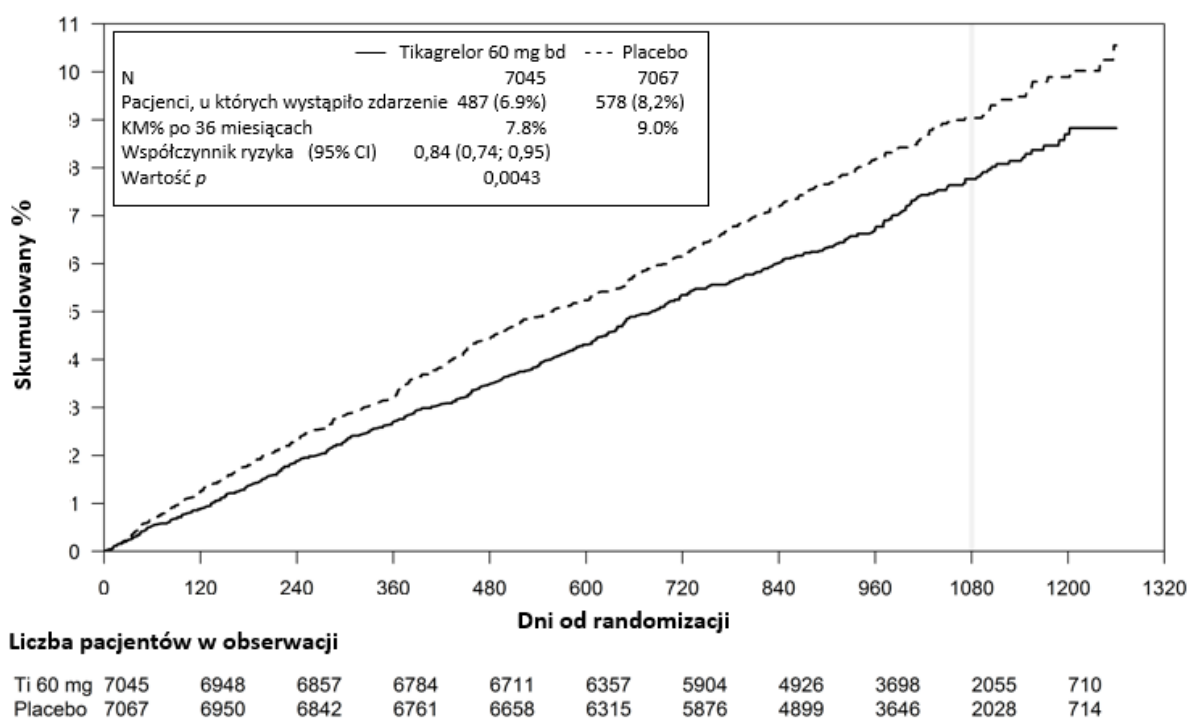


Tabela 5 - Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (PEGASUS)

Cecha	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N = 7045			ASA w monoterapii N = 7067		Wartość p
	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	HR (95% CI)	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	
Pierwszorzędowy punkt końcowy						
Złożony punkt końcowy zgonu z przyczyn CV/MI/udaru mózgu	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Udar mózgu	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337

	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N = 7045			ASA w monoterapii N = 7067		Wartość p
Cecha	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	HR (95% CI)	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	
Drugorzędowy punkt końcowy						
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Współczynnik ryzyka i wartości p obliczono oddzielnie w odniesieniu do tikagreloru w porównaniu z ASA w monoterapii z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Procent obliczony metodą KM po 36 miesiącach.

Uwaga: liczbą pierwszych zdarzeń w przypadku komponentów zgon z przyczyn CV, MI i udar mózgu jest rzeczywistą liczbą pierwszych zdarzeń stanowiących każdy z komponentów i nie sumują się one do liczby zdarzeń stanowiących złożony punkt końcowy.

(s) wskazuje na istotność statystyczną

CI = przedział ufności; CV = sercowo-naczyniowe; HR = współczynnik ryzyka; KM = Kaplan-Meier; MI = zawał serca;

N = liczba pacjentów.

Oba schematy leczenia tikagrelorem w skojarzeniu z ASA (z zastosowaniem dawek tikagreloru 60 mg dwa razy na dobę i 90 mg dwa razy na dobę) wykazywały przewagę nad ASA w monoterapii pod względem zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym (złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu), z niezmiennym skutkiem leczenia w całym okresie badania, co dało wskaźniki 16% RRR i 1,27% ARR w grupie tikagreloru w dawce 60 mg oraz 15% RRR i 1,19% ARR w grupie tikagreloru w dawce 90 mg.

Chociaż profile skuteczności dawek 90 mg i 60 mg były podobne, istnieją dane świadczące o tym, że mniejsza dawka wykazuje korzystniejszy profil tolerancji i bezpieczeństwa w stosunku do ryzyka krwawień i duszności. W związku z tym tylko produkt leczniczy Brilique w dawce 60 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA jest zalecany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym.

W porównaniu z ASA w monoterapii stosowanie tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu. Każdy z komponentów przyczynił się do zmniejszenia częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych 17% RRR, zawał serca 16% RRR i udar mózgu 25% RRR).

Współczynnik RRR złożonego punktu końcowego w okresie od 1. do 360. dnia (17% RRR) i począwszy od 361. dnia (16% RRR) był podobny. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa użycia tikagreloru powyżej 3 lat przedłużonego leczenia są ograniczone.

Nie ma danych dotyczących korzyści stosowania (brak redukcji pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego dotyczącego śmierci sercowo-naczyniowej, zawału serca i udaru przy wzroście poważnych krwawień) tikagreloru 60 mg dwa razy na dobę u pacjentów klinicznie stabilnych powyżej 2 lat od zawału serca lub kiedy więcej niż rok upłynął od zaprzestania przyjmowania poprzedniego ADP inhibitora (patrz punkt 4.2)

Bezpieczeństwo kliniczne

Częstość przerywania leczenia tikagrelor 60 mg z powodu krwawień i duszności była wyższa u pacjentów powyżej 75 roku życia (42%) niż u pacjentów młodszych (od 23 do 31%) z różnicą w stosunku do placebo większą niż 10% (42% vs 29%) u pacjentów >75 roku życia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Brilique we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w dopuszczonym wskazaniu (informacje na temat stosowania produktu u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tikagrelor wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na tikagrelor i jego czynny metabolit (AR-C124910XX) jest w przybliżeniu zależna od dawki, w przedziale do 1260 mg.

Wchłanianie

Wchłanianie tikagreloru jest szybkie, mediana czasu t_{max} wynosi około 1,5 godziny. Tworzenie się głównego krążącego metabolitu AR-C124910XX (również czynny) z tikagreloru jest szybkie, mediana t_{max} wynosi około 2,5 godziny. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 90 mg tikagreloru na czczo zdrowym ochotnikom C_{max} wynosi 529 ng/ml, a AUC - 3451 ng*h/ml. Dla metabolitu powiązane z substancją wyjściową współczynniki wynoszą 0,28 dla C_{max} i 0,42 dla AUC. Farmakokinetyka tikagreloru i AR-C124910XX u chorych z zawałem serca w wywiadzie była zasadniczo podobna do obserwowanej w populacji pacjentów z OZW. Według analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniu PEGASUS mediana tikagreloru C_{max} wynosiła 391 ng/ml i AUC wynosiło 3801 ng*h/ml w stanie stacjonarnym po podaniu tikagreloru w dawce 60 mg. W przypadku tikagreloru w dawce 90 mg C_{max} wynosiło 627 ng/ml i AUC wynosiło 6255 ng*h/ml w stanie stacjonarnym.

Średnią bezwzględną biodostępność tikagreloru oszacowano na 36%. Spożycie wysokotłuszczowego posiłku skutkuje zwiększeniem AUC tikagreloru o 21% i zmniejszeniem C_{max} czynnego metabolitu o 22%, ale nie spowodowało zmian C_{max} tikagreloru i AUC czynnego metabolitu. Uważa się, że te niewielkie zmiany mają minimalne znaczenie kliniczne, dlatego też tikagrelor może być zażywany w trakcie posiłków lub niezależnie od nich. Zarówno tikagrelor, jak i czynny metabolit są substratami glikoproteiny P (P-gp).

Tikagrelor w postaci rozgniecionych tabletek wymieszanych z wodą, podanych doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy ma biodostępność porównywalną do tabletki podawanej w całości w zakresie AUC i C_{max} dla tikagreloru i aktywnego metabolitu. Ekspozycja początkowa (0,5 i 1 godzina po podaniu) tikagreloru zastosowanego w postaci rozgniecionej tabletki wymieszanej z wodą była większa niż zastosowanego w postaci całej (niepokruszonej) tabletki, z zasadniczo identycznym profilem stężeń w późniejszym czasie (od 2 do 48 godzin).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 87,5 l. Tikagrelor i czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (>99,0%).

Biotransformacja

CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm tikagreloru i tworzenie czynnego metabolitu a ich interakcje z innymi substratami izoenzymu CYP3A obejmują zarówno aktywację jak i hamowanie.

Główny metabolit tikagreloru, AR-C124910XX, jest także czynny, co określono w badaniach *in vitro*, w których wiąże się on z receptorem płytkowym ADP P2Y₁₂. Ogólnoustrojowe narażenie na czynny metabolit stanowi około 30 – 40% narażenia na tikagrelor.

Eliminacja

Podstawowa droga eliminacji tikagreloru to metabolizm wątrobowy. Po podawaniu znakowanego radioaktywnie tikagreloru, średni wychwyty zwrotny radioaktywności wynosił około 84% (57,8% w kale i 26,5% w moczu). Odzyskany tikagrelor i czynny metabolit w moczu w obydwu przypadkach stanowiły mniej niż 1% zastosowanej dawki. Główną drogą eliminacji czynnego metabolitu jest najprawdopodobniej wydzielanie z żółcią. Średni okres półtrwania wynosił około 7 godzin dla tikagreloru i 8,5 godziny dla czynnego metabolitu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W trakcie analiz farmakokinetycznych w populacjach, u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z OZW obserwowano większe narażenie na tikagrelor (o około 25% dla C_{max} i AUC) i na czynny metabolit w porównaniu do młodszych pacjentów. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Tikagrelor nie był badany u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Płeć

U kobiet obserwowano większe narażenie na tikagrelor i na czynny metabolit niż u mężczyzn. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie.

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) narażenie na tikagrelor było o około 20% mniejsze zaś narażenie na czynny metabolit było około 17% większe niż w przypadku pacjentów z prawidłową funkcją nerek (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

C_{max} i AUC tikagreloru było odpowiednio 12% i 23% większe u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby w porównaniu do odpowiadających im zdrowych osobników, jednak działanie tikagreloru hamujące agregację płytek było podobne w obu grupach. Nie ma konieczności korygowania dawek u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i nie są dostępne informacje na temat jego farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. U pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zwiększeniem wyników jednej lub dwóch prób wątrobowych stężenie tikagreloru w osoczu było średnio podobne lub nieco większe do mierzonego u pacjentów bez wyjściowego zwiększenia tych parametrów. Nie jest konieczna korekta dawkowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Różnice rasowe

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwuje się o 39% większą średnią biodostępność w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. U pacjentów, którzy określają swoją rasę jako czarną, biodostępność tikagreloru jest o 18% mniejsza niż u pacjentów rasy kaukaskiej. W badaniach farmakologii klinicznej wśród Japończyków obserwowano większe o mniej więcej 40% (a o 20% po dostosowaniu do masy ciała) narażenie na tikagrelor (C_{max} i AUC), w porównaniu do osób rasy kaukaskiej. Narażenie u pacjentów określających swoją rasę jako latynoską było podobne do pacjentów rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych tikagreloru i jego głównego metabolitu, które dotyczyły bezpieczeństwa farmakoterapii, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym oraz potencjalnej genotoksyczności nie wykazały niedopuszczalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi.

Przy odpowiadającym warunkom klinicznym narażeniu u kilku gatunków zwierząt zaobserwowano podrażnienie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

U samic szczurów, którym podawano tikagrelor w dużych dawkach, zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków guzów macicy (gruczolakoraki) i zwiększenie liczby przypadków gruczolaków wątroby. Mechanizm powstawania guzów macicy u szczurów polega prawdopodobnie na zaburzeniu równowagi hormonalnej, która może prowadzić do powstania guzów u szczurów. Mechanizm powstawania gruczolaków wątroby to prawdopodobnie specyficzne dla gryzoni zwiększenie aktywności enzymatycznej w wątrobie. Dlatego uważa się za mało prawdopodobne, aby te przypadki rakotwórczości miały znaczenie dla ludzi.

U szczurów obserwowano niewielkie nieprawidłowości rozwojowe przy podawaniu ciężarnym samicom dawek toksycznych (margines bezpieczeństwa 5,1). U płodów królików obserwowano niewielkie opóźnienie dojrzewania wątroby i rozwoju układu szkieletowego, gdy ciężarnym samicom podawano duże dawki bez oznak toksyczności u ciężarnych samic (margines bezpieczeństwa 4,5).

Badania na szczurach i królikach wykazały toksyczne działanie na rozmnażanie, z niewielkim zmniejszeniem przyrostu masy ciała ciężarnych samic oraz zmniejszoną przeżywalnością noworodków i mniejszą wagą urodzeniową oraz opóźnionym wzrostem. Tikagrelor powodował u samic szczurów nieregularne cykle (w większości wydłużone), ale nie wpływał na całkowitą płodność u samców i samic szczurów. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone ze znakowanym radioaktywnie tikagrelorem wykazały, że zarówno sama substancja czynna jak i jej metabolity przenikają do mleka szczurów (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E 421)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Magnezu stearynian (E 470b)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Otoczka tabletki

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Makrogol 400

Hypromeloza (E 464)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Przezroczyste blistry z folii PVC-PVDC/Al (symbole: słońce/księżyc), w tekturowych pudełkach zawierających 60 tabletek (6 x 10 tabletek) lub 180 tabletek (18 x 10 tabletek).
- Przezroczyste blistry kalendarzowe z folii PVC-PVDC/Al, zawierające dni tygodnia (symbole: słońce/księżyc), w tekturowych pudełkach zawierających 14 tabletek (1 x 14 tabletek), 56 tabletek (4 x 14 tabletek) lub 168 tabletek (12 x 14 tabletek).
- Przezroczyste blistry perforowane podzielone na dawki pojedyncze z folii PVC-PVDC/Al zawierające 10 tabletek, w tekturowym pudełku zawierającym 100x1 tabletek (10 blistrów).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/655/001-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 grudnia 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipca 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Wymogi składania okresowych raportów o bezpieczeństwie dotyczących niniejszego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami, i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique, 60 mg, tabletki powlekane
tikagrelor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg tikagreloru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/655/007 14 tabletek powlekanych
EU/1/10/655/008 56 tabletek powlekanych
EU/1/10/655/009 60 tabletek powlekanych
EU/1/10/655/010 168 tabletek powlekanych
EU/1/10/655/011 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

brilique 60 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique 60 mg tabletki
tikagrelor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Symbole: słońce/księżyc

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique 60 mg tabletki
tikagrelor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn Wt Śr Czw Pt So Nd
Symbole: słońce/księżyc

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Brilique, 90 mg, tabletki powlekane
tikagrelor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg tikagreloru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
100x1 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

brilique 90 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

JEDNODAWKOWY BLISTER PERFOROWANY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique 90 mg tabletki
tikagrelor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique 90 mg tabletki
tikagrelor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Symbole: słońce/księżyc

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brilique 90 mg tabletki
tikagrelor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn Wt Śr Czw Pt So Nd
Symbole: słońce/księżyc

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Brilique, 60 mg, tabletki powlekane tikagrelor

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Brilique i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Brilique
3. Jak stosować lek Brilique
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Brilique
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Brilique i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Brilique

Brilique zawiera substancję czynną o nazwie tikagrelor. Należy ona do grupy leków przeciwplatekcyjnych.

W jakim celu stosuje się lek Brilique

Brilique w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (inny lek przeciwplatekcyjny) stosuje się tylko u osób dorosłych, u których wystąpił:

- zawał serca, ponad rok temu.

Lek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zawału serca lub udaru, albo zgonu z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

Jak działa lek Brilique

Brilique wywiera wpływ na komórki nazywane płytkami krwi (także trombocytami). Płytki krwi to bardzo małe krwinki, które pomagają hamować krwawienie, skupiając się i zamykając niewielkie otwory w miejscu przecięcia lub uszkodzenia naczyń krwionośnych.

Jednakże płytki krwi mogą również tworzyć zakrzepy wewnątrz zmienionych chorobowo naczyń krwionośnych w sercu i w mózgu. Może to być bardzo niebezpieczne, ponieważ:

- zakrzep może całkowicie odciąć dopływ krwi – może to spowodować zawał serca (mięśnia sercowego) lub udar, albo
- zakrzep może spowodować częściową niedrożność naczyń krwionośnych prowadzących do serca – co zmniejsza dopływ krwi do serca i może spowodować ból w klatce piersiowej o zmieniającym się nasileniu (nazywany niestabilną dusznicą bolesną).

Brilique pomaga hamować skupianie się płytek krwi, zmniejszając prawdopodobieństwo powstania zakrzepu, który może zmniejszyć przepływ krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Brilique

Kiedy nie stosować leku Brilique

- jeśli pacjent ma uczulenie na tikagrelor lub którykolwiek z pozostałych składników leku Brilique (wymienione w punkcie 6);
- jeśli pacjent aktualnie krwawi;
- jeśli u pacjenta wystąpił udar spowodowany krwawieniem do mózgu;
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę wątroby;
- jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków:
 - ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych);
 - klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
 - nefazodon (lek przeciwdepresyjny);
 - rytonawir i atazanawir (stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV i AIDS).

Nie wolno stosować leku Brilique, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Brilique należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawień z powodu:
 - niedawnego poważnego urazu;
 - niedawnych zabiegów chirurgicznych (w tym stomatologicznych – należy zasięgnąć w tej sprawie porady stomatologa);
 - stanu pacjenta, który ma wpływ na krzepnięcie krwi;
 - niedawnych krwawień z żołądka lub jelit (takie jak wrzód żołądka lub polipy jelitowe);
- jeśli pacjent będzie poddawany zabiegom chirurgicznym (w tym stomatologicznym) kiedykolwiek w trakcie stosowania leku Brilique. Jest to spowodowane zwiększonym ryzykiem krwawienia. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku na 7 dni przed planowanym zabiegiem;
- jeśli u pacjenta występuje zbyt wolna czynność serca (zwykle mniej niż 60 uderzeń na minutę) i nie ma wszczepionego rozrusznika serca;
- jeśli u pacjenta stwierdzono astmę lub inne choroby płuc albo trudności z oddychaniem;
- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zaburzenia wątroby lub przebył w przeszłości chorobę, która mogła uszkodzić wątrobę;
- jeśli badanie krwi u pacjenta wykazało zawartość kwasu moczowego powyżej normy.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Brilique u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Brilique

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to konieczne, ponieważ lek Brilique może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą mieć wpływ na lek Brilique.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- symwastatyna lub lowastatyna w dawkach większych niż 40 mg na dobę (leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu);
- ryfampicyna (antybiotyk);
- fenytoina, karbamazepina i fenobarbital (stosowane w celu kontroli napadów padaczkowych);
- digoksyna (stosowana do leczenia niewydolności serca);
- cyclosporine (stosowana w celu osłabienia układu odpornościowego);
- chinidyna i diltiazem (stosowane do leczenia zaburzeń rytmu serca);
- beta-adrenolityki i werapamil (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego).

Szczególnie należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków, zwiększających ryzyko krwawień:

- doustne leki przeciwzakrzepowe, często nazywane lekami rozrzedzającymi krew, w tym warfaryna;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (w skrócie NLPZ), często stosowane jako leki przeciwbólowe, takie jak ibuprofen i naproksen;
- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (określane jako SSRI), stosowane jako leki przeciwdepresyjne, takie jak paroksetyna, sertralina i cytalopram;
- inne leki, takie jak ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych), nefazodon (lek przeciwdepresyjny), rytonawir i atazanawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV i AIDS), cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi), alkaloidy sporyszu (stosowane w leczeniu migren i bólu głowy).

Należy również poinformować lekarza o stosowaniu leku Brilique i zwiększonym ryzyku krwawienia, jeśli lekarz zaleci przyjmowanie leków fibrynolitycznych, nazywanych często lekami rozpuszczającymi zakrzepy, takich jak streptokinaza lub alteplaza.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Brilique podczas ciąży lub w przypadku możliwości zajścia w ciążę. Podczas stosowania leku kobiety powinny używać odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby nie zajść w ciążę.

Przed zastosowaniem leku Brilique należy poinformować lekarza o karmieniu piersią. Lekarz przedstawi korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem leku Brilique podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Brilique zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub dezorientacji podczas stosowania leku, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Brilique

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką ilość leku stosować

- Zazwyczaj stosowana dawka leku to jedna tabletkę 60 mg dwa razy na dobę. Należy kontynuować przyjmowanie leku Brilique tak długo, jak długo będzie to zalecane przez lekarza.
- Zaleca się, aby lek stosować codziennie o tej samej porze (np. jedna tabletkę rano i jedna wieczorem).

Przyjmowanie leku Brilique z innymi lekami hamującymi krzepnięcie krwi

Lekarz zazwyczaj zaleci jednoczesne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego. Jest to substancja obecna w wielu lekach zapobiegających krzepnięciu krwi. Lekarz poinformuje, jaką dawkę należy stosować (zazwyczaj od 75 do 150 mg na dobę).

Jak stosować lek Brilique

- Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłku.
- Pacjent może sprawdzić, kiedy ostatni raz przyjął tabletkę patrząc na blister. Na blistrze znajdują się nadruki przedstawiające słońce (dla dawek przyjmowanych rano) i księżyc (dla dawek wieczornych). Nadruki te wskazują pacjentom, kiedy przyjęli ostatnią dawkę.

Jak postępować w razie trudności z polykaniem tabletki

W razie trudności z polykaniem tabletki, można ją rozgnieść i wymieszać z wodą w następujący sposób:

- rozgnieść tabletkę na drobny proszek;
- wsypać proszek do pół szklanki wody;
- wymieszać i natychmiast wypić;
- aby upewnić się, że cały lek został zażyty, należy ponownie nalać pół szklanki wody, przepłukać i wypić.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Brilique

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Brilique, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku Brilique

- W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Brilique

Nie należy przerywać stosowania Brilique bez rozmowy z lekarzem. Lek należy przyjmować regularnie i tak długo, jak zaleci lekarz. Przerwanie stosowania leku Brilique może zwiększyć ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca lub udaru, albo zgonu z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Brilique wpływa na krzepnięcie krwi, w związku z czym większość działań niepożądanych jest związana z krwawieniami. Krwawienie może wystąpić w każdym miejscu w organizmie. Niektóre krwawienia występują często (np. siniaki i krwawienia z nosa). Ciężkie krwawienia występują niezbyt często, jednak mogą zagrażać życiu.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów – może być konieczna pilna pomoc medyczna:

- **krwawienie do mózgu lub wewnątrzczaszkowe jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym i może spowodować objawy udaru, takie jak:**
 - nagłe drętwienie lub osłabienie rąk, nóg lub twarzy, szczególnie jeśli dotyczy tylko jednej połowy ciała;
 - nagłe uczucie splątania, trudności w mówieniu lub rozumieniu innych;
 - nagłe trudności w chodzeniu, utrata równowagi bądź koordynacji ruchowej;
 - nagłe zawroty głowy lub nagły silny ból głowy bez znanej przyczyny;
- **objawy krwawienia, takie jak:**
 - obfite krwawienie lub ciężkie do zatamowania;
 - niespodziewane krwawienie lub trwające bardzo długo;
 - mocz zabarwiony na różowo, czerwono lub brązowo;
 - wymioty czerwoną krwią lub treścią wyglądającą jak fusy od kawy;
 - kał zabarwiony na czerwono lub czarno (wyglądający jak smoła);
 - kaszel lub wymioty ze skrzepami krwi;

- **omdlenie**
 - tymczasowa utrata świadomości spowodowana nagłym zmniejszeniem się dopływu krwi do mózgu (występuje często).

Należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi:

- **uczucie braku tchu (duszność) – występuje bardzo często.** Może być spowodowane chorobą serca lub inną przyczyną albo może być działaniem niepożądanym leku Brilique. Duszność związana ze stosowaniem leku Brilique ma na ogół łagodne nasilenie i charakteryzuje się wystąpieniem nagłego, nieoczekiwanego braku powietrza, na ogół w trakcie spoczynku, przy czym może się pojawiać w trakcie kilku pierwszych tygodni leczenia, a następnie przez wiele tygodni nie występować. Jeśli duszność ulega nasileniu lub utrzymuje się przez długi czas, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy konieczne jest leczenie lub dodatkowe badania.

Inne możliwe działania niepożądane

Występujące bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- krwawienie spowodowane przez zaburzenia krwi

Występujące często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- powstawanie siniaków
- bóle głowy
- uczucie zawrotów głowy lub kręcenia się w głowie
- biegunka lub niestrawność
- nudności (mdłości)
- zaparcia
- wysypka
- swędzenie
- nasilony ból i obrzęk stawów – są to objawy of dny moczanowej
- uczucie zawrotów głowy lub oszołomienia bądź też niewyraźne widzenie – są to objawy niskiego ciśnienia tętniczego
- krwawienie z nosa
- krwawienie po zabiegu chirurgicznym lub ze skaleczeń (np. w trakcie golenia się) i ran, które jest bardziej obfite niż zwykle
- krwawienie z błony śluzowej żołądka (wrzód)
- krwawiące dziąsła

Występujące niezbyt często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób)

- reakcja alergiczna – wysypka, świąd, obrzęk twarzy lub warg/języka mogą być oznakami reakcji alergicznej
- dezorientacja (splątanie)
- zaburzenia widzenia spowodowane obecnością krwi w oku
- krwawienie z pochwy, które jest bardziej obfite lub zdarza się w innym momencie niż regularne krwawienia (miesiączkowe)
- krwawienie do stawów i mięśni, powodujące bolesny obrzęk
- krew w uchu
- krwawienie wewnętrzne, które może spowodować zawroty głowy lub uczucie oszołomienia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dotyczy to wszelkich możliwych objawów niewymienionych w ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Brilique

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Brilique

- Substancja czynną leku jest tikagrelor. Każda tabletkowa powlekana zawiera 60 mg tikagreloru.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: mannitol (E 421), wapnia wodorofosforan dwuwodny, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), hydroksypropyloceluloza (E 463), magnezu stearynian (E 470b).

Otoczka tabletki: hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, żelaza tlenek czarny (E 172) i żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Brilique i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane: tabletki są okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe, powlekane, z oznakowaniem „60” nad „T” po jednej stronie.

Lek Brilique dostępny jest:

- w blistrach (symbole: słońce/księżyc) w tekturowych pudełkach zawierających 60 lub 180 tabletek;
- w blistrach kalendarzowych (symbole: słońce/księżyc) w tekturowych pudełkach zawierających 14, 56, 168 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca:

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Biznes Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Brilique 90 mg tabletki powlekane tikagrelor

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Brilique i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Brilique
3. Jak stosować lek Brilique
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Brilique
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Brilique i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Brilique

Brilique zawiera substancję czynną o nazwie tikagrelor. Należy ona do grupy leków przeciwplatekcyjnych.

W jakim celu stosuje się lek Brilique

Brilique w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (inny lek przeciwplatekcyjny) stosuje się tylko u osób dorosłych, u których wystąpił:

- zawał serca lub
- dusznica bolesna niestabilna (dusznica lub ból w klatce piersiowej, który nie jest odpowiednio kontrolowany).

Lek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zawału serca lub udaru albo zgonu z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

Jak działa lek Brilique

Brilique wywiera wpływ na komórki nazywane płytkami krwi (także trombocytami). Płytki krwi to bardzo małe krwinki, które pomagają hamować krwawienie, skupiając się i zamykając niewielkie otwory w miejscu przecięcia lub uszkodzenia naczyń krwionośnych.

Jednakże płytki krwi mogą również tworzyć zakrzepy wewnątrz zmienionych chorobowo naczyń krwionośnych w sercu i w mózgu. Może to być bardzo niebezpieczne, ponieważ:

- zakrzep może całkowicie odciąć dopływ krwi – może to spowodować zawał serca (mięśnia sercowego) lub udar albo:
- zakrzep może spowodować częściową niedrożność naczyń krwionośnych prowadzących do serca – co zmniejsza dopływ krwi do serca i może spowodować ból w klatce piersiowej o zmieniającym się nasileniu (nazywany niestabilną dusznicą bolesną).

Brilique pomaga hamować skupianie się płytek krwi, zmniejszając prawdopodobieństwo powstania zakrzepu, który może zmniejszyć przepływ krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Brilique

Kiedy nie stosować leku Brilique

- jeśli pacjent ma uczulenie na tikagrelor lub którykolwiek z pozostałych składników leku Brilique (wymienione w punkcie 6);
- jeśli pacjent aktualnie krwawi;
- jeśli u pacjenta wystąpił udar spowodowany krwawieniem do mózgu;
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę wątroby;
- jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków:
 - ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych);
 - klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
 - nefazodon (lek przeciwdepresyjny);
 - rytonawir i atazanawir (stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV i AIDS).

Nie wolno stosować leku Brilique, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Brilique należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawień z powodu:
 - niedawnego poważnego urazu;
 - niedawnych zabiegów chirurgicznych (w tym stomatologicznych – należy zasięgnąć w tej sprawie porady stomatologa);
 - stanu pacjenta, który ma wpływ na krzepnięcie krwi;
 - niedawnych krwawień z żołądka lub jelit (takie jak wrzód żołądka lub polipy jelitowe);
- jeśli pacjent będzie poddawany zabiegom chirurgicznym (w tym stomatologicznym) kiedykolwiek w trakcie stosowania leku Brilique. Jest to spowodowane zwiększonym ryzykiem krwawienia. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku na 7 dni przed planowanym zabiegiem;
- jeśli u pacjenta występuje zbyt wolna czynność serca (zwykle mniej niż 60 uderzeń na minutę) i nie ma wszczepionego rozrusznika serca;
- jeśli u pacjenta stwierdzono astmę lub inne choroby płuc albo trudności z oddychaniem.
- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zaburzenia wątroby lub przebył w przeszłości chorobę, która mogła uszkodzić wątrobę;
- jeśli badanie krwi u pacjenta wykazało zawartość kwasu moczowego powyżej normy.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Brilique u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Brilique

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to konieczne, ponieważ lek Brilique może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą mieć wpływ na lek Brilique.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- symwastatyna lub lowastatyna w dawkach większych niż 40 mg na dobę (leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu);
- ryfampicyna (antybiotyk);
- fenytoina, karbamazepina i fenobarbital (stosowane w celu kontroli napadów padaczkowych)
- digoksylna (stosowana do leczenia niewydolności serca);
- cyclosporina (stosowana w celu osłabienia układu odpornościowego);
- chinidyna i diltiazem (stosowane do leczenia zaburzeń rytmu serca);

- beta-adrenolityki i werapamil (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego).

Szczególnie należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków, zwiększających ryzyko krwawień:

- doustne leki przeciwzakrzepowe, często nazywane lekami rozrzedzającymi krew, w tym warfaryna;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (w skrócie NLPZ), często stosowane jako leki przeciwbólowe, takie jak ibuprofen i naproksen;
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (określane jako SSRI), stosowane jako leki przeciwdepresyjne, takie jak paroksetyna, sertralina i cytalopram;
- inne leki, takie jak ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych), nefazodon (lek przeciwdepresyjny), rytonawir i atazanawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV i AIDS), cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi), alkaloidy sporyszu (stosowane w leczeniu migren i bólu głowy).

Należy również poinformować lekarza o stosowaniu leku Brilique i zwiększonym ryzyku krwawienia, jeśli lekarz zaleci przyjmowanie leków fibrynolitycznych, nazywanych często lekami rozpuszczającymi zakrzepy, takich jak streptokinaza lub alteplaza.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Brilique podczas ciąży lub w przypadku możliwości zajścia w ciążę. Podczas stosowania leku kobiety powinny używać odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby nie zajść w ciążę.

Przed zastosowaniem leku Brilique należy poinformować lekarza o karmieniu piersią. Lekarz przedstawi korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem leku Brilique podczas karmienia piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Brilique zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub dezorientacji podczas stosowania leku należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Brilique

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką ilość leku stosować

- Dawka początkowa to dwie tabletki przyjmowane jednocześnie (dawka nasycająca 180 mg). Dawka ta jest zazwyczaj podawana w szpitalu.
- Po dawce początkowej zazwyczaj stosowaną dawką jest jedna tabletka o mocy 90 mg przyjmowana dwa razy na dobę przez okres do 12 miesięcy, o ile lekarz nie zaleci inaczej.
- Zaleca się, aby lek stosować codziennie o tej samej porze (np. jedna tabletka rano i jedna wieczorem).

Przyjmowanie leku Brilique z innymi lekami hamującymi krzepnięcie krwi

Lekarz zazwyczaj zaleci jednoczesne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego. Jest to substancja obecna w wielu lekach zapobiegających krzepnięciu krwi. Lekarz poinformuje, jaką dawkę należy stosować (zazwyczaj od 75 do 150 mg na dobę).

Jak stosować lek Brilique

- Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłku.
- Pacjent może sprawdzić, kiedy ostatni raz przyjął tabletkę patrząc na blister. Na blistrze znajdują się nadruki przedstawiające słońce (dla dawek przyjmowanych rano) i księżyc (dla dawek wieczornych). Nadruki te wskazują pacjentom, kiedy przyjęli ostatnią dawkę.

Jak postępować w razie trudności z polykaniem tabletki

W razie trudności z polykaniem tabletki, można ją rozgnieść i wymieszać z wodą w następujący sposób:

- rozgnieść tabletkę na drobny proszek;
- wsypać proszek do pół szklanki wody;
- wymieszać i natychmiast wypić;
- aby upewnić się, że cały lek został zażyty, należy ponownie nalać pół szklanki wody, przepłukać i wypić.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Brilique

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Brilique, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Pominięcie zastosowania leku Brilique

- W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Brilique

Nie należy przerywać stosowania Brilique bez rozmowy z lekarzem. Lek należy przyjmować regularnie i tak długo, jak zaleci lekarz. Przerwanie stosowania leku Brilique może zwiększyć ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca lub udaru albo zgonu z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Brilique wpływa na krzepnięcie krwi, w związku z czym większość działań niepożądanych jest związana z krwawieniami. Krwawienie może wystąpić w każdym miejscu w organizmie. Niektóre krwawienia występują często (np. siniaki i krwawienia z nosa). Ciężkie krwawienia występują niezbyt często, jednak mogą zagrażać życiu.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów – może być konieczna pilna pomoc medyczna:

- **krwawienie do mózgu lub wewnątrzczaszkowe jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym i może spowodować objawy udaru, takie jak:**
 - nagłe drętwienie lub osłabienie rąk, nóg lub twarzy, szczególnie jeśli dotyczy tylko jednej połowy ciała;
 - nagłe uczucie splątania, trudności w mówieniu lub rozumieniu innych;
 - nagłe trudności w chodzeniu, utrata równowagi bądź koordynacji ruchowej;
 - nagłe zawroty głowy lub nagły silny ból głowy bez znanej przyczyny;
- **objawy krwawienia, takie jak:**
 - obfite krwawienie lub ciężkie do zatamowania;

- niespodziewane krwawienie lub trwające bardzo długo;
- mocz zabarwiony na różowo, czerwono lub brązowo;
- wymioty czerwoną krwią lub treścią wyglądającą jak fusy od kawy;
- kał zabarwiony na czerwono lub czarno (wyglądający jak smoła);
- kaszel lub wymioty ze skrzepami krwi;

- **omdlenie**

- tymczasowa utrata świadomości spowodowana nagłym zmniejszeniem się dopływu krwi do mózgu (występuje często).

Należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi:

- **uczucie braku tchu (duszność) – występuje bardzo często.** Może być spowodowane chorobą serca lub inną przyczyną albo może być działaniem niepożądanym leku Brilique. Duszność związana ze stosowaniem leku Brilique ma na ogół łagodne nasilenie i charakteryzuje się wystąpieniem nagłego, nieoczekiwanego braku powietrza, na ogół w trakcie spoczynku, przy czym może się pojawiać w trakcie kilku pierwszych tygodni leczenia, a następnie przez wiele tygodni nie występować. Jeśli duszność ulega nasileniu lub utrzymuje się przez długi czas, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje czy konieczne jest leczenie lub dodatkowe badania.

Inne możliwe działania niepożądane

Występujące bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (stwierdzone w badaniach laboratoryjnych)
- krwawienie spowodowane przez zaburzenia krwi

Występujące często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- powstawanie siniaków
- bóle głowy
- uczucie zawrotów głowy lub kręcenia się w głowie
- biegunka lub niestrawność
- nudności (mdłości)
- zaparcia
- wysypka
- swędzenie
- nasilony ból i obrzęk stawów – są to objawy of dny moczanowej
- uczucie zawrotów głowy lub oszołomienia bądź też niewyraźne widzenie – są to objawy niskiego ciśnienia tętniczego
- krwawienie z nosa
- krwawienie po zabiegu chirurgicznym lub ze skaleczeń (np. w trakcie golenia się) i ran, które jest bardziej obfite niż zwykle
- krwawienie z błony śluzowej żołądka (wrzód)
- krwawiące dziąsła

Występujące niezbyt często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób)

- reakcja alergiczna – wysypka, świąd, obrzęk twarzy lub warg/języka mogą być oznakami reakcji alergicznej
- dezorientacja (splątanie)
- zaburzenia widzenia spowodowane obecnością krwi w oku
- krwawienie z pochwy, które jest bardziej obfite lub zdarza się w innym momencie niż regularne krwawienia (miesiączkowe)
- krwawienie do stawów i mięśni, powodujące bolesny obrzęk
- krew w uchu
- krwawienie wewnętrzne, które może spowodować zawroty głowy lub uczucie oszołomienia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dotyczy to wszelkich możliwych objawów niewymienionych w ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Brilique

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Brilique

- Substancja czynna leku jest tikagrelor. Każda tabletkowa powlekana zawiera 90 mg tikagreloru.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: mannitol (E 421), wapnia wodorofosforan dwuwodny, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), hydroksypropyloceluloza (E 463), magnezu stearynian (E 470b).

Otoczka tabletki: hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), talk, makrogol 400 i żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Brilique i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane: tabletki są okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte, powlekane, z oznakowaniem „90” nad „T” po jednej stronie.

Lek Brilique dostępny jest:

- w blistrach (symbole: słońce/księżyc) w tekturowych pudełkach zawierających 60 lub 180 tabletek;
- w blistrach kalendarzowych (symbole: słońce/księżyc) w tekturowych pudełkach zawierających 14, 56, 168 tabletek;
- w blistrach perforowanych podzielonych na dawki pojedyncze w tekturowym pudełku zawierającym 100 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Biznes Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.