LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 60 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 60 mg tikagreloria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "60" ja sen alapuolella kirjain T. Tabletin toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Brilique on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn aikuisilla potilailla, joilla on

- akuutti koronaarioireyhtymä (ACS) tai
- aiemmin ollut sydäninfarkti (MI) ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Brilique-valmistetta käyttävien potilaiden tulee ottaa päivittäin myös asetyylisalisyylihappoa pienellä ylläpitoannoksella 75-150 mg, ellei se ole nimenomaisesti vasta-aiheista.

Akuutti koronaarioireyhtymä
Brilique-hoito aloitetaan yhdellä 180 mg:n latausannoksella (kaksi 90 mg:n tablettia) ja sitä jatketaan tämän jälkeen ottamalla 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

On suositeltavaa, että ACS-potilaiden Brilique 90 mg -hoitoa (kaksi kertaa vuorokaudessa) jatketaan 12 kuukautta, paitsi jos sen keskeyttäminen on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1).

Aiempi sydäninfarkti
Pitkäaikaista hoitoa tarvitseville potilaille, joilla on vähintään yhtä vuotta aiemmin ollut sydäninfarkti ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski, suositeltu Brilique-annos on 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Hoito voidaan aloittaa ilman keskeytystä jatkohoitona yhden vuoden Brilique 90 mg -hoidon tai muun adenosiinidifosfaatti- (ADP-) reseptorin estäjällä toteutetun hoidon jälkeen ACS-potilailla, joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski. Hoito voidaan myös aloittaa enintään 2 vuoden kuluessa sydäninfarktista tai yhden vuoden sisällä aiemman ADP-reseptorin estäjähoidon päättymisestä. Tietoa Brilique-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta yli 3 vuoden pitkäaikaishoidossa on vähän.

Jos potilaan tarvitsee vaihtaa hoitoa, ensimmäinen Brilique-annos on annettava 24 tuntia muun antitromboottisen lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Unohtunut annos
Hoitotaukoja tulee myös välttää. Jos potilas unohtaa ottaa Brilique-annoksen, hänen tulee ottaa seuraava annos (ainoastaan yksi tabletti) normaaliin aikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Dialyysihoidossa olevien potilaiden hoitoa koskevaa tietoa ei ole saatavilla, ja siksi tikagrelorin käyttöä ei suositella näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta
Tikagreloria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja siksi sen käyttö on vasta-aiheista tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3). Tikagrelorin käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän tietoa. Annoksen muuttamista ei suositella, mutta tikagrelorin käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa maksan lievää vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Tikagrelorin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa
Suun kautta.
Brilique voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
Jos potilas ei pysty nielemään kokonaista tablettia, tabletit voidaan murskata hienoksi jauheeksi ja sekoittaa puoleen lasilliseen vettä, joka juodaan heti. Tämän jälkeen lasi on huuhdottava puolella lasillisella vettä, joka juodaan. Seos voidaan myös antaa nenä-mahaletkulla (CH8 tai suurempi). On tärkeää huuhtoa nenä-mahaletku vedellä seoksen antamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.8).
- Aktiivinen patologinen verenvuoto.
- Aikaisempi kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.8).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).
- Tikagreloria ei saa käyttää samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, klaritromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin ja atatsanaviirin) kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi lisätä huomattavasti tikagrelorialtistusta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski
Tikagrelorilla saatava aterotromboottisia tapahtumia ehkäisevä hyötyvaikutus on punnittava tarkoin siitä mahdollisesti aiheutuvien haittojen kanssa potilailla, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Jos tikagrelorin käyttö on kliinisesti aiheellista seuraavilla potilasryhmillä, varovaisuutta tulee noudattaa sen käytössä:

- Potilaat, joilla on verenvuototaipumus (esim. tuoreen trauman tai leikkauksen, hyytymishäiriöiden, aktiivisen tai tuoreen maha-suolikanavan verenvuodon vuoksi). Tikagrelorin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen patologinen verenvuoto tai vaikea maksan vajaatoiminta tai joilla on aiemmin ollut kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.3).

- Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (esim. steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID), suun kautta otettavia antikoagulantteja ja/tai fibrinolyyttisia aineita), 24 tunnin sisällä tikagreloriannoksesta.

Trombosyyttisiirto ei kumonnut tikagrelorin antitromboottista vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla ja siitä ei todennäköisesti ole kliinistä hyötyä verenvuotopotilaille. Koska tikagrelorin käyttö samanaikaisesti desmopressiinin kanssa ei alentanut standardoituihin muuttujiin suhteutettua vuotoaikaa (template bleeding time), desmopressiinillä ei todennäköisesti ole tehokasta vaikutusta kliinisten verenvuototapahtumien hallinnassa (ks. kohta 4.5).

Antifibrinolyyttinen hoito (aminokapronihappo tai traneksaamihappo) ja/tai hoito rekombinantti tekijä VIIa:lla voivat tehostaa hemostaasia. Tikagrelorihoitoa voidaan jatkaa sitten, kun verenvuodon syy on tunnistettu ja vuoto on hallinnassa.

Kirurgiset toimenpiteet
Potilaita tulee neuvoa kertomaan lääkärille tai hammaslääkärille tikagrelorin käytöstä suunniteltaessa kirurgista toimenpidettä sekä ennen uusien lääkkeiden käytön aloittamista.

PLATO-tutkimuksessa potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi tikagrelorihoidossa enemmän verenvuotoja kuin klopidogreelihoidossa silloin, kun käyttö lopetettiin yksi päivä ennen kirurgista toimenpidettä. Merkittäviä verenvuotoja oli kuitenkin saman verran kuin klopidogreelilla silloin, kun hoito lopetettiin vähintään kaksi päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle aiotaan tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide ja antitromboottista vaikutusta ei toivota, tikagrelorihoito tulee keskeyttää seitsemän päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus
ACS-potilaat, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus, voivat käyttää Brilique-valmistetta korkeintaan 12 kuukauden ajan (PLATO-tutkimus).

PEGASUS-tutkimukseen ei osallistunut potilaita, joilla oli ollut aiemmin sydäninfarkti ja iskeeminen aivohalvaus. Siksi tietojen puuttuessa tällaisille potilaille ei suositella yli vuoden kestävää hoitoa.

Maksan vajaatoiminta
Tikagrelorin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Tikagrelorin käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoa, joten tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilaat, joilla on bradykardiatapahtumien riski
Aikaisemmassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kammioiden supistumisessa taukoja, jotka olivat enimmäkseen oireettomia. Potilaat, joilla oli lisääntynyt bradykardiatapahtumien riski (esim. sairas sinus -oireyhtymä, 2. tai 3. asteen AV-katkos tai bradykardiaan liittyvä synkopee potilailla, joilla ei ole sydämentahdistinta), suljettiin pois päätutkimuksista, joissa arvioitiin tikagrelorin tehoa ja turvallisuutta. Tikagrelorin kliinisestä käytöstä näillä potilailla on vähäistä kokemusta ja siksi varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.1).

Lisäksi varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä tikagreloria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa. PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteen samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %) (ks. kohta 4.5).

PLATO-tutkimuksessa tehdyn Holter-liitännäistutkimuksen aikana tikagrelorihoidossa esiintyi $\geq$ 3 sekuntia kestäviä taukoja kammioiden supistumisessa useammalla potilaalla kuin klopidogreelihoidossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana. Holter-tutkimuksessa havaittujen taukojen lisääntyminen kammioiden supistumisessa tikagrelorihoidossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana oli suurempaa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna koko

tutkimuksen populaatioon. Tätä ei kuitenkaan havaittu yhden kuukauden päästä tikagrelorihoidossa eikä myöskään klopidogreeliin verrattuna. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seuraamuksia (mukaan lukien synkopee tai sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Hengenahdistus
Hengenahdistusta raportoitiin tikagreloria saaneilla potilailla. Hengenahdistus on yleensä lievää tai keskivaikeaa ja paranee yleensä ilman, että hoito täytyy keskeyttää. Potilailla, joilla on astma/keuhkoahtaumatauti, voi olla lisääntynyt absoluuttinen riski kokea hengenahdistusta tikagrelorin käytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava tikagrelorin käytössä potilaille, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus. Mekanismia ei ole täysin selvitetty. Jos potilaalla esiintyy uutta, pitkittynyttä tai pahentunutta hengenahdistusta, se tulee tutkia tarkoin, ja jos potilas ei siedä tikagreloria, hoito tulee lopettaa. Katso lisätietoja kohdasta 4.8.

Kreatiniinin kohoaminen
Kreatiniinitasot voivat kohota tikagrelorihoidon aikana. Mekanismia ei ole täysin selvitetty. Munuaistoiminta on tutkittava tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. ACS-potilaiden munuaistoiminta on suositeltavaa tutkia myös yhden kuukauden kuluttua tikagrelorihoidon aloittamisesta. Erityistä huomiota tulee kiinnittää ≥ 75-vuotiaisiin potilaisiin; potilaisiin, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä samanaikaista angiotensiinireseptorisalpaajahoitoa saaviin potilaisiin.

Virtsahapon kohoaminen
Hyperurikemiaa saattaa ilmetä tikagrelorihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin ollut hyperurikemia tai kihtiartriitti. Tikagrelorin käyttöä ei suositella varovaisuussyistä potilaille, joilla on virtsahapponefropatia.

Muuta
Koska PLATO-tutkimuksessa havaittiin riippuvuussuhde ASA-ylläpitoannoksen ja tikagrelorin suhteellisen tehon välillä (klopidogreeliin verrattuna), tikagrelorin käyttöä ei suositella samanaikaisesti suuren ASA-ylläpitoannoksen (> 300 mg) kanssa (ks. kohta 5.1).

Hoidon ennenaikainen keskeytys
Brilique-hoidon ennenaikainen keskeytys voi, kuten minkä tahansa antitromboottisen hoidon keskeytys, lisätä sydän- ja verisuoniperäisen (CV) kuoleman tai sydäninfarktin (MI) riskiä taustalla olevan sairauden vuoksi. Siksi hoidon ennenaikaista keskeyttämistä tulee välttää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tikagrelori on ensisijassa CYP3A4-substraatti ja heikko CYP3A4-estäjä. Tikagrelori on myös P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja heikko P-gp:n estäjä, ja se voi lisätä P-gp:n substraattien altistusta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tikagrelorin tehoon

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet
CYP3A4-estäjät

- Voimakkaat CYP3A4-estäjät: ketokonatsolin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{max}-arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 7,3-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvo aleni 89 % ja AUC-arvo 56 %. Muilla voimakkailla CYP3A4-estäjillä (esim. klaritromysiinillä, nefatsodonilla, ritonaviirilla ja atatsanaviirilla) oletetaan olevan samanlainen vaikutus, ja siksi voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3).

- Kohtalaiset CYP3A4-estäjät: diltiatseemin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{max}-arvoa 69 % ja AUC-arvon 2,7-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvo

aleni 38 % ja AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tikagrelori ei vaikuttanut diltiatseemin pitoisuuksiin plasmassa. Myös muilla kohtalaisilla CYP3A4-estäjillä (esim. amprenaviirilla, aprepitantilla, erytromysiinillä ja flukonatsolilla) voidaan odottaa olevan samanlainen vaikutus, ja niitä voidaan käyttää samanaikaisesti tikagrelorin kanssa.

CYP3A4-indusoijat
Rifampisiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin kanssa alensi tikagrelorin C_{max}-arvoa 73 % ja AUC-arvoa 86 %. Aktiivisen metaboliitin C_{max} pysyi muuttumattomana ja AUC aleni 46 %. Myös muiden CYP3A-indusoijien (esim. fenytoiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) oletetaan alentavan tikagrelorialtistusta. Tikagrelorin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A-indusoijien kanssa voi alentaa tikagrelorialtistusta ja tehoa, siksi niiden samanaikaista käyttöä tikagrelorin kanssa ei suositella.

Siklosporiini (P-glykoproteiinin ja CYP3A-estäjä)
Siklosporiinin (600 mg) samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{max}-arvon 2,3-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,8-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin AUC-arvo nousi 32 % ja C_{max}-arvo laski 15 %.

Tietoa ei ole saatavilla tikagrelorin samanaikaisesta käytöstä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, jotka ovat sekä voimakkaita P-gp:n estäjiä että kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (esim. verapamiili ja kinidiini) ja jotka myös saattavat lisätä tikagrelorialtistusta. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, siinä on noudatettava varovaisuutta.

Muut
Kliinisen farmakologian yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että tikagrelorin samanaikainen käyttö hepariinin, enoksapariinin ja asetyylisalisyylihapon tai desmopressiinin kanssa ei vaikuttanut tikagrelorin farmakokinetiikkaan tai sen aktiiviseen metaboliittiin eikä ADP-välitteiseen trombosyyttien aggregaatioon verrattuna yksinään käytettyyn tikagreloriin. Jos hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö on kliinisesti aiheellista, varovaisuutta tulee noudattaa niiden käytössä tikagrelorin kanssa.

Kun päivittäin käytettiin suuria määriä greippimehua (3x200 ml), havaittiin, että tikagrelorialtistus lisääntyi kaksinkertaiseksi. Tämän suuruisen altistuksen kasvun ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää suurimmalle osalle potilaista.

<u>Tikagrelorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin</u>

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet
- *Simvastatiini*: tikagrelorin samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa nosti simvastatiinin C_{max}-arvoa 81 % ja AUC-arvoa 56 % sekä simvastatiinihapon C_{max}-arvoa 64 % ja AUC-arvoa 52 % joidenkin yksittäisten nousujen ollessa 2-3-kertaisia. Tikagrelorin samanaikainen käyttö yli 40 mg:n simvastatiinin vuorokausiannoksien kanssa voi aiheuttaa simvastatiinin haittavaikutuksia, ja haittavaikutusten vakavuus tulee punnita tarkoin hoidon mahdollisiin hyötyihin verrattuna. Simvastatiini ei vaikuttanut tikagrelorin pitoisuuksiin plasmassa. Tikagrelorilla voi olla samanlainen vaikutus lovastatiiniin. Tikagrelorin samanaikaista käyttöä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannosten kanssa ei suositella.
- *Atorvastatiini*: atorvastatiinin ja tikagrelorin samanaikainen käyttö nosti atorvastatiinihapon C_{max}-arvoa 23 % ja AUC-arvoa 36 %. Samanlaiset AUC- ja C_{max}-arvojen nousut havaittiin kaikilla atorvastatiinihapon metaboliiteilla. Näitä nousuja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.
- Samanlaista vaikutusta muihin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituviin statiineihin ei voida sulkea pois. PLATO-tukimuksessa tikagreloria saaneista potilaista 93 % käytti useita erilaisia statiineja eikä statiinien turvallisuus aiheuttanut ongelmaa kyseisessä PLATO-kohortissa.

Tikagrelori on heikko CYP3A4-estäjä. Tikagrelorin ja kapean terapeuttisen indeksin CYP3A4-substraattien (esim. sisapridin ja torajyväalkaloidien) samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä tikagrelori voi lisätä näiden lääkeaineiden altistusta.

P-gp:n substraatit (mukaan lukien digoksiini ja siklosporiini)
Tikagrelorin samanaikainen käyttö nosti digoksiinin C_{max}-arvoa 75 % ja AUC-arvoa 28 %. Kun samanaikaisesti käytettiin tikagreloria, keskimääräiset alimmat digoksiinipitoisuudet lisääntyivät noin 30 % joidenkin yksittäisten maksimilisäysten ollessa kaksinkertaisia. Tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin C_{max}- ja AUC-arvot eivät muuttuneet digoksiinin käytön yhteydessä. Siksi kliinistä ja/tai laboratorioseurantaa suositellaan, jos p-glykoproteiinista riippuvaisia valmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini), käytetään samanaikaisesti tikagrelorin kanssa.

Tikagrelorilla ei ollut vaikutusta veren siklosporiinipitoisuuteen. Tikagrelonin vaikutusta muihin P-gp:n substraatteihin ei ole tutkittu.

CYP2C9-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet
Tikagrelorin samanaikainen käyttö tolbutamidin kanssa ei muuttanut kummankaan valmisteen pitoisuuksia plasmassa, mikä viittaa siihen, että tikagrelori ei ole CYP2C9-estäjä eikä se siis todennäköisesti muuta CYP2C9-entsyymin välityksellä tapahtuvaa varfariinin ja tolbutamidin kaltaisten valmisteiden metaboliaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet
Tikagrelorin samanaikainen käyttö levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin kanssa lisää etinyyliestradiolialtistusta noin 20 %, mutta ei muuta levonorgestreelin farmakokinetiikkaa. Levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin samanaikaisella käytöllä tikagrelorin kanssa ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa
Johtuen havainnoista lähinnä asymptomaattisista tauoista kammioiden supistumisessa ja bradykardiasta varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa tikagreloria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (ks. kohta 4.4). PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteen samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (PLATO-potilailla käytössä esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %).

Muu samanaikainen hoito
Kliinisissä tutkimuksissa tikagreloria annettiin pitkäaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA), protonipumpun estäjien, statiinien, beetasalpaajien, angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ACE) kanssa liitännäissairauksiin tarpeen mukaan sekä lyhytaikaisesti hepariinin, pienimolekyylisen hepariinin ja laskimoon annettavien GpIIb/IIIa-estäjien kanssa (ks. kohta 5.1). Merkkejä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista ei havaittu näiden valmisteiden kanssa.

Tikagrelorin samanaikaisella käytöllä hepariinin, enoksapariinin tai desmopressiinin kanssa ei ollut vaikutusta aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT), aktivoidun hyytymisajan (ACT) eikä tekijä Xa:n määrityksiin. Varovaisuutta on mahdollisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi kuitenkin syytä noudattaa tikagrelorin samanaikaisessa käytössä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan hemostaasiin.

Koska ihoverenvuotoja on raportoitu SSRI-lääkkeiden (esim. paroksetiinin, sertraliinin ja sitalopraamin) käytön yhteydessä, varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa SSRI-lääkkeitä tikagrelorin kanssa, sillä se voi lisätä verenvuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tarkoituksenmukaista ehkäisymenetelmää tikagrelorihoidon aikana raskauden ehkäisemiseksi.

Raskaus
Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tikagrelorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tikagrelorin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys
Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tikagrelorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa tikagrelorilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tikagrelorilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tikagrelorihoidon aikana on raportoitu heitehuimausta ja sekavuutta. Potilaiden, jotka kokevat tällaisia oireita, tulee siksi noudattaa varovaisuutta ajaessa tai koneita käyttäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Tikagrelorin turvallisuusprofiilia on arvioitu kahdessa laajassa hoitotulosta arvioivassa vaiheen 3 tutkimuksessa (PLATO ja PEGASUS), joihin osallistui yli 39 000 potilasta (ks. kohta 5.1).

PLATO-tutkimuksessa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä oli suurempi tikagreloria kuin klopidogreelia saaneilla potilailla (tikagrelori: 7,4 %, klopidogreeli: 5,4 %). PEGASUS-tutkimuksessa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä oli suurempi tikagreloria kuin pelkästään asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (tikagrelori 60 mg yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa: 16,1 %, pelkästään asetyylisalisyylihappo: 8,5 %). Tikagrelorilla hoidetuilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuoto ja hengenahdistus (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista
Alla lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu tikagreloritutkimuksissa tai on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (taulukko 1).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Kasvaimiin liittyvät verenvuodot[a]
Veri ja imukudos	Verisairauteen liittyvät verenvuodot[b]		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, angioedeema mukaan lukien[c]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperurikemia[d]	Kihti/kihtiartriitti	
Psyykkiset häiriöt			Sekavuustila
Hermosto		Heitehuimaus, synkopee, päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto
Silmät			Silmän verenvuoto[e]
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus	Korvan verenvuoto
Verisuonisto		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hengityselinten verenvuodot[f]	
Ruoansulatuselimistö		Maha-suolikanavan verenvuoto[g], ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ummetus	Vatsakalvon takainen verenvuoto
Iho ja ihonalainen kudos		Ihonalaiskudoksen tai ihon verenvuoto[h], ihottuma, kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Verenvuodot lihaksissa[i]
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsateiden verenvuoto[j]	
Sukupuolielimet ja rinnat			Sukupuolielinten verenvuodot[k]
Tutkimukset		Kohonnut veren kreatiniini[d]	
Vammat ja myrkytykset, toimenpide-komplikaatiot		Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, traumaattinen verenvuoto[l]	

[a] esim. virtsarakko-, maha- tai koolonsyövästä johtuva verenvuoto
[b] esim. lisääntynyt mustelmataipumus, spontaani hematooma, verenvuototaipumus
[c] Todettu markkinoille tulon jälkeen
[d] Yleisyydet on saatu laboratoriohavaintojen perusteella (virtsahappoarvo kohoaa normaalin ylärajan yläpuolelle lähtötilanteesta viitealueelta tai sen alapuolelta. Kreatiniiniarvo suurenee yli 50 % lähtötilanteesta), ei karkean haittatapahtumailmoitusten yleisyyden perusteella.
[e] esim. sidekalvon tai verkkokalvon tai silmänsisäinen verenvuoto
[f] esim. nenäverenvuoto, veriyskä
[g] esim. ienverenvuoto, peräsuoliverenvuoto, mahahaavan verenvuoto
[h] esim. mustelma, ihon verenvuoto, petekia
[i] esim. hemartroosi, lihaksen verenvuoto
[j] esim. hematuria, virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa
[k] esim. emätinverenvuoto, hematospermia, postmenopausaalinen verenvuoto
[l] esim. kontuusio, traumaattinen hematooma, traumaattinen verenvuoto

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto
Verenvuotolöydökset PLATO-tutkimuksessa

PLATO-tutkimuksessa esiintyneiden verenvuotojen kokonaistulokset on esitetty taulukossa 2.**Taulukko 2. Kaikkien verenvuototapahtumien analyysi, Kaplan-Meier-estimaatit 12 kuukauden kohdalla (PLATO)**	**Tikagrelori90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 9 235**	**Klopidogreeli N = 9 186**	***p*-arvo**
PLATO kaikki merkittävät	11,6	11,2	0,4336
PLATO merkittävät kuolemaan johtavat/hengenvaaralliset	5,8	5,8	0,6988
Muut kuin ohitusleikkaukseen liittyvät PLATO merkittävät	4,5	3,8	0,0264
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät	3,1	2,3	0,0058
PLATO kaikki merkittävät + vähäiset	16,1	14,6	0,0084
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät + vähäiset	5,9	4,3	< 0,0001
TIMI merkittävät	7,9	7,7	0,5669
TIMI merkittävät + vähäiset	11,4	10,9	0,3272

Verenvuotoluokitus:
Merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l tai jonka vuoksi siirretään ≥ 4 punasoluyksikköä; kuolemaan johtava verenvuoto; kallonsisäinen verenvuoto; intraperikardiaalinen verenvuoto, jonka yhteydessä esiintyy sydämen tamponaatio; verenpainetta nostavia lääkkeitä tai kirurgista toimenpidettä vaativa hypovoleeminen sokki tai vakava hypotensio.
Muu merkittävä verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l tai jonka vuoksi siirretään 2-3 punasoluyksikköä, tai merkitsevästi vammauttava verenvuoto.
Vähäinen verenvuoto: Verenvuodon pysäyttäminen tai hoito vaatii lääkinnällistä toimenpidettä.
TIMI merkittävä -verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l, tai kallonsisäinen verenvuoto.
TIMI vähäinen -verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l.
**p*-arvo on laskettu Coxin suhteellisten riskien mallilla, jossa ainoana selittävänä muuttujana oli hoitoryhmä.

Tikagrelori ja klopidogreeli eivät eronneet merkittävien kuolemaan johtavien/hengenvaarallisten verenvuotojen (PLATO), kaikkien merkittävien (PLATO), "TIMI merkittävien"- tai "TIMI vähäisten" -verenvuotojen osalta (taulukko 2). PLATO-tutkimuksen mukaisia merkittäviä + vähäisiä verenvuotoja esiintyi kuitenkin enemmän tikagrelorilla kuin klopidogreelilla. PLATO-tutkimuksessa harvoilla potilailla oli kuolemaan johtavia verenvuotoja: 20 (0,2 %) tikagrelorilla ja 23 (0,3 %) klopidogreelilla (ks. kohta 4.4).
Ikä, sukupuoli, paino, rotu, maantieteellinen alue, muut samanaikaiset sairaudet, samanaikainen hoito tai potilashistoria mukaan lukien aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus eivät ennakoineet yleistä tai toimenpiteeseen liittyvää PLATO-tutkimuksen mukaista merkittävää verenvuotoa. Siksi erityistä riskiryhmää ei tunnistettu missään verenvuotoryhmässä.

Ohitusleikkaukseen (CABG) liittyvä verenvuoto: PLATO-tutkimuksessa 42 prosentilla niistä 1584 potilaasta (12 % kohortista), joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi PLATO-tutkimuksen mukainen merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja. Kuolemaan johtavia ohitusleikkaukseen liittyviä verenvuotoja esiintyi kuudella potilaalla kummassakin hoitoryhmässä (ks. kohta 4.4).

Muu kuin ohitusleikkaukseen (CABG) tai toimenpiteeseen liittyvä verenvuoto: PLATO-tutkimuksen mukaisissa, muissa kuin ohitusleikkaukseen liittyvissä, merkittävissä kuolemaan johtavissa/hengenvaarallisissa verenvuodoissa ei ollut eroa tikagrelori- ja klopidogreeliryhmien välillä, mutta luokitusten "PLATO kaikki merkittävät", "TIMI merkittävät" ja "TIMI merkittävät + vähäiset" mukaiset verenvuodot olivat yleisempiä tikagreloria käytettäessä. Kun mitään toimenpiteisiin liittyviä

verenvuotoja ei otettu huomioon, verenvuotoja esiintyi vastaavasti useammin tikagreloria kuin klopidogreelia käytettäessä (taulukko 2). Hoidon keskeytys muun kuin toimenpiteeseen liittyvän verenvuodon vuoksi oli yleisempää tikagrelorilla (2,9 %) kuin klopidogreelilla (1,2 %; p<0,001).

Kallonsisäinen verenvuoto: Kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi tikagrelorilla (n = 27 verenvuotoa 26 potilaalla, 0,3 %) enemmän kuin klopidogreelilla (n=14 verenvuotoa, 0,2 %). Näistä kuolemaan johtavia oli tikagreloria käytettäessä 11 verenvuotoa ja klopidogreelia käytettäessä yksi verenvuoto. Eroja ei havaittu kaikkien kuolemaan johtavien verenvuotojen osalta.

Verenvuotolöydökset PEGASUS-tutkimuksessa
PEGASUS-tutkimuksen verenvuototapahtumien kokonaistulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 – Kaikkien verenvuototapahtumien analyysi, Kaplan-Meier-estimaatit 36 kuukauden kohdalla (PEGASUS)

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + ASA N = 6 958		**Pelkkä ASA N = 6 996**	
Turvallisuuspäätetapahtumat	**KM-%**	**HR (95 % CI)**	**KM-%**	***p*-arvo**
TIMI:n mukaan määritetty verenvuotoluokitus				
TIMI Merkittävät	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Kuolemaan johtavat	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Muu TIMI merkittävä	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI merkittävät tai vähäiset	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI merkittävät tai vähäiset tai lääkärin hoitoa vaatineet	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
PLATO:n mukaan määritetyt verenvuotokategoriat				
PLATO merkittävät	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Kuolemaan johtavat / hengenvaaralliset	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Muut PLATO merkittävät	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO merkittävät tai vähäiset	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Verenvuotoluokitus:
TIMI merkittävä: Kuolemaan johtava TAI mikä tahansa kallonsisäinen verenvuoto TAI kliinisesti ilmeiset merkit verenvuodosta, johon liittyy hemoglobiinin lasku ≥ 50 g/l, tai kun hemoglobiiniarvoa ei ole saatavilla, hematokriitin 15 %:n lasku.
Kuolemaan johtava: Verenvuototapahtuma, joka johti suoraan kuolemaan seitsemän päivän sisällä.
ICH: Kallonsisäinen verenvuoto.
Muu TIMI merkittävä: Muu kuin kuolemaan johtava, muu kuin kallonsisäinen verenvuoto, TIMI merkittävä verenvuoto.
TIMI vähäinen: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l.
TIMI lääkärinhoitoa vaativa: Vaatii hoitotoimenpiteitä TAI johtaa sairaalahoitoon TAI edellyttää arviointia.
PLATO merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen: Kuolemaan johtava verenvuoto TAI mikä tahansa kallonsisäinen verenvuoto TAI intraperikardiaalinen verenvuoto, jonka yhteydessä esiintyy sydämen tamponaatio, TAI verenpainetta nostavia lääkkeitä tai kirurgista toimenpidettä vaativa hypovoleeminen sokki tai vakava hypotensio TAI kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l tai jonka vuoksi siirretään ≥ 4 punasoluyksikköä.
Muu PLATO merkittävä: Merkittävästi vammauttava TAI kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l TAI jonka vuoksi siirretään 2-3 punasoluyksikköä.
Plato vähäinen: Verenvuodon pysäyttäminen tai hoito vaatii lääkinnällistä toimenpidettä.

PEGASUS-tutkimuksessa TIMI merkittävää verenvuotoa esiintyi enemmän tikagrelorin 60 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa kuin pelkällä asetyylisalisyylihapolla. Lisääntynyttä verenvuodon riskiä ei havaittu kuolemaan johtavien verenvuotojen osalta ja kallonsisäisten verenvuotojen havaittiin lisääntyneen vain vähän pelkkään asetyylisalisyylihappoon verrattuna. Tutkimuksessa oli joitakin kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia, 11 (0,3 %) tikagreloria 60 mg:n annoksella saaneilla potilailla ja 12 (0,3 %) pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla. Havaittu TIMI merkittävän verenvuodon lisääntynyt riski tikagrelorin 60 mg:n annoksella johtui pääasiassa muiden, maha-suolikanavan elinjärjestelmän tapahtumista johtuvien TIMI merkittävien verenvuotojen suuremmasta esiintyvyydestä.

Samankaltaisia lisääntyneen verenvuodon tyyppejä kuin TIMI merkittävät havaittiin verenvuotoluokissa TIMI merkittävät tai vähäiset ja PLATO merkittävät ja PLATO merkittävät ja vähäiset (ks. taulukko 3). Hoito lopetettiin verenvuodon vuoksi useammin tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla (6,2 %) kuin pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (1,5 %). Suurin osa näistä verenvuodoista oli vähemmän vakavia (luokiteltiin TIMI lääkärin hoitoa vaatineiksi), kuten nenäverenvuoto, mustelmat ja hematoomat.

Tikagrelorin 60 mg annoksen verenvuotoprofiili oli yhdenmukainen monissa ennalta määritetyissä alaryhmissä (esimerkiksi iän, sukupuolen, painon, rodun, maantieteellisen alueen, muiden samanaikaisten sairauksien, samanaikaisen hoidon ja sairaushistorian mukaan) verenvuototapahtumaluokissa TIMI merkittävät, TIMI merkittävät tai vähäiset ja PLATO merkittävät.

Kallonsisäinen verenvuoto: Spontaaneja kallonsisäisiä verenvuotoja raportoitiin vastaavia määriä tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla ja pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (n = 13, 0,2 % kummassakin hoitoryhmässä). Traumaattisia ja toimenpiteisiin liittyneitä kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi hieman enemmän tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla (n = 15, 0,2 %) verrattuna pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneisiin potilaisiin (n = 10, 0,1 %). Kuolemaan johtavia kallonsisäisiä verenvuotoja oli 6 tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla ja 5 pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla. Kallonsisäisten verenvuotojen esiintyvyys oli pieni kummassakin hoitoryhmässä, kun otetaan huomioon populaation huomattava komorbiditeetti ja CV-riskitekijät tutkimuksen aikana.

Hengenahdistus
Hengenahdistusta on raportoitu Brilique-hoitoa saavilla potilailla. PLATO-tutkimuksessa hengenahdistushaittatapahtumia (hengenahdistusta, hengenahdistusta levossa, hengenahdistusta rasituksessa, kohtauksittaista yöllistä hengenahdistusta, yöllistä hengenahdistusta) esiintyi 13,8 %:lla tikagreloripotilaista ja 7,8 %:lla klopidogreelipotilaista. Tutkijoiden mukaan hengenahdistus oli PLATO-tutkimuksessa syy-yhteydessä hoitoon 2,2 %:lla tikagreloripotilaista ja 0,6 %:lla klopidogreelipotilaista, ja vain harvat niistä olivat vakavia (0,14 % tikagrelorilla; 0,02 % klopidogreelilla) (ks. kohta 4.4). Useimmat raportoiduista hengenahdistusoireista olivat lieviä tai kohtalaisia, ja useimmat niistä olivat hoidon alkuvaiheessa esiintyviä yksittäisiä tapauksia. Klopidogreeliin verrattuna voi tikagrelorihoidossa potilailla, joilla on astma/ keuhkoahtaumatauti, olla lisääntynyt riski kokea ei-vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 3,29 % vs. klopidogreeli 0,53 %) ja vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 0,38 % vs. klopidogreeli 0,00 %). Absoluuttinen riski oli suurempi kuin koko PLATO-populaatiossa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tikagreloria potilaille, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus (ks. kohta 4.4).

Noin 30 % hengenahdistustapahtumista meni ohi seitsemässä päivässä. PLATO-tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lähtötilanteessa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, keuhkoahtaumatauti tai astma. Hengenahdistusta raportoitiin useammin näillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Brilique-hoitoa saavista potilaista 0,9 % keskeytti tutkittavan vaikuttavan aineen käytön hengenahdistuksen vuoksi, kun klopidogreeliryhmässä heidän osuus oli 0,1 %. Hengenahdistuksen korkeampi esiintyvyys Brilique-valmisteen käytön yhteydessä ei liity uuteen tai pahenevaan sydän- tai keuhkosairauteen (ks. kohta 4.4). Brilique-valmisteella ei ole vaikutusta keuhkojen toimintaan.

PEGASUS-tutkimuksessa hengenahdistusta raportoitiin 14,2 %:lla potilaista, jotka saivat tikagreloria 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 5,5 %:lla potilaista, jotka saivat pelkästään asetyylisalisyylihappoa. Kuten PLATO-tutkimuksessa, suurin osa raportoiduista hengenahdistustapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (ks. kohta 4.4). Hengenahdistusta raportoineet potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin ollut lähtötilanteessa hengenahdistusta, keuhkoahtaumatauti tai astma.

Tutkimukset
Virtsahapon kohoaminen: PLATO-tutkimuksessa seerumin virtsahappoarvo nousi normaalialueen ylärajan yläpuolelle 22 %:lla tikagreloripotilaista ja 13 %:lla klopidogreelipotilaista. PEGASUS-tutkimuksessa seerumin virtsahappoarvo nousi normaalialueen ylärajan yläpuolelle 9,1 %:lla tikagreloria 90 mg saaneista, 8,8 %:lla tikagreloria 60 mg saaneista ja 5,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Keskimääräinen seerumin virtsahappoarvo nousi noin 15 %:lla tikagreloria saaneista potilaista ja noin 7,5 %:lla klopidogreelia saaneista potilaista. Arvo laski hoidon lopettamisen jälkeen noin 7 %:iin tikagrelorilla, mutta arvon laskua ei havaittu klopidogreelilla. PEGASUS-tutkimuksessa todettiin 6,3 %:n ja 5,6 %:n keskimääräinen seerumin virtsahappoarvojen palautuva nousu tikagreloriannoksilla 90 mg ja 60mg verrattuna 1,5 %:n laskuun lumelääkeryhmässä. PLATO-tutkimuksessa kihtiartriitin yleisyys oli 0,2 % tikagrelorilla ja 0,1 % klopidogreelilla. PEGASUS-tutkimuksessa kihdin/kihtiartriitin yleisyys oli 1,6 % tikagrelori 90 mg:lla, 1,5 % tikagrelori 60 mg:lla ja 1,1 % lumelääkkeellä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tikagrelori on hyvin siedetty aina 900 mg:n kerta-annokseen asti. Maha-suolikanavan toksisuus oli annosta rajoittava haittavaikutus yhdessä nousevilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa. Muita kliinisesti merkittäviä yliannostuksen yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia ovat hengenahdistus ja tauot kammioiden supistumisessa (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa edellä mainittuja mahdollisia haittavaikutuksia voi ilmetä ja EKG-seurantaa on harkittava.

Tikagrelorin vaikutuksen kumoavaa vastalääkettä ei tunneta. Tikagrelorin ei odoteta olevan dialysoitavissa (ks. kohta 4.4). Yliannostuksen hoidossa tulee noudattaa tavanomaisia paikallisia hoitotoimenpiteitä. Tikagreloriyliannostuksen odotettu vaikutus on trombosyyttien estoon liittyvä verenvuotoriskin keston pitkittyminen. Trombosyyttisiirrosta ei todennäköisesti ole kliinistä hyötyä verenvuotopotilaille (ks. kohta 4.4). Jos verenvuotoja esiintyy, muihin asianmukaisiin tukitoimenpiteisiin tulee ryhtyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verihiutaleiden aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia. ATC-koodi: B01AC24.

Vaikutusmekanismi
Brilique sisältää tikagreloria, joka kuuluu syklopentyylitriatsolopyrimidiinien (CPTP) kemialliseen luokkaan. Tikagrelori on suun kautta otettava suoravaikutteinen, selektiivinen ja reversiibelisti sitoutuva $P2Y_{12}$ -reseptorin antagonisti, joka estää ADP-välitteisen $P2Y_{12}$:sta riippuvaisen trombosyyttien aktivoitumisen ja aggregaation. Tikagrelori ei estä ADP:n-sitoutumista, mutta $P2Y_{12}$-

reseptoriin sitoutuneena se estää ADP-indusoidun signaalitransduktion. Koska verihiutaleet osallistuvat ateroskleroottisen sairauden tromboottisten komplikaatioiden alkamiseen ja/tai kehittymiseen, verihiutaleiden eston on osoitettu pienentävän sydän- ja verisuonitapahtumien (CV-tapahtumien), kuten kuoleman, sydäninfarktin (MI) ja aivohalvauksen, riskiä.

Tikagrelori myös suurentaa paikallisia endogeenisiä adenosiinipitoisuuksia estämällä tasapainottavaa nukleosidikuljettaja 1:tä (ENT-1).

Tikagrelorin on raportoitu lisäävän seuraavia adenosiinin aiheuttamia vaikutuksia terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla on akuutti koronaarioireyhtymä: vasodilataatio (mitattiin lisääntyneenä koronaarivirtauksena terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli akuutti koronaarioireyhtymä; päänsärkynä), verihiutaleiden toiminnan estyminen (ihmisen kokoveressä *in vitro*), hengenahdistus. Todetun adenosiinipitoisuuden suurenemisen ja kliinisten tulosten (esim. sairastuvuus-kuolleisuus) välistä yhteyttä ei kuitenkaan ole tarkasti selvitetty.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutuksen alkaminen

Tikagrelorin farmakologinen vaikutus alkaa nopeasti asetyylisalisyylihappoa käyttävillä potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti (CAD), keskimääräisen trombosyyttien aggregaation eston (inhibition of platelet aggregation = IPA) ollessa noin 41 % puolen tunnin jälkeen 180 mg:n latausannoksesta. Trombosyyttien aggregaation maksimiestovaikutus on 89 % 2-4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja se pysyy yllä 2-8 tuntia. 90 %:lla potilaista lopullinen trombosyyttien aggregaation eston suuruus oli > 70 % kaksi tuntia annoksen ottamisesta.

Vaikutuksen loppuminen

Jos ohitusleikkausta suunnitellaan, tikagrelorin aiheuttama verenvuotoriski on lisääntynyt verrattuna klopidogreeliin silloin, kun hoito lopetetaan alle 96 tuntia ennen toimenpidettä.

Tiedot lääkkeiden vaihtamisesta

Kun siirrytään klopidogreelin 75 mg:n annoksesta tikagrelorin 90 mg:n annokseen kaksi kertaa vuorokaudessa, absoluuttinen IPA nousee 26,4 %, ja kun siirrytään tikagrelorista klopidogreeliin, se laskee 24,5 %. Klopidogreelista tikagreloriin siirtyminen voidaan tehdä ilman, että antitromboottinen vaikutus keskeytyy (ks. kohta 4.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tikagrelorin tehosta ja turvallisuudesta on saatu kliinistä näyttöä kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta:

- PLATO- [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes] tutkimus, jossa verrattiin tikagreloria klopidogreeliin, jotka molemmat annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon ja muun tavanomaisen hoidon kanssa.
- PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients] -tutkimus, jossa verrattiin hoitoa asetyylisalisyylihappoon yhdistetyllä tikagrelorilla hoitoon pelkästään asetyylisalisyylihapolla.

PLATO-tutkimus (akuutti koronaarioireyhtymä)

PLATO-tutkimukseen osallistui 18 624 potilasta, joiden epästabiilin angina pectoriksen (UA), sydäninfarktin ilman ST-nousua (NSTEMI) tai ST-nousuinfarktin (STEMI) oireet olivat alkaneet enintään 24 tuntia ennen hoitoon hakeutumista ja joita ensin hoidettiin lääkkeillä tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG).

Kliininen teho

Yhdessä päivittäisen ASA-annoksen kanssa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 90 mg:n tikagreloriannos ehkäisi 75 mg:n klopidogreeliannosta paremmin tehokkuuden yhdistettyä päätetapahtumaa: CV-kuolemaa, sydäninfarktia [MI] ja aivohalvausta. Tämä ero perustui CV-kuolemaan ja sydäninfarktiin. Potilaille annettiin 300 mg:n latausannos klopidogreelia (600 mg:n annos mahdollinen, jos potilaalle tehtiin PCI-toimenpide) tai 180 mg:aa tikagreloria.

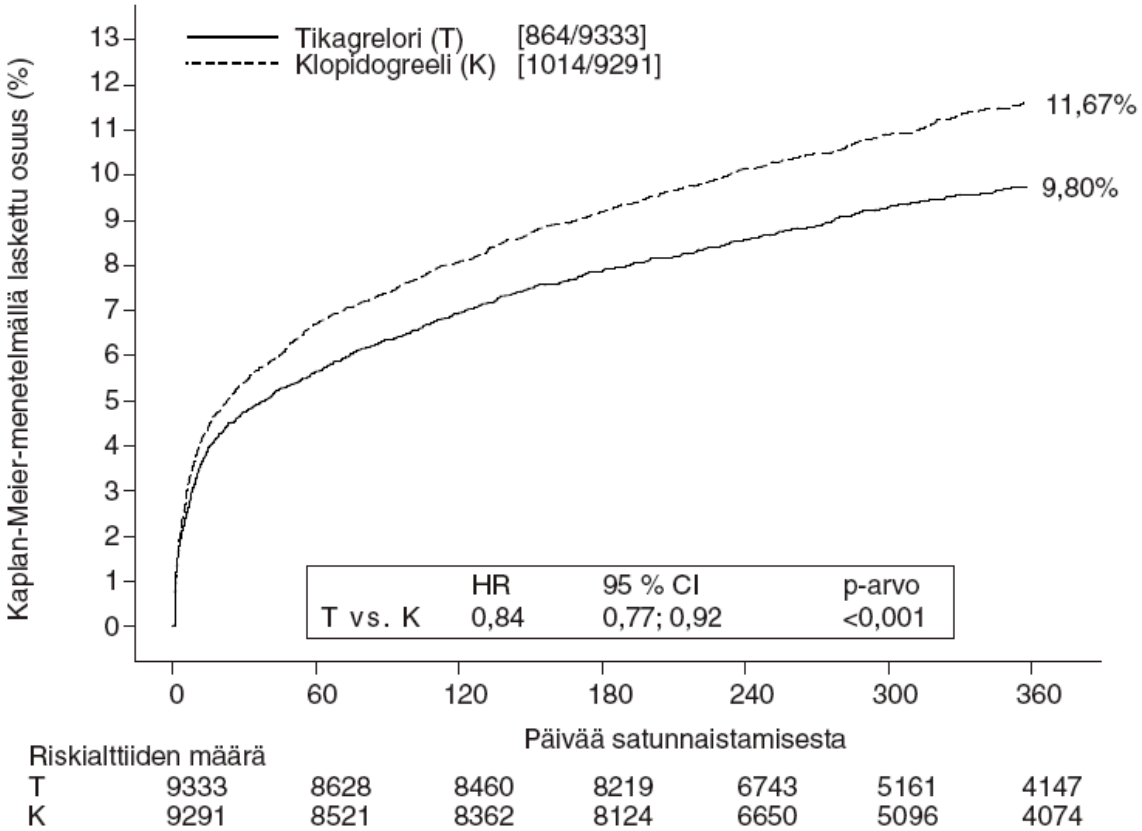
Tämä tulos ilmeni varhaisessa vaiheessa (absoluuttisen riskin vähenemä [ARR] 0,6 % ja suhteellisen riskin vähenemä [RRR] 12 % 30 päivän kohdalla) ja 12 kuukauden pysyvä hoitovaikutus antoi 1,9 %:n vuosittaisen absoluuttisen riskin vähenemän ja 16 %:n suhteellisen riskin vähenemän. Tämä viittaa siihen, että on tarkoituksenmukaista hoitaa potilaita tikagrelorin 90 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan (ks. kohta 4.2). 54 ACS-potilaan hoito tikagrelorilla klopidogreelin sijasta estää yhden aterotromboottisen tapahtuman; 91 potilaan hoito estää yhden CV-kuoleman (ks. kuva 1 ja taulukko 4).

Tikagrelorin suotuisampi hoitovaikutus klopidogreeliin verrattuna näyttää olevan yhdenmukainen monissa alaryhmissä mukaan lukien paino; sukupuoli; sairaushistoriassa diabetes mellitus, ohimenevä iskeeminen kohtaus tai aivohalvaus, johon ei liity verenvuotoa, tai revaskularisaatio; samanaikaisten hoitojen käyttö mukaan lukien hepariinit, GpIIb/IIIa-estäjät ja protonipumpun estäjät (ks. kohta 4.5); lopullinen indeksitapahtuman diagnoosi (STEMI, NSTEMI tai UA); sekä satunnaistamisen aikaan potilaalle aiottu hoito (invasiivinen tai lääkehoito).

Heikosti merkitsevä alueellinen hoitovaikutus havaittiin, minkä mukaan ensisijaisen päätetapahtuman riskisuhde (HR) oli tikagrelorilla suotuisampi muualla kuin Pohjois-Amerikassa, kun taas riskisuhde klopidogreelillä oli suotuisampi Pohjois-Amerikassa, joka edusti noin 10 % koko tutkittavien ryhmästä (vaikutuksen p-arvo=0,045). Eksploratiiviset analyysit viittaavat mahdolliseen yhteyteen ASA-annoksen suuruuden kanssa niin, että tikagrelorin tehon heikentymistä havaittiin käytettäessä tikagreloria kasvavien ASA-annosten kanssa. Brilique-valmisteen kanssa käytettävät kroonisten päivittäisten ASA-annosten tulisi olla 75-150 mg (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kuvassa 1 esitetään riskin arviointi minkä tahansa yhdistettyyn päätetapahtumaan kuuluvan tapahtuman ensiesiintymiselle.

Kuva 1. Kliinisen ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman – CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen – analyysi (PLATO)



Tikagrelori vähensi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman esiintymistä klopidogreeliin verrattuna sekä UA/NSTEMI- että STEMI-ryhmissä (taulukko 4). Siten potilaille, joilla on ACS (epästabiili

angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousua (NSTEMI) tai ST-nousuinfarkti (STEMI), mukaan lukien lääkkeillä hoidetut potilaat ja potilaat, joille on tehty perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG), voidaan käyttää Brilique 90 mg -valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa.

Taulukko 4. Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (PLATO)

	Tikagrelori 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9333	**Klopidogreeli 75 mg kerran vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9291**	**ARR[a] (%/v)**	**RRR[a] (%) (95 % CI)**	**p-arvo**
CV-kuolema, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invasiivinen hoitoaikomus	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Lääkehoitoaikomus	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444[d]
CV-kuolema	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (paitsi oireeton)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Aivohalvaus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Kuolema mistä tahansa syystä, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV-kuolema, MI (kaikki), aivohalvaus, SRI, RI, TIA tai muu ATE[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Kuolema mistä tahansa syystä	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003[d]
Selvä stenttitromboosi	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123[d]

[a] ARR = absoluuttisen riskin vähenemä; RRR = suhteellisen riskin vähenemä = (1-riskisuhde) x 100 %. Negatiivinen RRR osoittaa suhteellisen riskin lisäystä.
[b] Oireeton MI suljettu pois.
[c] SRI = vakava uusiutuva iskemia; RI = uusiutuva iskemia; TIA = ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus; ATE = valtimotukostapahtuma. "MI (kaikki)" sisältää oireettoman sydäninfarktin (tapahtuman päivämäärä on päivämäärä, jolloin havaittu).
[d] Nimellinen merkitsevyysarvo; kaikki muut ovat muodollisesti tilastollisesti merkitseviä ennalta määritetyn hierarkkisen testauksen perusteella.

PLATO-tutkimuksen geneettinen liitännäistutkimus

PLATO-tutkimuksessa tehdyllä 10 285 potilaan CYP2C19- ja ABCB1-genotyypityksellä havaittiin yhteys genotyyppiryhmien ja PLATO-tulosten välillä. Potilaan CYP2C19- tai ABCB1-genotyypillä ei ollut merkitsevää vaikutusta tikagrelorin suotuisampaan vaikutukseen klopidogreeliin verrattuna merkittävien CV-tapahtumien ehkäisyssä. PLATO-tutkimuksen mukaiset merkittävät verenvuodot eivät eronneet CYP2C19- tai ABCB1-genotyypistä huolimatta tikagrelorin ja klopidogreelin välillä, mikä on yhdenmukainen koko PLATO-tutkimuksen kanssa. Klopidogreeliin verrattuna PLATO-tutkimuksen mukaisten, muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyvien merkittävien verenvuotojen esiintyvyys lisääntyi tikagreloria käytettäessä potilailla, joilla oli yksi tai useampi toimimattomaan CYP2C19-proteiiniin johtava alleeli ("loss of function" -alleeli), mutta potilailla, joilla ei ollut tätä entsyymin inaktivoitumiseen johtavaa alleelia, esiintyvyys oli samanlainen kuin klopidogreelilla.

Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä

Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä (CV-kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai PLATO-tutkimuksen mukaiset "kaikki merkittävät" -verenvuodot) viittaavat siihen, että 12 kuukauden ajanjaksolla ACS-sairauden diagnoosin ja akuutin vaiheen jälkeen ilmenevät

merkittävät verenvuototapahtumat eivät kumoa tikagrelorin tehokkuushyötyä klopidogreeliin verrattuna (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257).

Kliininen turvallisuus

Holter-liitännäistutkimus
Holter-monitorointeja tehtiin lähes 3 000 potilaan alaryhmässä, jotta voitiin tutkia PLATO-tutkimusten aikaisten kammioiden supistumisen taukojen ja muiden arytmiaepisodien esiintymistä. Noin 2 000 potilaalla monitorointi tehtiin sekä ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana että yhden kuukauden kuluttua siitä. Ensisijainen kiinnostava muuttuja oli ≥ 3 sekunnin pituisten taukojen esiintyminen kammioiden supistumisessa. Taukoja kammioiden supistumisessa esiintyi akuutin vaiheen aikana useammilla tikagreloria (6,0 %:lla) kuin klopidogreelia (3,5 %:lla) saaneilla potilailla. Yhden kuukauden kuluttua taukoja kammioiden supistumisessa esiintyi 2,2 %:lla tikagreloria ja 1,6 %:lla klopidogreelia saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). Taukojen lisääntyminen kammioiden supistumisessa ACS-sairauden akuutissa vaiheessa oli huomattavampaa tikagreloria saaneilla potilailla, joilla oli anamneesissaan kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (9,2 % vs. 5,4 % tikagreloripotilailla, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa, vastaavat luvut klopidogreelipotilailla: 4,0 % vs. 3,6 %). Tätä epätasapainoa ei ilmennyt yhden kuukauden kohdalla: 2,0 % tikagreloripotilailla, joilla oli anamneesissaan sydämen vajaatoiminta, vs. 2,1 % tikagreloripotilailla, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa; vastaavat luvut klopidogreelilla: 3,8 % vs. 1,4 %. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seuraamuksia (mukaan lukien sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä.

PEGASUS-tutkimus (aiempi sydäninfarkti)

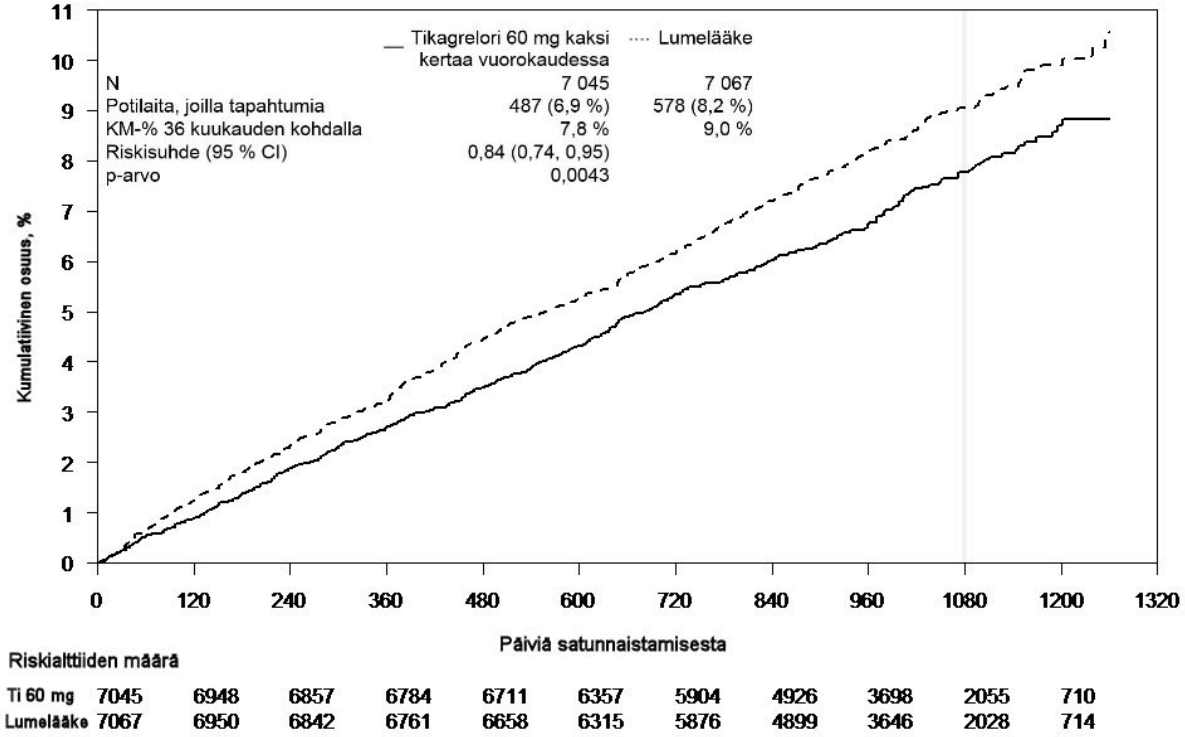
PEGASUS TIMI-54 -tutkimus oli tapahtumapohjainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, kansainvälinen monikeskustutkimus, johon osallistui 21 162 potilasta ja jossa arvioitiin aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyä tikagrelorin kahdella annoksella (joko 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon (75-150 mg) kanssa verrattuna pelkään asetyylisalisyylihappoon potilailla, joilla oli ollut aiemmin sydäninfarkti ja joilla oli muita aterotromboosin riskitekijöitä.

Potilaat soveltuivat tutkimukseen, jos he olivat vähintään 50-vuotiaita, heillä oli ollut aiemmin sydäninfarkti (1-3 vuotta ennen satunnaistamista) ja heillä oli ainakin yksi seuraavista aterotromboosin riskitekijöistä: vähintään 65 vuoden ikä, lääkitystä vaativa diabetes mellitus, toinen aiempi sydäninfarkti, monen suonen sepelvaltimotauti tai krooninen muu kuin loppuvaiheen munuaisen toimintahäiriö.

Potilaat eivät soveltuneet tutkimukseen, jos heille aiottiin antaa $P2Y_{12}$-reseptorin antagonistia, dipyridamolia, silostatsolia tai antikoagulaatiohoitoa tutkimusjakson aikana, jos heillä oli verenvuotosairaus tai heillä oli aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus tai kallonsisäinen verenvuoto, keskushermoston kasvain tai kallonsisäisten verisuonten poikkeavuus tai jos heillä oli ollut maha-suolikanavan verenvuotoa kuuden viimeksi kuluneen kuukauden aikana tai heille oli tehty suuri leikkaus viimeksi kuluneiden 30 päivän sisällä.

Kliininen teho

Kuva 2. Kliinisen ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman – CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen – analyysi (PEGASUS)



Taulukko 5 - Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (PEGASUS)

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa +ASA N = 7 045			**Pelkkä ASA N = 7 067**		***p*-arvo**
Kohde	**Potilaita, joilla tapahtumia**	**KM-%**	**HR (95 % CI)**	**Potilaita, joilla tapahtumia**	**KM-%**	
Ensisijainen päätetapahtuma						
Yhdistetty CV-kuolema/MI/aivohalvaus	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV-kuolema	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
Aivohalvaus	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa +ASA N = 7 045			Pelkkä ASA N = 7 067		*p*-arvo
Kohde	**Potilaita, joilla tapahtumia**	**KM-%**	**HR (95 % CI)**	**Potilaita, joilla tapahtumia**	**KM-%**	
Toissijainen päätetapahtuma						
CV-kuolema	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Kuolema mistä tahansa syystä	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Riskisuhde ja *p*-arvot laskettiin erikseen tikagrelorille verrattuna pelkkään asetyylisalisyylihappoon Coxin suhteellisten riskien mallilla, jossa ainoana selittävänä muuttujana oli hoitoryhmä.
KM:n prosentuaalinen osuus laskettiin 36 kuukauden kohdalla.
Huomattava: ensimmäisten tapahtumien määrä osatekijöiden CV-kuolema, MI ja aivohalvaus osalta on kunkin osatekijän todellisten ensimmäisten tapahtumien määrä eikä se vastaa yhdistelmäpäätemuuttujan tapahtumien määrää.
(s) tarkoittaa tilastollista merkitsevyyttä.
CI = Luottamusväli; CV = sydän- ja verisuoni-; HR = riskisuhde; KM = Kaplan-Meier; MI = sydäninfarkti; N = potilaiden määrä.

Sekä 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa että 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annettu tikagreloriannos yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa ehkäisivät aterotromboottisia tapahtumia paremmin kuin pelkkä asetyylisalisyylihappo (yhdistetty päätetapahtuma: CV-kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) ja hoidon teho oli yhdenmukainen koko tutkimuksen ajan; tikagrelorin 60 mg annoksen suhteellisen riskin vähenemäksi (RRR) saatiin 16 % ja absoluuttisen riskin vähenemäksi (ARR) 1,27 % ja tikagrelorin 90 mg annoksen RRR:ksi saatiin 15 % ja ARR:ksi 1,19 %.

Vaikka 90 mg ja 60 mg annoksen tehoprofiilit olivat samankaltaiset, on olemassa näyttöä siitä, että pienemmällä annoksella on parempi siedettävyys ja turvallisuusprofiili verenvuodon ja hengenahdistuksen riskin suhteen. Siksi vain Brilique 60 mg -valmistetta on suositeltavaa antaa kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa aterotromboottisten tapahtumien (CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen) ehkäisyyn potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski.

Pelkkään asetyylisalisyylihappoon verrattuna kaksi kertaa vuorokaudessa annettu tikagrelori 60 mg vähensi merkitsevästi ensisijaista yhdistettyä päätetapahtumaa CV-kuolemaa, sydäninfarktia ja aivohalvausta. Kaikki osatekijät vaikuttivat osaltaan ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman vähenemiseen (CV-kuolemien suhteellisen riskin vähenemä 17 %, sydäninfarktin 16 % ja aivohalvauksen 25 %).

Suhteellisen riskin vähenemät (RRR) yhdistetylle päätetapahtumalle päivästä 1 päivään 360 asti (RRR 17 %) ja päivästä 361 eteenpäin (RRR 16 %) olivat samanlaiset. Tietoa Brilique-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta yli 3 vuoden pitkäaikaishoidossa on vähän.

Näyttöä hyödystä ei ollut (ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja eli CV-kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus eivät vähentyneet, mutta merkittävä verenvuoto lisääntyi), kun kliinisesti vakaille potilaille aloitettiin tikagrelorihoito 60 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa yli 2 vuoden kuluttua sydäninfarktista tai yli yhden vuoden kuluttua edellisen ADP-reseptorin estäjällä toteutetun hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

*Kliininen turvallisuus*Yli 75 vuotiaat tikagreloria 60 mg saaneet potilaat keskeyttivät hoidon verenvuodon ja hengenahdistuksen vuoksi useammin (42 %) kuin nuoremmat potilaat (vaihteluväli: 23-31 %) ja ero lumeryhmään nähden yli 75-vuotiailla potilailla oli yli 10 % (29 % lumeryhmä, 42 % tikagrelori 60 mg).

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustuloksia Brilique-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa hyväksytyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tikagrelorin farmakokinetiikka on lineaarinen, ja altistus tikagrelorille ja sen aktiiviselle metaboliitille (AR-C124910XX) on 1260 mg:aan asti suunnilleen suhteessa annokseen.

Imeytyminen
Ticagrelorin imeytyminen on nopeaa t_{max}-arvon mediaanin ollessa noin 1,5 tuntia. Pääasiallisen veressä kiertävän (myöskin aktiivisen) metaboliitin AR-C124910XX:n muodostuminen tikagrelorista on nopeaa t_{max}-arvon mediaanin ollessa noin 2,5 tuntia. Kun tikagreloria annetaan 90 mg suun kautta kerta-annoksena paaston jälkeen terveille tutkittaville, Cmax on 529 ng/ml ja AUC 3451 ng*h/ml. Metaboliitti-/kanta-aine-suhteet ovat 0,28 (C_{max}) ja 0,42 (AUC). Tikagrelorin ja AR-C124910XX:n farmakokinetiikka potilailla, joilla on ollut aiemmin sydäninfarkti, oli yleisesti samanlainen kuin ACS-populaatiolla. PEGASUS-tutkimuksen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tikagrelorin mediaani-C_{max} oli 391 ng/ml ja AUC oli 3 801 ng*h/ml vakaassa tilassa tikagrelorin 60 mg:n annoksella. Tikagrelorin 90 mg:n annoksella C_{max} oli 627 ng/ml ja AUC 6 255 ng*h/ml vakaassa tilassa.

Tikagrelorin keskimääräisen absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 36 %. Rasvapitoisen aterian nauttiminen nosti tikagrelorin AUC-arvoa 21 % ja alensi aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvoa 22 %, mutta sillä ei ollut vaikutusta tikagrelorin C_{max}-arvoon eikä aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon. Näiden pienten muutosten kliininen merkitys on vähäinen, ja siksi tikagreloria voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti ovat P-gp:n substraatteja.

Kun tikagrelori annetaan veteen sekoitettuina murskattuina tabletteina suun kautta tai nenä-mahaletkulla mahalaukkuun, sen hyötyosuus on verrannollinen kokonaisiin tabletteihin tikagrelorin ja aktiivisen metaboliitin AUC- ja C_{max}-arvojen suhteen. Veteen sekoitetuista murskatuista tikagreloritableteista mitattu alkuvaiheen altistus (0,5 tuntia ja 1 tunti annoksen ottamisen jälkeen) oli suurempi kuin kokonaisilla tableteilla ja pitoisuusprofiili sen jälkeen (2–48 tuntia) oli yleensä täysin samanlainen.

Jakautuminen
Tikagrelorin vakaan tilan jakautumistilavuus on 87,5 litraa. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 99,0 %).

Biotransformaatio
CYP3A4 on tärkein tikagrelorin metaboliasta ja aktiivisen metaboliitin muodostumisesta vastaava entsyymi, ja niiden yhteisvaikutukset muiden CYP3A-substraattien kanssa vaihtelee aktivaatiosta estoon.

Tikagrelorin päämetaboliitti on aktiivinen AR-C124910XX, joka sitoutuu verihiutaleiden $P2Y_{12}$ ADP -reseptoriin *in vitro*. Systeeminen altistus aktiiviselle metaboliitille on noin 30-40 % tikagrelorilla saadusta altistuksesta.

Eliminaatio
Tikagrelorin pääasiallinen eliminaatioreitti on maksametabolia. Kun annetaan radioaktiivisesti merkittyä tikagreloria, radioaktiivisuudesta erittyy keskimäärin noin 84 % (57,8 % ulosteeseen, 26,5 % virtsaan). Sekä tikagrelorista että sen aktiivisesta metaboliitista erittyi virtsaan alle 1 % annoksesta. Aktiivisen metaboliitin pääasiallinen eliminaatioreitti on mitä todennäköisimmin sappieritys. Tikagrelorin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 7 tuntia ja aktiivisen metaboliitin 8,5 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Iäkkäillä ACS-potilailla (≥ 75-vuotiaat) havaittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä nuorempiin potilaisiin verrattuna korkeammat tikagrelorin (C_{max} ja AUC: noin 25 %) ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat
Tikagreloria ei ole tutkittu pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Sukupuoli
Naisilla havaittiin miehiin verrattuna korkeammat tikagrelorin ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.

Munuaisten vajaatoiminta
Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) altistus tikagrelorille oli noin 20 % alhaisempi ja altistus sen aktiiviselle metaboliitille noin 17 % korkeampi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta
Terveiden tutkittavien verrokkiryhmään verrattuna tikagrelorin C_{max} oli 12 % ja AUC 23 % korkeampi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta . Tikagrelorin trombosyyttien aggregaation estovaikutus oli kuitenkin samanlainen kummassakin ryhmässä. Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Tikagreloria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä sen käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ole farmakokineettistä tietoa. Potilailla, joiden vähintään yksi maksa-arvo oli kohtalaisesti tai huomattavasti kohonnut maksan toimintakokeissa lähtötilanteessa, tikagrelorin pitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin samansuuruisia tai hieman suurempia verrattuna potilaisiin, joiden maksa-arvot eivät olleet kohonneet lähtötilanteessa. Annoksen muuttamista ei suositella kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Etninen tausta
Aasialaista syntyperää olevilla potilailla on 39 % korkeampi keskimääräinen hyötyosuus verrattuna valkoihoisiin potilaisiin. Itsensä mustaihoisiksi määritelleillä potilailla tikagrelorin hyötyosuus oli 18 % alhaisempi kuin valkoihoisilla potilailla, kliinisissä farmakologiatutkimuksissa tikagrelorialtistus (C_{max} ja AUC) oli japanilaisilla tutkittavilla noin 40 % (20 % painoon suhteuttamisen jälkeen) korkeampi kuin valkoihoisilla. Itsensä espanjalaissyntyisiksi tai latinalaisamerikkalaisiksi määritelleillä potilailla altistus oli samanlainen kuin valkoihoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tikagrelorin ja sen päämetaboliitin prekliiniset tiedot eivät osoita liiallista haittavaikutusriskiä ihmisillä käytettynä. Tiedot perustuvat turvallisuutta, farmakologiaa, kerta- ja toistuvaisannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin.

Maha-suolikanavan ärsytystä havaittiin useilla eläinlajeilla kliinisesti merkittävillä altistustasoilla (ks. kohta 4.8).

Naarasrotilla suuret tikagreloriannokset lisäsivät kohdun kasvainten (adenokarsinoomien) ja maksa-adenoomien esiintymistä. On todennäköistä, että kohdun kasvaimia aiheuttava mekanismi johtuu hormoniepätasapainosta, joka voi aiheuttaa kasvaimia rotilla. On todennäköistä, että maksa-adenoomia aiheuttava mekanismi johtuu jyrsijöille tyypillisestä maksan entsyymi-induktiosta. Siksi karsinogeenisuushavainnoilla ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille.

Vähäisiä kehityspoikkeamia havaittiin rotilla, kun käytettiin emolle toksista annosta (turvamarginaali 5,1). Kaneilla havaittiin vähäistä maksan ja luuston kehityksen viivästymistä

sellaisilla sikiöillä, joiden emoille annettiin korkeita annoksia, vaikka annokset eivät osoittautuneet emolle toksisiksi (turvamarginaali 4,5).

Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta mukaan lukien lievästi vähäisempää emon painonnousua sekä vastasyntyneiden poikasten elinkyvyn heikkenemistä, syntymäpainon laskua ja kasvun viivästymistä. Tikagrelori aiheutti epäsäännöllisiä kiimasyklejä (pääasiassa pidentyneitä syklejä) naarasrotilla, mutta se ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien yleiseen hedelmällisyyteen. Farmakokineettiset tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä tikagrelorilla ovat osoittaneet, että kanta-ainetta ja sen metaboliitteja erittyy rottien maitoon (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin
Mannitoli (E 421)
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Magnesiumstearaatti (E 470b)
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A
Hydroksipropyylisellulloosa (E 463)

Tabletin päällys
Titaanidioksidi (E 171)
Musta rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Makrogoli 400
Hypromelloosi (E 464)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- 10 tablettia sisältävä läpinäkyvä PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus (jossa aurinko-/kuu-symboli) 60 tabletin (kuuden läpipainopakkauksen) ja 180 tabletin (18 läpipainopakkauksen) pahvikoteloissa.
- 14 tablettia sisältävä, viikonpäivillä merkitty läpinäkyvä PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus (jossa aurinko-/kuu-symboli) 14 tabletin (yhden läpipainopakkauksen), 56 tabletin (neljän läpipainopakkauksen) ja 168 tabletin (12 läpipainopakkauksen) pahvikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/655/007-011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 3.12.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.07.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 90 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 90 mg tikagreloria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, kaksoiskupera, keltainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "90" ja sen alapuolella kirjain T. Tabletin toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Brilique on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn aikuisilla potilailla, joilla on

- akuutti koronaarioireyhtymä (ACS) tai
- aiemmin ollut sydäninfarkti (MI) ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Brilique-valmistetta käyttävien potilaiden tulee ottaa päivittäin myös asetyylisalisyylihappoa pienellä ylläpitoannoksella 75-150 mg, ellei se ole nimenomaisesti vasta-aiheista.

Akuutti koronaarioireyhtymä
Brilique-hoito aloitetaan yhdellä 180 mg:n latausannoksella (kaksi 90 mg:n tablettia) ja sitä jatketaan tämän jälkeen ottamalla 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

On suositeltavaa, että ACS-potilaiden Brilique 90 mg -hoitoa jatketaan 12 kuukautta, paitsi jos sen keskeyttäminen on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1).

Aiempi sydäninfarkti
Pitkäaikaista hoitoa tarvitseville potilaille, joilla on vähintään yhtä vuotta aiemmin ollut sydäninfarkti ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski, suositeltu Brilique-annos on 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Hoito voidaan aloittaa ilman keskeytystä jatkohoitona yhden vuoden Brilique 90 mg -hoidon tai muun adenosiinidifosfaatti- (ADP-) reseptorin estäjällä toteutetun hoidon jälkeen ACS-potilailla, joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski. Hoito voidaan myös aloittaa enintään 2 vuoden kuluessa sydäninfarktista tai yhden vuoden sisällä aiemman ADP-reseptorin estäjähoidon päättymisestä. Tietoa Brilique-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta yli 3 vuoden pitkäaikaishoidossa on vähän.

Jos potilaan tarvitsee vaihtaa hoitoa, ensimmäinen Brilique-annos on annettava 24 tuntia muun antitromboottisen lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Unohtunut annos
Hoitotaukoja tulee myös välttää. Jos potilas unohtaa ottaa Brilique-annoksen, hänen tulee ottaa seuraava annos (ainoastaan yksi tabletti) normaaliin aikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Dialyysihoidossa olevien potilaiden hoitoa koskevaa tietoa ei ole saatavilla, ja siksi tikagrelorin käyttöä ei suositella näille potilaille.

Maksan vajaatoiminta
Tikagreloria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja siksi sen käyttö on vasta-aiheista tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3). Tikagrelorin käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän tietoa. Annoksen muuttamista ei suositella, mutta tikagrelorin käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa maksan lievää vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Tikagrelorin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa
Suun kautta.
Brilique voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
Jos potilas ei pysty nielemään kokonaista tablettia, tabletit voidaan murskata hienoksi jauheeksi ja sekoittaa puoleen lasilliseen vettä, joka juodaan heti. Tämän jälkeen lasi on huuhdottava puolella lasillisella vettä, joka juodaan. Seos voidaan myös antaa nenä-mahaletkulla (CH8 tai suurempi). On tärkeää huuhtoa nenä-mahaletku vedellä seoksen antamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.8).
- Aktiivinen patologinen verenvuoto.
- Aikaisempi kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.8).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).
- Tikagreloria ei saa käyttää samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, klaritromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin ja atatsanaviirin) kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi lisätä huomattavasti tikagrelorialtistusta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski
Tikagrelorilla saatava aterotromboottisia tapahtumia ehkäisevä hyötyvaikutus on punnittava tarkoin siitä mahdollisesti aiheutuvien haittojen kanssa potilailla, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Jos tikagrelorin käyttö on kliinisesti aiheellista seuraavilla potilasryhmillä, varovaisuutta tulee noudattaa sen käytössä:

- Potilaat, joilla on verenvuototaipumus (esim. tuoreen trauman tai leikkauksen, hyytymishäiriöiden, aktiivisen tai tuoreen maha-suolikanavan verenvuodon vuoksi). Tikagrelorin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen patologinen verenvuoto tai vaikea maksan vajaatoiminta tai joilla on aiemmin ollut kallonsisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.3).

- Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (esim. steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID), suun kautta otettavia antikoagulantteja ja/tai fibrinolyyttisia aineita), 24 tunnin sisällä tikagreloriannoksesta.

Trombosyyttisiirto ei kumonnut tikagrelorin antitromboottista vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla ja siitä ei todennäköisesti ole kliinistä hyötyä verenvuotopotilaille. Koska tikagrelorin käyttö samanaikaisesti desmopressiinin kanssa ei alentanut standardoituihin muuttujiin suhteutettua vuotoaikaa (template bleeding time), desmopressiinillä ei todennäköisesti ole tehokasta vaikutusta kliinisten verenvuototapahtumien hallinnassa (ks. kohta 4.5).

Antifibrinolyyttinen hoito (aminokapronihappo tai traneksaamihappo) ja/tai hoito rekombinantti tekijä VIIa:lla voivat tehostaa hemostaasia. Tikagrelorihoitoa voidaan jatkaa sitten, kun verenvuodon syy on tunnistettu ja vuoto on hallinnassa.

Kirurgiset toimenpiteet
Potilaita tulee neuvoa kertomaan lääkärille tai hammaslääkärille tikagrelorin käytöstä suunniteltaessa kirurgista toimenpidettä sekä ennen uusien lääkkeiden käytön aloittamista.

PLATO-tutkimuksessa potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi tikagrelorihoidossa enemmän verenvuotoja kuin klopidogreelihoidossa silloin, kun käyttö lopetettiin yksi päivä ennen kirurgista toimenpidettä. Merkittäviä verenvuotoja oli kuitenkin saman verran kuin klopidogreelilla silloin, kun hoito lopetettiin vähintään kaksi päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle aiotaan tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide ja antitromboottista vaikutusta ei toivota, tikagrelorihoito tulee keskeyttää seitsemän päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus
ACS-potilaat, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus, voivat käyttää Brilique-valmistetta korkeintaan 12 kuukauden ajan (PLATO-tutkimus).

PEGASUS-tutkimukseen ei osallistunut potilaita, joilla oli ollut aiemmin sydäninfarkti ja iskeeminen aivohalvaus. Siksi tietojen puuttuessa tällaisille potilaille ei suositella yli vuoden kestävää hoitoa.

Maksan vajaatoiminta
Tikagrelorin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Tikagrelorin käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoa, joten tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilaat, joilla on bradykardiatapahtumien riski
Aikaisemmassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kammioiden supistumisessa taukoja, jotka olivat enimmäkseen oireettomia. Potilaat, joilla oli lisääntynyt bradykardiatapahtumien riski (esim. sairas sinus -oireyhtymä, 2. tai 3. asteen AV-katkos tai bradykardiaan liittyvä synkopee potilailla, joilla ei ole sydämentahdistinta), suljettiin pois päätutkimuksista, joissa arvioitiin tikagrelorin tehoa ja turvallisuutta. Tikagrelorin kliinisestä käytöstä näillä potilailla on vähäistä kokemusta ja siksi varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.1).

Lisäksi varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä tikagreloria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa. PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteen samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %) (ks. kohta 4.5).

PLATO-tutkimuksessa tehdyn Holter-liitännäistutkimuksen aikana tikagrelorihoidossa esiintyi $\geq$ 3 sekuntia kestäviä taukoja kammioiden supistumisessa useammalla potilaalla kuin klopidogreelihoidossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana. Holter-tutkimuksessa havaittujen taukojen lisääntyminen kammioiden supistumisessa tikagrelorihoidossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana oli suurempaa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna koko

tutkimuksen populaatioon. Tätä ei kuitenkaan havaittu yhden kuukauden päästä tikagrelorihoidossa eikä myöskään klopidogreeliin verrattuna. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seuraamuksia (mukaan lukien synkopee tai sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Hengenahdistus
Hengenahdistusta raportoitiin tikagreloria saaneilla potilailla. Hengenahdistus on yleensä lievää tai keskivaikeaa ja paranee yleensä ilman, että hoito täytyy keskeyttää. Potilailla, joilla on astma/keuhkoahtaumatauti, voi olla lisääntynyt absoluuttinen riski kokea hengenahdistusta tikagrelorin käytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava tikagrelorin käytössä potilaille, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus. Mekanismia ei ole täysin selvitetty. Jos potilaalla esiintyy uutta, pitkittynyttä tai pahentunutta hengenahdistusta, se tulee tutkia tarkoin, ja jos potilas ei siedä tikagreloria, hoito tulee lopettaa. Katso lisätietoja kohdasta 4.8.

Kreatiniinin kohoaminen
Kreatiniinitasot voivat kohota tikagrelorihoidon aikana. Mekanismia ei ole täysin selvitetty. Munuaistoiminta on tutkittava tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. ACS-potilaiden munuaistoiminta on suositeltavaa tutkia myös yhden kuukauden kuluttua tikagrelorihoidon aloittamisesta Erityistä huomiota tulee kiinnittää ≥ 75-vuotiaisiin potilaisiin; potilaisiin, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä samanaikaista angiotensiinireseptorisalpaajahoitoa saaviin potilaisiin.

Virtsahapon kohoaminen
Hyperurikemiaa saattaa ilmetä tikagrelorihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aiemmin ollut hyperurikemia tai kihtiartriitti. Tikagrelorin käyttöä ei suositella varovaisuussyistä potilaille, joilla on virtsahapponefropatia.

Muuta
Koska PLATO-tutkimuksessa havaittiin riippuvuussuhde ASA-ylläpitoannoksen ja tikagrelorin suhteellisen tehon välillä (klopidogreeliin verrattuna), tikagrelorin käyttöä ei suositella samanaikaisesti suuren ASA-ylläpitoannoksen (> 300 mg) kanssa (ks. kohta 5.1).

Hoidon ennenaikainen keskeytys
Brilique-hoidon ennenaikainen keskeytys voi, kuten minkä tahansa antitromboottisen hoidon keskeytys, lisätä sydän- ja verisuoniperäisen (CV) kuoleman tai sydäninfarktin (MI) riskiä taustalla olevan sairauden vuoksi. Siksi hoidon ennenaikaista keskeyttämistä tulee välttää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tikagrelori on ensisijassa CYP3A4-substraatti ja heikko CYP3A4-estäjä. Tikagrelori on myös P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja heikko P-gp:n estäjä, ja se voi lisätä P-gp:n substraattien altistusta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tikagrelorin tehoon

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet
CYP3A4-estäjät

- Voimakkaat CYP3A4-estäjät: ketokonatsolin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{max}-arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 7,3-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvo aleni 89 % ja AUC-arvo 56 %. Muilla voimakkailla CYP3A4-estäjillä (esim. klaritromysiinillä, nefatsodonilla, ritonaviirilla ja atatsanaviirilla) oletetaan olevan samanlainen vaikutus, ja siksi voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3).

- Kohtalaiset CYP3A4-estäjät: diltiatseemin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{max}-arvoa 69 % ja AUC-arvon 2,7-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvo

aleni 38 % ja AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tikagrelori ei vaikuttanut diltiatseemin pitoisuuksiin plasmassa. Myös muilla kohtalaisilla CYP3A4-estäjillä (esim. amprenaviirilla, aprepitantilla, erytromysiinillä ja flukonatsolilla) voidaan odottaa olevan samanlainen vaikutus, ja niitä voidaan käyttää samanaikaisesti tikagrelorin kanssa.

CYP3A4-indusoijat
Rifampisiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin kanssa alensi tikagrelorin C_{max}-arvoa 73 % ja AUC-arvoa 86 %. Aktiivisen metaboliitin C_{max} pysyi muuttumattomana ja AUC aleni 46 %. Myös muiden CYP3A-indusoijien (esim. fenytoiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) oletetaan alentavan tikagrelorialtistusta. Tikagrelorin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A-indusoijien kanssa voi alentaa tikagrelorialtistusta ja tehoa, siksi niiden samanaikaista käyttöä tikagrelorin kanssa ei suositella.

Siklosporiini (P-glykoproteiinin ja CYP3A-estäjä)
Siklosporiinin (600 mg) samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{max}-arvon 2,3-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,8-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin AUC-arvo nousi 32 % ja C_{max}-arvo laski 15 %.

Tietoa ei ole saatavilla tikagrelorin samanaikaisesta käytöstä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, jotka ovat sekä voimakkaita P-gp:n estäjiä että kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (esim. verapamiili ja kinidiini) ja jotka myös saattavat lisätä tikagrelorialtistusta. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, siinä on noudatettava varovaisuutta.

Muut
Kliinisen farmakologian yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että tikagrelorin samanaikainen käyttö hepariinin, enoksapariinin ja asetyylisalisyylihapon tai desmopressiinin kanssa ei vaikuttanut tikagrelorin farmakokinetiikkaan tai sen aktiiviseen metaboliittiin eikä ADP-välitteiseen trombosyyttien aggregaatioon verrattuna yksinään käytettyyn tikagreloriin. Jos hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö on kliinisesti aiheellista, varovaisuutta tulee noudattaa niiden käytössä tikagrelorin kanssa.

Kun päivittäin käytettiin suuria määriä greippimehua (3x200 ml), havaittiin, että tikagrelorialtistus lisääntyi kaksinkertaiseksi. Tämän suuruisen altistuksen kasvun ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää suurimmalle osalle potilaista.

<u>Tikagrelorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin</u>

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet
- *Simvastatiini*: tikagrelorin samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa nosti simvastatiinin C_{max}-arvoa 81 % ja AUC-arvoa 56 % sekä simvastatiinihapon C_{max}-arvoa 64 % ja AUC-arvoa 52 % joidenkin yksittäisten nousujen ollessa 2-3-kertaisia. Tikagrelorin samanaikainen käyttö yli 40 mg:n simvastatiinin vuorokausiannoksien kanssa voi aiheuttaa simvastatiinin haittavaikutuksia, ja haittavaikutusten vakavuus tulee punnita tarkoin hoidon mahdollisiin hyötyihin verrattuna. Simvastatiini ei vaikuttanut tikagrelorin pitoisuuksiin plasmassa. Tikagrelorilla voi olla samanlainen vaikutus lovastatiiniin. Tikagrelorin samanaikaista käyttöä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannosten kanssa ei suositella.
- *Atorvastatiini*: atorvastatiinin ja tikagrelorin samanaikainen käyttö nosti atorvastatiinihapon C_{max}-arvoa 23 % ja AUC-arvoa 36 %. Samanlaiset AUC- ja C_{max}-arvojen nousut havaittiin kaikilla atorvastatiinihapon metaboliiteilla. Näitä nousuja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.
- Samanlaista vaikutusta muihin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituviin statiineihin ei voida sulkea pois. PLATO-tukimuksessa tikagreloria saaneista potilaista 93 % käytti useita erilaisia statiineja eikä statiinien turvallisuus aiheuttanut ongelmaa kyseisessä PLATO-kohortissa.

Tikagrelori on heikko CYP3A4-estäjä. Tikagrelorin ja kapean terapeuttisen indeksin CYP3A4-substraattien (esim. sisapridin ja torajyväalkaloidien) samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä tikagrelori voi lisätä näiden lääkeaineiden altistusta.

P-gp:n substraatit (mukaan lukien digoksiini ja siklosporiini)
Tikagrelorin samanaikainen käyttö nosti digoksiinin C_{max}-arvoa 75 % ja AUC-arvoa 28 %. Kun samanaikaisesti käytettiin tikagreloria, keskimääräiset alimmat digoksiinipitoisuudet lisääntyivät noin 30 % joidenkin yksittäisten maksimilisäysten ollessa kaksinkertaisia. Tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin C_{max}- ja AUC-arvot eivät muuttuneet digoksiinin käytön yhteydessä. Siksi kliinistä ja/tai laboratorioseurantaa suositellaan, jos p-glykoproteiinista riippuvaisia valmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini), käytetään samanaikaisesti tikagrelorin kanssa.

Tikagrelorilla ei ollut vaikutusta veren siklosporiinipitoisuuteen. Tikagrelonin vaikutusta muihin P-gp:n substraatteihin ei ole tutkittu.

CYP2C9-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet
Tikagrelorin samanaikainen käyttö tolbutamidin kanssa ei muuttanut kummankaan valmisteen pitoisuuksia plasmassa, mikä viittaa siihen, että tikagrelori ei ole CYP2C9-estäjä eikä se siis todennäköisesti muuta CYP2C9-entsyymin välityksellä tapahtuvaa varfariinin ja tolbutamidin kaltaisten valmisteiden metaboliaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet
Tikagrelorin samanaikainen käyttö levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin kanssa lisää etinyyliestradiolialtistusta noin 20 %, mutta ei muuta levonorgestreelin farmakokinetiikkaa. Levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin samanaikaisella käytöllä tikagrelorin kanssa ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa
Johtuen havainnoista lähinnä asymptomaattisista tauoista kammioiden supistumisessa ja bradykardiasta varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa tikagreloria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (ks. kohta 4.4). PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteen samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (PLATO-potilailla käytössä esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %).

Muu samanaikainen hoito
Kliinisissä tutkimuksissa tikagreloria annettiin pitkäaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA), protonipumpun estäjien, statiinien, beetasalpaajien, angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien (ACE) kanssa liitännäissairauksiin tarpeen mukaan sekä lyhytaikaisesti hepariinin, pienimolekyylisen hepariinin ja laskimoon annettavien GpIIb/IIIa-estäjien kanssa (ks. kohta 5.1). Merkkejä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista ei havaittu näiden valmisteiden kanssa.

Tikagrelorin samanaikaisella käytöllä hepariinin, enoksapariinin tai desmopressiinin kanssa ei ollut vaikutusta aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT), aktivoidun hyytymisajan (ACT) eikä tekijä Xa:n määrityksiin. Varovaisuutta on mahdollisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi kuitenkin syytä noudattaa tikagrelorin samanaikaisessa käytössä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan hemostaasiin.

Koska ihoverenvuotoja on raportoitu SSRI-lääkkeiden (esim. paroksetiinin, sertraliinin ja sitalopraamin) käytön yhteydessä, varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa SSRI-lääkkeitä tikagrelorin kanssa, sillä se voi lisätä verenvuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tarkoituksenmukaista ehkäisymenetelmää tikagrelorihoidon aikana raskauden ehkäisemiseksi.

Raskaus
Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tikagrelorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tikagrelorin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys
Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tikagrelorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa tikagrelorilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tikagrelorilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tikagrelorihoidon aikana on raportoitu heitehuimausta ja sekavuutta. Potilaiden, jotka kokevat tällaisia oireita, tulee siksi noudattaa varovaisuutta ajaessa tai koneita käyttäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Tikagrelorin turvallisuusprofiilia on arvioitu kahdessa laajassa hoitotulosta arvioivassa vaiheen 3 tutkimuksessa (PLATO ja PEGASUS), joihin osallistui yli 39 000 potilasta (ks. kohta 5.1).

PLATO-tutkimuksessa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä oli suurempi tikagreloria kuin klopidogreelia saaneilla potilailla (tikagrelori: 7,4 %, klopidogreeli: 5,4 %). PEGASUS-tutkimuksessa haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden määrä oli suurempi tikagreloria kuin pelkästään asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (tikagrelori 60 mg yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa: 16,1 %, pelkästään asetyylisalisyylihappo: 8,5 %). Tikagrelorilla hoidetuilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuoto ja hengenahdistus (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista
Alla lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu tikagreloritutkimuksissa tai on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (taulukko 1).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Kasvaimiin liittyvät verenvuodot[a]
Veri ja imukudos	Verisairauteen liittyvät verenvuodot[b]		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, angioedeema mukaan lukien[c]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperurikemia[d]	Kihti/kihtiartriitti	
Psyykkiset häiriöt			Sekavuustila
Hermosto		Heitehuimaus, synkopee, päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto
Silmät			Silmän verenvuoto[e]
Kuulo ja tasapainoelin		Huimaus	Korvan verenvuoto
Verisuonisto		Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hengityselinten verenvuodot[f]	
Ruoansulatuselimistö		Maha-suolikanavan verenvuoto[g], ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ummetus	Vatsakalvon takainen verenvuoto
Iho ja ihonalainen kudos		Ihonalaiskudoksen tai ihon verenvuoto[h], ihottuma, kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Verenvuodot lihaksissa[i]
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsateiden verenvuoto[j]	
Sukupuolielimet ja rinnat			Sukupuolielinten verenvuodot[k]
Tutkimukset		Kohonnut veren kreatiniini[d]	
Vammat ja myrkytykset, toimenpide-komplikaatiot		Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, traumaattinen verenvuoto[l]	

[a] esim. virtsarakko-, maha- tai koolonsyövästä johtuva verenvuoto
[b] esim. lisääntynyt mustelmataipumus, spontaani hematooma, verenvuototaipumus
[c] Todettu markkinoille tulon jälkeen
[d] Yleisyydet on saatu laboratoriohavaintojen perusteella (virtsahappoarvo kohoaa normaalin ylärajan yläpuolelle lähtötilanteesta viitealueelta tai sen alapuolelta. Kreatiniiniarvo suurenee yli 50 % lähtötilanteesta), ei karkean haittatapahtumailmoitusten yleisyyden perusteella.
[e] esim. sidekalvon tai verkkokalvon tai silmänsisäinen verenvuoto
[f] esim. nenäverenvuoto, veriyskä
[g] esim. ienverenvuoto, peräsuoliverenvuoto, mahahaavan verenvuoto
[h] esim. mustelma, ihon verenvuoto, petekia
[i] esim. hemartroosi, lihaksen verenvuoto
[j] esim. hematuria, virtsarakkotulehdus, johon liittyy verenvuotoa
[k] esim. emätinverenvuoto, hematospermia, postmenopausaalinen verenvuoto
[l] esim. kontuusio, traumaattinen hematooma, traumaattinen verenvuoto

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto
Verenvuotolöydökset PLATO-tutkimuksessa
PLATO-tutkimuksessa esiintyneiden verenvuotojen kokonaistulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Kaikkien verenvuototapahtumien analyysi, Kaplan-Meier-estimaatit 12 kuukauden kohdalla (PLATO)	**Tikagrelori 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 9 235**	**Klopidogreeli N = 9 186**	***p*-arvo**
PLATO kaikki merkittävät	11,6	11,2	0,4336
PLATO merkittävät kuolemaan johtavat/hengenvaaralliset	5,8	5,8	0,6988
Muut kuin ohitusleikkaukseen liittyvät PLATO merkittävät	4,5	3,8	0,0264
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät	3,1	2,3	0,0058
PLATO kaikki merkittävät + vähäiset	16,1	14,6	0,0084
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät + vähäiset	5,9	4,3	< 0,0001
TIMI merkittävät	7,9	7,7	0,5669
TIMI merkittävät + vähäiset	11,4	10,9	0,3272

Verenvuotoluokitus:
Merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l tai jonka vuoksi siirretään ≥ 4 punasoluyksikköä; kuolemaan johtava verenvuoto; kallonsisäinen verenvuoto; intraperikardiaalinen verenvuoto, jonka yhteydessä esiintyy sydämen tamponaatio; verenpainetta nostavia lääkkeitä tai kirurgista toimenpidettä vaativa hypovoleeminen sokki tai vakava hypotensio.
Muu merkittävä verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l tai jonka vuoksi siirretään 2-3 punasoluyksikköä, tai merkitsevästi vammauttava verenvuoto.
Vähäinen verenvuoto: Verenvuodon pysäyttäminen tai hoito vaatii lääkinnällistä toimenpidettä.
TIMI merkittävä -verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l, tai kallonsisäinen verenvuoto.
TIMI vähäinen -verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l.
**p*-arvo on laskettu Coxin suhteellisten riskien mallilla, jossa ainoana selittävänä muuttujana oli hoitoryhmä.

Tikagrelori ja klopidogreeli eivät eronneet merkittävien kuolemaan johtavien/hengenvaarallisten verenvuotojen (PLATO), kaikkien merkittävien (PLATO), "TIMI merkittävien"- tai "TIMI vähäisten" -verenvuotojen osalta (taulukko 2). PLATO-tutkimuksen mukaisia merkittäviä + vähäisiä verenvuotoja esiintyi kuitenkin enemmän tikagrelorilla kuin klopidogreelilla. PLATO-tutkimuksessa harvoilla potilailla oli kuolemaan johtavia verenvuotoja: 20 (0,2 %) tikagrelorilla ja 23 (0,3 %) klopidogreelilla (ks. kohta 4.4).

Ikä, sukupuoli, paino, rotu, maantieteellinen alue, muut samanaikaiset sairaudet, samanaikainen hoito tai potilashistoria mukaan lukien aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus eivät ennakoineet yleistä tai toimenpiteeseen liittyvää PLATO-tutkimuksen mukaista merkittävää verenvuotoa. Siksi erityistä riskiryhmää ei tunnistettu missään verenvuotoryhmässä.

Ohitusleikkaukseen (CABG) liittyvä verenvuoto: PLATO-tutkimuksessa 42 prosentilla niistä 1584 potilaasta (12 % kohortista), joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi PLATO-tutkimuksen mukainen merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja. Kuolemaan johtavia ohitusleikkaukseen liittyviä verenvuotoja esiintyi kuudella potilaalla kummassakin hoitoryhmässä (ks. kohta 4.4).

Muu kuin ohitusleikkaukseen (CABG) tai toimenpiteeseen liittyvä verenvuoto: PLATO-tutkimuksen mukaisissa, muissa kuin ohitusleikkaukseen liittyvissä, merkittävissä kuolemaan johtavissa/hengenvaarallisissa verenvuodoissa ei ollut eroa tikagrelori- ja klopidogreeliryhmien välillä, mutta luokitusten "PLATO kaikki merkittävät", "TIMI merkittävät" ja "TIMI merkittävät + vähäiset" mukaiset verenvuodot olivat yleisempiä tikagreloria käytettäessä., Kun mitään toimenpiteisiin liittyviä verenvuotoja ei otettu huomioon, verenvuotoja esiintyi vastaavasti useammin tikagreloria kuin klopidogreelia käytettäessä (taulukko 2). Hoidon keskeytys muun kuin toimenpiteeseen liittyvän verenvuodon vuoksi oli yleisempää tikagrelorilla (2,9 %) kuin klopidogreelilla (1,2 %; p<0,001).

Kallonsisäinen verenvuoto: Kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi tikagrelorilla (n = 27 verenvuotoa 26 potilaalla, 0,3 %) enemmän kuin klopidogreelilla (n=14 verenvuotoa, 0,2 %). Näistä kuolemaan johtavia oli tikagreloria käytettäessä 11 verenvuotoa ja klopidogreelia käytettäessä yksi verenvuoto. Eroja ei havaittu kaikkien kuolemaan johtavien verenvuotojen osalta.

Verenvuotolöydökset PEGASUS-tutkimuksessa
PEGASUS-tutkimuksen verenvuototapahtumien kokonaistulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 – Kaikkien verenvuototapahtumien analyysi, Kaplan-Meier-estimaatit 36 kuukauden kohdalla (PEGASUS)

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + ASA N = 6 958		**Pelkkä ASA N = 6 996**	
Turvallisuuspäätetapahtumat	**KM-%**	**HR (95 % CI)**	**KM-%**	***p*-arvo**
TIMI:n mukaan määritetty verenvuotoluokitus				
TIMI Merkittävät	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Kuolemaan johtavat	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Muu TIMI merkittävä	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI merkittävät tai vähäiset	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI merkittävät tai vähäiset tai lääkärin hoitoa vaatineet	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
PLATO:n mukaan määritetyt verenvuotokategoriat				
PLATO merkittävät	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Kuolemaan johtavat / hengenvaaralliset	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Muut PLATO merkittävät	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO merkittävät tai vähäiset	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Verenvuotoluokitus:
TIMI merkittävä: Kuolemaan johtava TAI mikä tahansa kallonsisäinen verenvuoto TAI kliinisesti ilmeiset merkit verenvuodosta, johon liittyy hemoglobiinin lasku ≥ 50 g/l, tai kun hemoglobiiniarvoa ei ole saatavilla, hematokriitin 15 %:n lasku.
Kuolemaan johtava: Verenvuototapahtuma, joka johti suoraan kuolemaan seitsemän päivän sisällä.
ICH: Kallonsisäinen verenvuoto.
Muu TIMI merkittävä: Muu kuin kuolemaan johtava, muu kuin kallonsisäinen verenvuoto, TIMI merkittävä verenvuoto.
TIMI vähäinen: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l.
TIMI lääkärinhoitoa vaativa: Vaatii hoitotoimenpiteitä TAI johtaa sairaalahoitoon TAI edellyttää arviointia.
PLATO merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen: Kuolemaan johtava verenvuoto TAI mikä tahansa kallonsisäinen verenvuoto TAI intraperikardiaalinen verenvuoto, jonka yhteydessä esiintyy sydämen tamponaatio, TAI

verenpainetta nostavia lääkkeitä tai kirurgista toimenpidettä vaativa hypovoleeminen sokki tai vakava hypotensio TAI kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l tai jonka vuoksi siirretään ≥ 4 punasoluyksikköä.
Muu PLATO merkittävä: Merkittävästi vammauttava TAI kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l TAI jonka vuoksi siirretään 2-3 punasoluyksikköä.
Plato vähäinen: Verenvuodon pysäyttäminen tai hoito vaatii lääkinnällistä toimenpidettä.

PEGASUS-tutkimuksessa TIMI merkittävää verenvuotoa esiintyi enemmän tikagrelorin 60 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa kuin pelkällä asetyylisalisyylihapolla. Lisääntynyttä verenvuodon riskiä ei havaittu kuolemaan johtavien verenvuotojen osalta ja kallonsisäisten verenvuotojen havaittiin lisääntyneen vain vähän pelkkään asetyylisalisyylihappoon verrattuna. Tutkimuksessa oli joitakin kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia, 11 (0,3 %) tikagreloria 60 mg:n annoksella saaneilla potilailla ja 12 (0,3 %) pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla. Havaittu TIMI merkittävän verenvuodon lisääntynyt riski tikagrelorin 60 mg:n annoksella johtui pääasiassa muiden, maha-suolikanavan elinjärjestelmän tapahtumista johtuvien TIMI merkittävien verenvuotojen suuremmasta esiintyvyydestä.

Samankaltaisia lisääntyneen verenvuodon tyyppejä kuin TIMI merkittävät havaittiin verenvuotoluokissa TIMI merkittävät tai vähäiset ja PLATO merkittävät ja PLATO merkittävät ja vähäiset (ks. taulukko 3). Hoito lopetettiin verenvuodon vuoksi useammin tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla (6,2 %) kuin pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (1,5 %). Suurin osa näistä verenvuodoista oli vähemmän vakavia (luokiteltiin TIMI lääkärin hoitoa vaatineiksi), kuten nenäverenvuoto, mustelmat ja hematoomat.

Tikagrelorin 60 mg annoksen verenvuotoprofiili oli yhdenmukainen monissa ennalta määritetyissä alaryhmissä (esimerkiksi iän, sukupuolen, painon, rodun, maantieteellisen alueen, muiden samanaikaisten sairauksien, samanaikaisen hoidon ja sairaushistorian mukaan) verenvuototapahtumaluokissa TIMI merkittävät, TIMI merkittävät tai vähäiset ja PLATO merkittävät.

Kallonsisäinen verenvuoto: Spontaaneja kallonsisäisiä verenvuotoja raportoitiin vastaavia määriä tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla ja pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla (n = 13, 0,2 % kummassakin hoitoryhmässä). Traumaattisia ja toimenpiteisiin liittyviä kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi hieman enemmän tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla (n = 15, 0,2 %) verrattuna pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneisiin potilaisiin (n = 10, 0,1 %). Kuolemaan johtavia kallonsisäisiä verenvuotoja oli 6 tikagreloria 60 mg saaneilla potilailla ja 5 pelkkää asetyylisalisyylihappoa saaneilla potilailla. Kallonsisäisten verenvuotojen esiintyvyys oli pieni kummassakin hoitoryhmässä, kun otetaan huomioon populaation huomattava komorbiditeetti ja CV-riskitekijät tutkimuksen aikana.

Hengenahdistus
Hengenahdistusta on raportoitu Brilique-hoitoa saavilla potilailla. PLATO-tutkimuksessa hengenahdistushaittatapahtumia (hengenahdistusta, hengenahdistusta levossa, hengenahdistusta rasituksessa, kohtauksittaista yöllistä hengenahdistusta, yöllistä hengenahdistusta) esiintyi 13,8 %:lla tikagreloripotilaista ja 7,8 %:lla klopidogreelipotilaista. Tutkijoiden mukaan hengenahdistus oli PLATO-tutkimuksessa syy-yhteydessä hoitoon 2,2 %:lla tikagreloripotilaista ja 0,6 %:lla klopidogreelipotilaista, ja vain harvat niistä olivat vakavia (0,14 % tikagrelorilla; 0,02 % klopidogreelilla) (ks. kohta 4.4). Useimmat raportoiduista hengenahdistusoireista olivat lieviä tai kohtalaisia, ja useimmat niistä olivat hoidon alkuvaiheessa esiintyviä yksittäisiä tapauksia. Klopidogreeliin verrattuna voi tikagrelorihoidossa potilailla, joilla on astma/ keuhkoahtaumatauti, olla lisääntynyt riski kokea ei-vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 3,29 % vs. klopidogreeli 0,53 %) ja vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 0,38 % vs. klopidogreeli 0,00 %). Absoluuttinen riski oli suurempi kuin koko PLATO-populaatiossa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tikagreloria potilaille, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus (ks. kohta 4.4).

Noin 30 % hengenahdistustapahtumista meni ohi seitsemässä päivässä. PLATO-tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lähtötilanteessa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, keuhkoahtaumatauti tai astma. Hengenahdistusta raportoitiin useammin näillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Brilique-hoitoa saavista potilaista 0,9 % keskeytti tutkittavan vaikuttavan aineen käytön hengenahdistuksen vuoksi, kun klopidogreeliryhmässä heidän osuus oli 0,1 %. Hengenahdistuksen korkeampi esiintyvyys

Brilique-valmisteen käytön yhteydessä ei liity uuteen tai pahenevaan sydän- tai keuhkosairauteen (ks. kohta 4.4). Brilique-valmisteella ei ole vaikutusta keuhkojen toimintaan.

PEGASUS-tutkimuksessa hengenahdistusta raportoitiin 14,2 %:lla potilaista, jotka saivat tikagreloria 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 5,5 %:lla potilaista, jotka saivat pelkästään asetyylisalisyylihappoa. Kuten PLATO-tutkimuksessa, suurin osa raportoiduista hengenahdistustapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (ks. kohta 4.4). Hengenahdistusta raportoineet potilaat olivat yleensä iäkkäämpiä ja heillä oli useammin ollut lähtötilanteessa hengenahdistusta, keuhkoahtaumatauti tai astma.

Tutkimukset
Virtsahapon kohoaminen: PLATO-tutkimuksessa seerumin virtsahappoarvo nousi normaalialueen ylärajan yläpuolelle 22 %:lla tikagreloripotilaista ja 13 %:lla klopidogreelipotilaista. PEGASUS-tutkimuksessa seerumin virtsahappoarvo nousi normaalialueen ylärajan yläpuolelle 9,1 %:lla tikagreloria 90 mg saaneista, 8,8 %:lla tikagreloria 60 mg saaneista ja 5,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Keskimääräinen seerumin virtsahappoarvo nousi noin 15 %:lla tikagreloria saaneista potilaista ja noin 7,5 %:lla klopidogreelia saaneista potilaista. Arvo laski hoidon lopettamisen jälkeen noin 7 %:iin tikagrelorilla, mutta arvon laskua ei havaittu klopidogreelilla. PEGASUS-tutkimuksessa todettiin 6,3 %:n ja 5,6 %:n keskimääräinen seerumin virtsahappoarvojen palautuva nousu tikagreloriannoksilla 90 mg ja 60mg verrattuna 1,5 %:n laskuun lumelääkeryhmässä. PLATO-tutkimuksessa kihtiartriitin yleisyys oli 0,2 % tikagrelorilla ja 0,1 % klopidogreelilla. PEGASUS-tutkimuksessa kihdin/kihtiartriitin yleisyys oli 1,6 % tikagrelori 90 mg:lla, 1,5 % tikagrelori 60 mg:lla ja 1,1 % lumelääkkeellä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tikagrelori on hyvin siedetty aina 900 mg:n kerta-annokseen asti. Maha-suolikanavan toksisuus oli annosta rajoittava haittavaikutus yhdessä nousevilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa. Muita kliinisesti merkittäviä yliannostuksen yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia ovat hengenahdistus ja tauot kammioiden supistumisessa (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa edellä mainittuja mahdollisia haittavaikutuksia voi ilmetä ja EKG-seurantaa on harkittava.

Tikagrelorin vaikutuksen kumoavaa vastalääkettä ei tunneta. Tikagrelorin ei odoteta olevan dialysoitavissa (ks. kohta 4.4). Yliannostuksen hoidossa tulee noudattaa tavanomaisia paikallisia hoitotoimenpiteitä. Tikagreloriyliannostuksen odotettu vaikutus on trombosyyttien estoon liittyvä verenvuotoriskin keston pitkittyminen. Trombosyyttisiirrosta ei todennäköisesti ole kliinistä hyötyä verenvuotopotilaille (ks. kohta 4.4). Jos verenvuotoja esiintyy, muihin asianmukaisiin tukitoimenpiteisiin tulee ryhtyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verihiutaleiden aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia. ATC-koodi: B01AC24.

Vaikutusmekanismi

Brilique sisältää tikagreloria, joka kuuluu syklopentyylitriatsolopyrimidiinien (CPTP) kemialliseen luokkaan. Tikagrelori on suun kautta otettava suoravaikutteinen, selektiivinen ja reversiibelisti sitoutuva $P2Y_{12}$ -reseptorin antagonisti, joka estää ADP-välitteisen $P2Y_{12}$:sta riippuvaisen trombosyyttien aktivoitumisen ja aggregaation. Tikagrelori ei estä ADP:n-sitoutumista, mutta $P2Y_{12}$-reseptoriin sitoutuneena se estää ADP-indusoidun signaalitransduktion. Koska verihiutaleet osallistuvat ateroskleroottisen sairauden tromboottisten komplikaatioiden alkamiseen ja/tai kehittymiseen, verihiutaleiden eston on osoitettu pienentävän sydän- ja verisuonitapahtumien (CV-tapahtumien), kuten kuoleman, sydäninfarktin (MI) ja aivohalvauksen, riskiä.

Tikagrelori myös suurentaa paikallisia endogeenisiä adenosiinipitoisuuksia estämällä tasapainottavaa nukleosidikuljettaja 1:tä (ENT-1).

Tikagrelorin on raportoitu lisäävän seuraavia adenosiinin aiheuttamia vaikutuksia terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla on akuutti koronaarioireyhtymä: vasodilataatio (mitattiin lisääntyneenä koronaarivirtauksena terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli akuutti koronaarioireyhtymä; päänsärkynä), verihiutaleiden toiminnan estyminen (ihmisen kokoveressä *in vitro*), hengenahdistus. Todetun adenosiinipitoisuuden suurenemisen ja kliinisten tulosten (esim. sairastuvuus-kuolleisuus) välistä yhteyttä ei kuitenkaan ole tarkasti selvitetty.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutuksen alkaminen

Tikagrelorin farmakologinen vaikutus alkaa nopeasti asetyylisalisyylihappoa käyttävillä potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti (CAD), keskimääräisen trombosyyttien aggregaation eston (inhibition of platelet aggregation = IPA) ollessa noin 41 % puolen tunnin jälkeen 180 mg:n latausannoksesta. Trombosyyttien aggregaation maksimiestovaikutus on 89 % 2-4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja se pysyy yllä 2-8 tuntia. 90 %:lla potilaista lopullinen trombosyyttien aggregaation eston suuruus oli > 70 % kaksi tuntia annoksen ottamisesta.

Vaikutuksen loppuminen

Jos ohitusleikkausta suunnitellaan, tikagrelorin aiheuttama verenvuotoriski on lisääntynyt verrattuna klopidogreeliin silloin, kun hoito lopetetaan alle 96 tuntia ennen toimenpidettä.

Tiedot lääkkeiden vaihtamisesta

Kun siirrytään klopidogreelin 75 mg:n annoksesta tikagrelorin 90 mg:n annokseen kaksi kertaa vuorokaudessa, absoluuttinen IPA nousee 26,4 %, ja kun siirrytään tikagrelorista klopidogreeliin, se laskee 24,5 %. Klopidogreelista tikagreloriin siirtyminen voidaan tehdä ilman, että antitromboottinen vaikutus keskeytyy (ks. kohta 4.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tikagrelorin tehosta ja turvallisuudesta on saatu kliinistä näyttöä kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta:

- PLATO- [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes] tutkimus, jossa verrattiin tikagreloria klopidogreeliin, jotka molemmat annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon ja muun tavanomaisen hoidon kanssa.
- PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients] -tutkimus, jossa verrattiin hoitoa asetyylisalisyylihappoon yhdistetyllä tikagrelorilla hoitoon pelkästään asetyylisalisyylihapolla.

PLATO-tutkimus (akuutti koronaarioireyhtymä)

PLATO-tutkimukseen osallistui 18 624 potilasta, joiden epästabiilin angina pectoriksen (UA), sydäninfarktin ilman ST-nousua (NSTEMI) tai ST-nousuinfarktin (STEMI) oireet olivat alkaneet enintään 24 tuntia ennen hoitoon hakeutumista ja joita ensin hoidettiin lääkkeillä tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG).

Kliininen teho

Yhdessä päivittäisen ASA-annoksen kanssa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 90 mg:n tikagreloriannos ehkäisi 75 mg:n klopidogreeliannosta paremmin tehokkuuden yhdistettyä päätetapahtumaa: CV-kuolemaa, sydäninfarktia [MI] ja aivohalvausta. Tämä ero perustui CV-kuolemaan ja sydäninfarktiin. Potilaille annettiin 300 mg:n latausannos klopidogreelia (600 mg:n annos mahdollinen, jos potilaalle tehtiin PCI-toimenpide) tai 180 mg:aa tikagreloria.

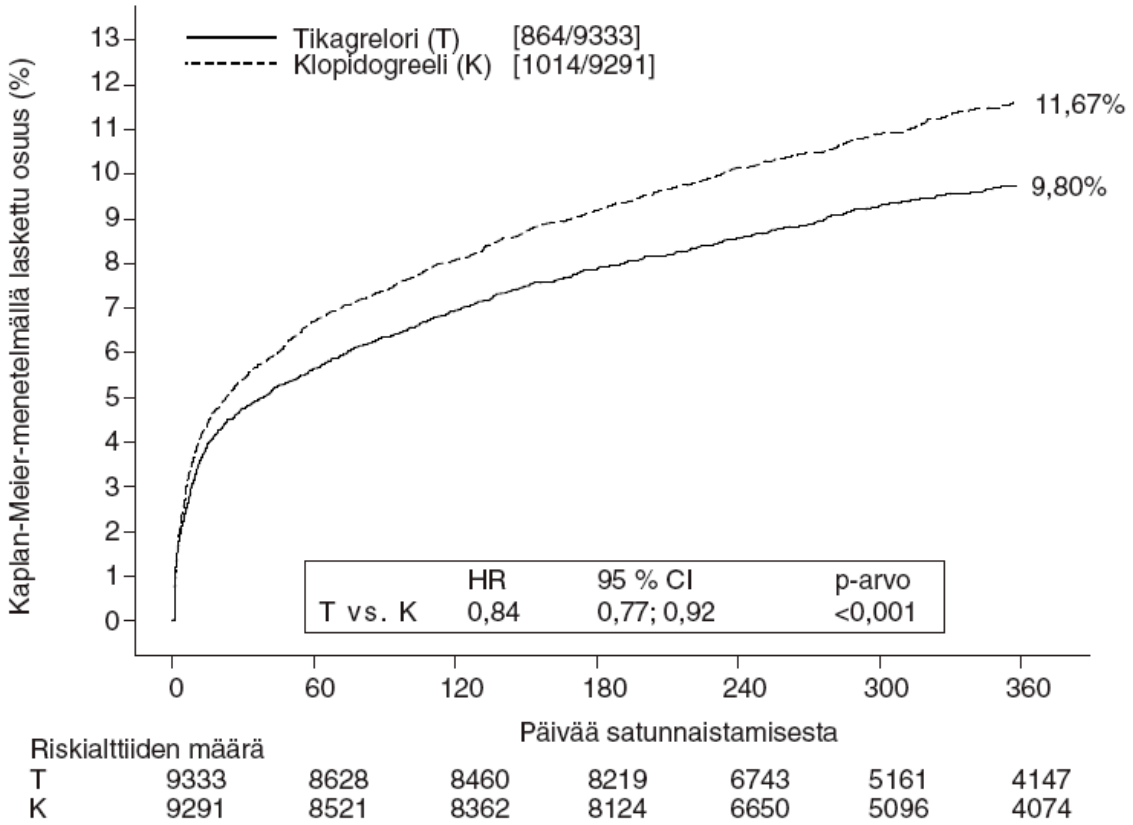
Tämä tulos ilmeni varhaisessa vaiheessa (absoluuttisen riskin vähenemä [ARR] 0,6 % ja suhteellisen riskin vähenemä [RRR] 12 % 30 päivän kohdalla) ja 12 kuukauden pysyvä hoitovaikutus antoi 1,9 %:n vuosittaisen absoluuttisen riskin vähenemän ja 16 %:n suhteellisen riskin vähenemän. Tämä viittaa siihen, että on tarkoituksenmukaista hoitaa potilaita tikagrelori n 90 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan (ks. kohta 4.2). 54 ACS-potilaan hoito tikagrelorilla klopidogreelin sijasta estää yhden aterotromboottisen tapahtuman; 91 potilaan hoito estää yhden CV-kuoleman (ks. kuva 1 ja taulukko 4).

Tikagrelorin suotuisampi hoitovaikutus klopidogreeliin verrattuna näyttää olevan yhdenmukainen monissa alaryhmissä mukaan lukien paino; sukupuoli; sairaushistoriassa diabetes mellitus, ohimenevä iskeeminen kohtaus tai aivohalvaus, johon ei liity verenvuotoa, tai revaskularisaatio; samanaikaisten hoitojen käyttö mukaan lukien hepariinit, GpIIb/IIIa-estäjät ja protonipumpun estäjät (ks. kohta 4.5); lopullinen indeksitapahtuman diagnoosi (STEMI, NSTEMI tai UA); sekä satunnaistamisen aikaan potilaalle aiottu hoito (invasiivinen tai lääkehoito).

Heikosti merkitsevä alueellinen hoitovaikutus havaittiin, minkä mukaan ensisijaisen päätetapahtuman riskisuhde (HR) oli tikagrelorilla suotuisampi muualla kuin Pohjois-Amerikassa, kun taas riskisuhde klopidogreelillä oli suotuisampi Pohjois-Amerikassa, joka edusti noin 10 % koko tutkittavien ryhmästä (vaikutuksen p-arvo=0,045). Eksploratiiviset analyysit viittaavat mahdolliseen yhteyteen ASA-annoksen suuruuden kanssa niin, että tikagrelorin tehon heikentymistä havaittiin käytettäessä tikagreloria kasvavien ASA-annosten kanssa. Brilique-valmisteen kanssa käytettävät kroonisten päivittäisten ASA-annosten tulisi olla 75-150 mg (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kuvassa 1 esitetään riskin arviointi minkä tahansa yhdistettyyn päätetapahtumaan kuuluvan tapahtuman ensiesiintymiselle.

Kuva 1. Kliinisen ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman – CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen – analyysi (PLATO)



Tikagrelori vähensi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman esiintymistä klopidogreeliin verrattuna sekä UA/NSTEMI- että STEMI-ryhmissä (taulukko 4). Siten potilaille, joilla on ACS (epästabiili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousua (NSTEMI) tai ST-nousuinfarkti (STEMI), mukaan lukien lääkkeillä hoidetut potilaat ja potilaat, joille on tehty perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG), voidaan käyttää Brilique 90 mg -valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa.

Taulukko 4. Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (PLATO)

	Tikagrelori 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9333	**Klopidogreeli 75 mg kerran vuorokaudessa (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9291**	**ARR[a] (%/v)**	**RRR[a] (%) (95 % CI)**	**p-arvo**
CV-kuolema, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invasiivinen hoitoaikomus	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Lääkehoitoaikomus	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444[d]
CV-kuolema	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (paitsi oireeton)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Aivohalvaus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Kuolema mistä tahansa syystä, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV-kuolema, MI (kaikki),	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006

aivohalvaus, SRI, RI, TIA tai muu ATE[c]					
Kuolema mistä tahansa syystä	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003[d]
Selvä stenttitromboosi	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123[d]

[a] ARR = absoluuttisen riskin vähenemä; RRR = suhteellisen riskin vähenemä = (1-riskisuhde) x 100 %. Negatiivinen RRR osoittaa suhteellisen riskin lisäystä.
[b] Oireeton MI suljettu pois.
[c] SRI = vakava uusiutuva iskemia; RI = uusiutuva iskemia; TIA = ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus; ATE = valtimotukostapahtuma. "MI (kaikki)" sisältää oireettoman sydäninfarktin (tapahtuman päivämäärä on päivämäärä, jolloin havaittu).
[d] Nimellinen merkitsevyysarvo; kaikki muut ovat muodollisesti tilastollisesti merkitseviä ennalta määritetyn hierarkkisen testauksen perusteella.

PLATO-tutkimuksen geneettinen liitännäistutkimus
PLATO-tutkimuksessa tehdyllä 10 285 potilaan CYP2C19- ja ABCB1-genotyypityksellä havaittiin yhteys genotyyppiryhmien ja PLATO-tulosten välillä. Potilaan CYP2C19- tai ABCB1-genotyypillä ei ollut merkitsevää vaikutusta tikagrelorin suotuisampaan vaikutukseen klopidogreeliin verrattuna merkittävien CV-tapahtumien ehkäisyssä. PLATO-tutkimuksen mukaiset merkittävät verenvuodot eivät eronneet CYP2C19- tai ABCB1-genotyypistä huolimatta tikagrelorin ja klopidogreelin välillä, mikä on yhdenmukainen koko PLATO-tutkimuksen kanssa. Klopidogreeliin verrattuna PLATO-tutkimuksen mukaisten, muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyvien merkittävien verenvuotojen esiintyvyys lisääntyi tikagreloria käytettäessä potilailla, joilla oli yksi tai useampi toimimattomaan CYP2C19-proteiiniin johtava alleeli ("loss of function" -alleeli), mutta potilailla, joilla ei ollut tätä entsyymin inaktivoitumiseen johtavaa alleelia, esiintyvyys oli samanlainen kuin klopidogreelilla.

Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä
Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä (CV-kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai PLATO-tutkimuksen mukaiset "kaikki merkittävät" -verenvuodot) viittaavat siihen, että 12 kuukauden ajanjaksolla ACS-sairauden diagnoosin ja akuutin vaiheen jälkeen ilmenevät merkittävät verenvuototapahtumat eivät kumoa tikagrelorin tehokkuushyötyä klopidogreeliin verrattuna (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257).

Kliininen turvallisuus

Holter-liitännäistutkimus
Holter-monitorointeja tehtiin lähes 3 000 potilaan alaryhmässä, jotta voitiin tutkia PLATO-tutkimusten aikaisten kammioiden supistumisen taukojen ja muiden arytmiaepisodien esiintymistä. Noin 2 000 potilaalla monitorointi tehtiin sekä ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana että yhden kuukauden kuluttua siitä. Ensisijainen kiinnostava muuttuja oli ≥ 3 sekunnin pituisten taukojen esiintyminen kammioiden supistumisessa. Taukoja kammioiden supistumisessa esiintyi akuutin vaiheen aikana useammilla tikagreloria (6,0 %:lla) kuin klopidogreelia (3,5 %:lla) saaneilla potilailla. Yhden kuukauden kuluttua taukoja kammioiden supistumisessa esiintyi 2,2 %:lla tikagreloria ja 1,6 %:lla klopidogreelia saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). Taukojen lisääntyminen kammioiden supistumisessa ACS-sairauden akuutissa vaiheessa oli huomattavampaa tikagreloria saaneilla potilailla, joilla oli anamneesissaan kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (9,2 % vs. 5,4 % tikagreloripotilailla, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa, vastaavat luvut klopidogreelipotilailla: 4,0 % vs. 3,6 %). Tätä epätasapainoa ei ilmennyt yhden kuukauden kohdalla: 2,0 % tikagreloripotilailla, joilla oli anamneesissaan sydämen vajaatoiminta, vs. 2,1 % tikagreloripotilailla, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa; vastaavat luvut klopidogreelilla: 3,8 % vs. 1,4 %. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seuraamuksia (mukaan lukien sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä.

PEGASUS-tutkimus (aiempi sydäninfarkti)

PEGASUS TIMI-54 -tutkimus oli tapahtumapohjainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, kansainvälinen monikeskustutkimus, johon osallistui 21 162 potilasta ja jossa arvioitiin aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyä tikagrelorin kahdella

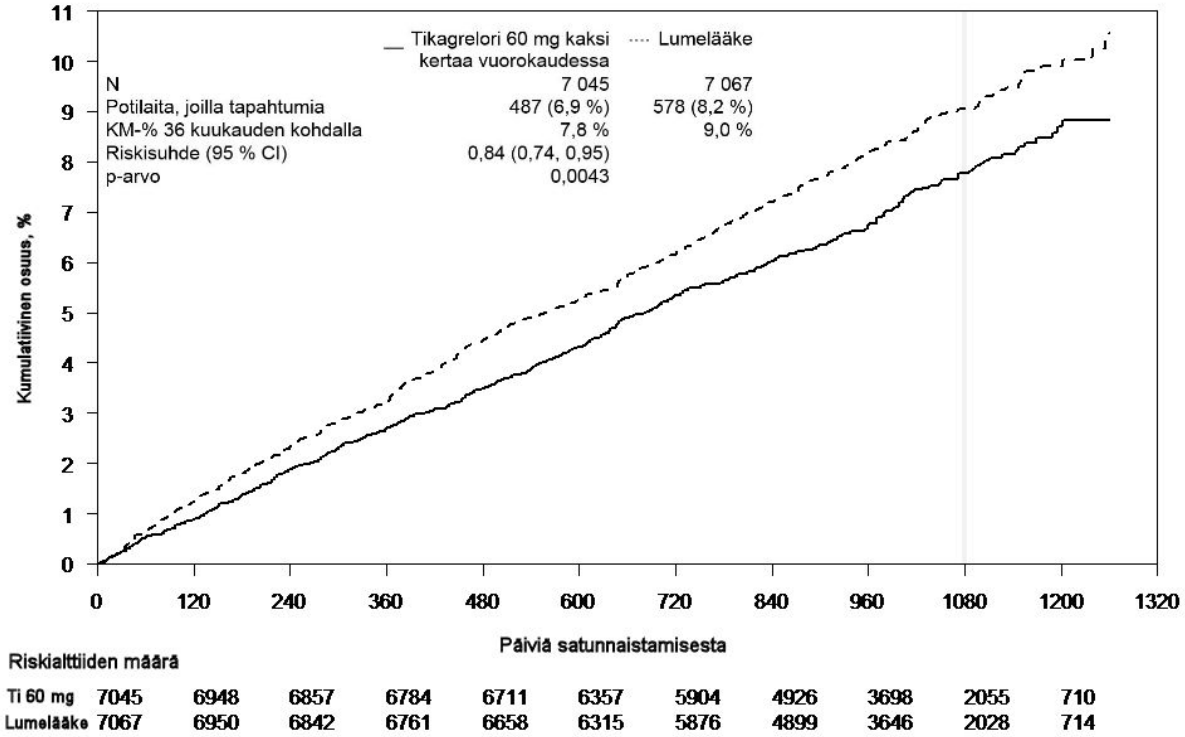
annoksella (joko 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon (75-150 mg) kanssa verrattuna pelkään asetyylisalisyylihappoon potilailla, joilla oli ollut aiemmin sydäninfarkti ja joilla oli muita aterotromboosin riskitekijöitä.

Potilaat soveltuivat tutkimukseen, jos he olivat vähintään 50-vuotiaita, heillä oli ollut aiemmin sydäninfarkti (1-3 vuotta ennen satunnaistamista) ja heillä oli ainakin yksi seuraavista aterotromboosin riskitekijöistä: vähintään 65 vuoden ikä, lääkitystä vaativa diabetes mellitus, toinen aiempi sydäninfarkti, monen suonen sepelvaltimotauti tai krooninen muu kuin loppuvaiheen munuaisen toimintahäiriö.

Potilaat eivät soveltuneet tutkimukseen, jos heille aiottiin antaa $P2Y_{12}$-reseptorin antagonistia, dipyridamolia, silostatsolia tai antikoagulaatiohoitoa tutkimusjakson aikana, jos heillä oli verenvuotosairaus tai heillä oli aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus tai kallonsisäinen verenvuoto, keskushermoston kasvain tai kallonsisäisten verisuonten poikkeavuus tai jos heillä oli ollut maha-suolikanavan verenvuotoa kuuden viimeksi kuluneen kuukauden aikana tai heille oli tehty suuri leikkaus viimeksi kuluneiden 30 päivän sisällä.

Kliininen teho

Kuva 2. Kliinisen ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman – CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen – analyysi (PEGASUS)



Taulukko 5 - Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (PEGASUS)

	Tikagrelori 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa +ASA N = 7 045			Pelkkä ASA N = 7 067		*p*-arvo
Kohde	**Potilaita, joilla tapahtumia**	**KM-%**	**HR (95 % CI)**	**Potilaita, joilla tapahtumia**	**KM-%**	
Ensisijainen päätetapahtuma						
Yhdistetty CV-kuolema/MI/aivohalvaus	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV-kuolema	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
Aivohalvaus	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Toissijainen päätetapahtuma						
CV-kuolema	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Kuolema mistä tahansa syystä	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Riskisuhde ja *p*-arvot laskettiin erikseen tikagrelorille verrattuna pelkkään asetyylisalisyylihappoon Coxin suhteellisten riskien mallilla, jossa ainoana selittävänä muuttujana oli hoitoryhmä.
KM:n prosentuaalinen osuus laskettiin 36 kuukauden kohdalla.
Huomattava: ensimmäisten tapahtumien määrä osatekijöiden CV-kuolema, MI ja aivohalvaus osalta on kunkin osatekijän todellisten ensimmäisten tapahtumien määrä eikä se vastaa yhdistelmäpäätemuuttujan tapahtumien määrää.
(s) tarkoittaa tilastollista merkitsevyyttä.
CI = Luottamusväli; CV = sydän- ja verisuoni-; HR = riskisuhde; KM = Kaplan-Meier; MI = sydäninfarkti; N = potilaiden määrä.

Sekä 60 mg kaksi kertaa vuorokaudessa että 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annettu tikagreloriannos yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa ehkäisivät aterotromboottisia tapahtumia paremmin kuin pelkkä asetyylisalisyylihappo (yhdistetty päätetapahtuma: CV-kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) ja hoidon teho oli yhdenmukainen koko tutkimuksen ajan; tikagrelorin 60 mg annoksen suhteellisen riskin vähenemäksi (RRR) saatiin 16 % ja absoluuttisen riskin vähenemäksi (ARR) 1,27 % ja tikagrelorin 90 mg annoksen RRR:ksi saatiin 15 % ja ARR:ksi 1,19 %.

Vaikka 90 mg ja 60 mg annoksen tehoprofiilit olivat samankaltaiset, on olemassa näyttöä siitä, että pienemmällä annoksella on parempi siedettävyys ja turvallisuusprofiili verenvuodon ja hengenahdistuksen riskin suhteen. Siksi on suositeltavaa antaa Brilique 60 mg -valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa aterotromboottisten tapahtumien (CV-kuoleman, sydäninfarktin ja aivohalvauksen) ehkäisyyn potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti ja joilla on suuri aterotromboottisen tapahtuman riski.

Pelkkään asetyylisalisyylihappoon verrattuna kaksi kertaa vuorokaudessa annettu tikagrelori 60 mg vähensi merkitsevästi ensisijaista yhdistettyä päätetapahtumaa CV-kuolemaa, sydäninfarktia ja aivohalvausta. Kaikki osatekijät vaikuttivat osaltaan ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman vähenemiseen (CV-kuolemien suhteellisen riskin vähenemä 17 %, sydäninfarktin 16 % ja aivohalvauksen 25 %).

Suhteellisen riskin vähenemät (RRR) yhdistetylle päätetapahtumalle päivästä 1 päivään 360 asti (RRR 17 %) ja päivästä 361 eteenpäin (RRR 16 %) olivat samanlaiset. Tietoa Brilique-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta yli 3 vuoden pitkäaikaishoidossa on vähän.

Näyttöä hyödystä ei ollut (ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja eli CV-kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus eivät vähentyneet, mutta merkittävä verenvuoto lisääntyi), kun kliinisesti vakaille potilaille aloitettiin tikagrelorihoito 60 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa yli 2 vuoden kuluttua sydäninfarktista tai yli yhden vuoden kuluttua edellisen ADP-reseptorin estäjällä toteutetun hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Kliininen turvallisuus
Yli 75 vuotiaat tikagreloria 60 mg saaneet potilaat keskeyttivät hoidon verenvuodon ja hengenahdistuksen vuoksi useammin (42 %) kuin nuoremmat potilaat (vaihteluväli: 23-31 %) ja ero lumeryhmään nähden yli 75-vuotiailla potilailla oli yli 10 % (29 % lumeryhmä, 42 % tikagrelori 60 mg).

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustuloksia Brilique-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa hyväksytyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tikagrelorin farmakokinetiikka on lineaarinen, ja altistus tikagrelorille ja sen aktiiviselle metaboliitille (AR-C124910XX) on 1260 mg:aan asti suunnilleen suhteessa annokseen.

Imeytyminen
Ticagrelorin imeytyminen on nopeaa t_{max}-arvon mediaanin ollessa noin 1,5 tuntia. Pääasiallisen veressä kiertävän (myöskin aktiivisen) metaboliitin AR-C124910XX:n muodostuminen tikagrelorista on nopeaa t_{max}-arvon mediaanin ollessa noin 2,5 tuntia. Kun tikagreloria annetaan 90 mg suun kautta kerta-annoksena paaston jälkeen terveille tutkittaville, Cmax on 529 ng/ml ja AUC 3451 ng*h/ml. Metaboliitti-/kanta-aine-suhteet ovat 0,28 (C_{max}) ja 0,42 (AUC). Tikagrelorin ja AR-C124910XX:n farmakokinetiikka potilailla, joilla on ollut aiemmin sydäninfarkti, oli yleisesti samanlainen kuin ACS-populaatiolla. PEGASUS-tutkimuksen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tikagrelorin mediaani-C_{max} oli 391 ng/ml ja AUC oli 3 801 ng*h/ml vakaassa tilassa tikagrelorin 60 mg:n annoksella. Tikagrelorin 90 mg:n annoksella C_{max} oli 627 ng/ml ja AUC 6 255 ng*h/ml vakaassa tilassa.

Tikagrelorin keskimääräisen absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 36 %. Rasvapitoisen aterian nauttiminen nosti tikagrelorin AUC-arvoa 21 % ja alensi aktiivisen metaboliitin C_{max}-arvoa 22 %, mutta sillä ei ollut vaikutusta tikagrelorin C_{max}-arvoon eikä aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon. Näiden pienten muutosten kliininen merkitys on vähäinen, ja siksi tikagreloria voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti ovat P-gp:n substraatteja.

Kun tikagrelori annetaan veteen sekoitettuina murskattuina tabletteina suun kautta tai nenä-mahaletkulla mahalaukkuun, sen hyötyosuus on verrannollinen kokonaisiin tabletteihin tikagrelorin ja aktiivisen metaboliitin AUC- ja C_{max}-arvojen suhteen. Veteen sekoitetuista murskatuista tikagreloritableteista mitattu alkuvaiheen altistus (0,5 tuntia ja 1 tunti annoksen ottamisen jälkeen) oli suurempi kuin kokonaisilla tableteilla ja pitoisuusprofiili sen jälkeen (2–48 tuntia) oli yleensä täysin samanlainen.

Jakautuminen
Tikagrelorin vakaan tilan jakautumistilavuus on 87,5 litraa. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 99,0 %).

Biotransformaatio
CYP3A4 on tärkein tikagrelorin metaboliasta ja aktiivisen metaboliitin muodostumisesta vastaava entsyymi, ja niiden yhteisvaikutukset muiden CYP3A-substraattien kanssa vaihtelee aktivaatiosta estoon.

Tikagrelorin päämetaboliitti on aktiivinen AR-C124910XX, joka sitoutuu verihiutaleiden $P2Y_{12}$ ADP -reseptoriin *in vitro*. Systeeminen altistus aktiiviselle metaboliitille on noin 30-40 % tikagrelorilla saadusta altistuksesta.

Eliminaatio
Tikagrelorin pääasiallinen eliminaatioreitti on maksametabolia. Kun annetaan radioaktiivisesti merkittyä tikagreloria, radioaktiivisuudesta erittyy keskimäärin noin 84 % (57,8 % ulosteeseen, 26,5 % virtsaan). Sekä tikagrelorista että sen aktiivisesta metaboliitista erittyi virtsaan alle 1 % annoksesta. Aktiivisen metaboliitin pääasiallinen eliminaatioreitti on mitä todennäköisimmin sappieritys. Tikagrelorin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 7 tuntia ja aktiivisen metaboliitin 8,5 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Iäkkäillä ACS-potilailla (≥ 75-vuotiaat) havaittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä nuorempiin potilaisiin verrattuna korkeammat tikagrelorin (C_{max} ja AUC: noin 25 %) ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat
Tikagreloria ei ole tutkittu pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Sukupuoli
Naisilla havaittiin miehiin verrattuna korkeammat tikagrelorin ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.

Munuaisten vajaatoiminta
Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) altistus tikagrelorille oli noin 20 % alhaisempi ja altistus sen aktiiviselle metaboliitille noin 17 % korkeampi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta
Terveiden tutkittavien verrokkiryhmään verrattuna tikagrelorin C_{max} oli 12 % ja AUC 23 % korkeampi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Tikagrelorin trombosyyttien aggregaation estovaikutus oli kuitenkin samanlainen kummassakin ryhmässä. Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Tikagreloria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä sen käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ole farmakokineettistä tietoa. Potilailla, joiden vähintään yksi maksa-arvo oli kohtalaisesti tai huomattavasti kohonnut maksan toimintakokeissa lähtötilanteessa, tikagrelorin pitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin samansuuruisia tai hieman suurempia verrattuna potilaisiin, joiden maksa-arvot eivät olleet kohonneet lähtötilanteessa. Annoksen muuttamista ei suositella kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Etninen tausta
Aasialaista syntyperää olevilla potilailla on 39 % korkeampi keskimääräinen hyötyosuus verrattuna valkoihoisiin potilaisiin. Itsensä mustaihoisiksi määritelleillä potilailla tikagrelorin hyötyosuus oli 18 % alhaisempi kuin valkoihoisilla potilailla, kliinisissä farmakologiatutkimuksissa tikagrelorialtistus (C_{max} ja AUC) oli japanilaisilla tutkittavilla noin 40 % (20 % painoon suhteuttamisen jälkeen) korkeampi kuin valkoihoisilla. Itsensä espanjalaissyntyisiksi tai latinalaisamerikkalaisiksi määritelleillä potilailla altistus oli samanlainen kuin valkoihoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tikagrelorin ja sen päämetaboliitin prekliiniset tiedot eivät osoita liiallista haittavaikutusriskiä ihmisillä käytettynä. Tiedot perustuvat turvallisuutta, farmakologiaa, kerta- ja toistuvaisannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin.

Maha-suolikanavan ärsytystä havaittiin useilla eläinlajeilla kliinisesti merkittävillä altistustasoilla (ks. kohta 4.8).

Naarasrotilla suuret tikagreloriannokset lisäsivät kohdun kasvainten (adenokarsinoomien) ja maksa-adenoomien esiintymistä. On todennäköistä, että kohdun kasvaimia aiheuttava mekanismi johtuu hormoniepätasapainosta, joka voi aiheuttaa kasvaimia rotilla. On todennäköistä, että maksa-adenoomia aiheuttava mekanismi johtuu jyrsijöille tyypillisestä maksan entsyymi-induktiosta. Siksi karsinogeenisuushavainnoilla ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille.

Vähäisiä kehityspoikkeamia havaittiin rotilla, kun käytettiin emolle toksista annosta (turvamarginaali 5,1). Kaneilla havaittiin vähäistä maksan ja luuston kehityksen viivästymistä sellaisilla sikiöillä, joiden emoille annettiin korkeita annoksia, vaikka annokset eivät osoittautuneet emolle toksisiksi (turvamarginaali 4,5).

Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta mukaan lukien lievästi vähäisempää emon painonnousua sekä vastasyntyneiden poikasten elinkyvyn heikkenemistä, syntymäpainon laskua ja kasvun viivästymistä. Tikagrelori aiheutti epäsäännöllisiä kiimasyklejä (pääasiassa pidentyneitä syklejä) naarasrotilla, mutta se ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien yleiseen hedelmällisyyteen. Farmakokineettiset tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä tikagrelorilla ovat osoittaneet, että kanta-ainetta ja sen metaboliitteja erittyy rottien maitoon (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin
Mannitoli (E 421)
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Magnesiumstearaatti (E 470b)
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A
Hydroksipropyylisellulloosa (E 463)

Tabletin päällys
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Makrogoli 400
Hypromelloosi (E 464)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- 10 tablettia sisältävä läpinäkyvä PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus (jossa aurinko-/kuu-symboli) 60 tabletin (kuuden läpipainopakkauksen) ja 180 tabletin (18 läpipainopakkauksen) pahvikoteloissa.
- 14 tablettia sisältävä, viikonpäivillä merkitty läpinäkyvä PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus (jossa aurinko-/kuu-symboli) 14 tabletin (yhden läpipainopakkauksen), 56 tabletin (neljän läpipainopakkauksen) ja 168 tabletin (12 läpipainopakkauksen) pahvikoteloissa.
- 10 tablettia sisältävä, perforoitu läpinäkyvä yksittäispakattu PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus 100x1 tabletin (10 läpipainopakkauksen) pahvikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/655/001-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 3.12.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.07.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoiteet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 60 mg kalvopäällysteinen tabletti
tikagrelori

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg tikagreloria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIEN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/655/007 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/655/008 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/655/009 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/655/010 168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/655/011 180 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

brilique 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 60 mg tabletti
ticagrelorum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuu-symboli

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

VIIKONPÄIVILLÄ MERKITTY LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 60 mg tabletti
ticagrelorum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su
Aurinko-/kuu-symboli

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 90 mg kalvopäällysteinen tabletti
tikagrelori

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg tikagreloria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100x1 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIEN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

brilique 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 90 mg tabletti
ticagrelorum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 90 mg tabletti
ticagrelorum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuu-symboli

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

VIIKONPÄIVILLÄ MERKITTY LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brilique 90 mg tabletti
ticagrelorum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su
Aurinko-/kuu-symboli

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Brilique 60 mg kalvopäällysteinen tabletti
tikagrelori

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Brilique on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Brilique-valmistetta
3. Miten Brilique-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Brilique-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Brilique on ja mihin sitä käytetään

Mitä Brilique on
Brilique sisältää tikagrelori-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka kuuluu verihiutaleiden toimintaa estäviin, antitromboottisiin lääkeaineisiin.

Mihin Brilique-valmistetta käytetään
Brilique-valmistetta saa käyttää vain aikuisille yhdessä asetyylisalisyylihapon (toinen verihiutaleiden toimintaa estävä aine) kanssa. Sinulle on määrätty Brilique-tabletteja, sillä sinulla on ollut:
- sydänkohtaus yli vuotta aikaisemmin.

Se vähentää uuden sydänkohtauksen tai aivohalvauksen mahdollisuutta ja ehkäisee sydän- ja verisuonisairauden aiheuttamaa kuolemaa.

Miten Brilique vaikuttaa
Brilique vaikuttaa trombosyytteihin eli verihiutaleisiin. Nämä erittäin pienet verisolut auttavat pysäyttämään verenvuodon kasaantumalla yhteen ja tukkimalla haavojen tai vaurioiden aiheuttamat pienet reiät verisuonissa.

Verihiutaleet voivat muodostaa hyytymiä myös sydämen ja aivojen sairaiden verisuonien sisällä. Se voi olla hyvin vaarallista, sillä:
- hyytymä voi estää verenkierron kokonaan, mikä voi johtaa sydänkohtaukseen (sydäninfarktiin) tai aivohalvaukseen.
- hyytymä voi tukkia sydämeen johtavan verisuonen osittain ja alentaa siten verenvirtausta sydämeen. Tämä voi aiheuttaa ohimeneviä rintakipuja (eli epästabiilia angina pectorista).

Brilique estää verihiutaleiden kasautumista yhteen, mikä vähentää verenvirtausta heikentävien verihyytymien muodostumista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Brilique-valmistetta

Älä ota Brilique-valmistetta

- jos olet allerginen tikagrelorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on verenvuotoja tällä hetkellä.
- jos sinulla on ollut aivoverenvuodon aiheuttama aivohalvaus.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:
  - ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon)
  - klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
  - nefatsodoni (masennuslääke)
  - ritonaviiri ja atatsanaviiri (HIV-infektion ja AIDSin hoitoon).

Älä ota Brilique-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen tämän lääkkeen käyttämistä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Brilique-valmistetta, jos

- verenvuotoriskisi on suurentunut seuraavien vuoksi:
  - hiljattain tapahtunut vakava vamma
  - hiljattain tehty leikkaus (koskee myös hammasleikkausta, keskustele tästä hammaslääkärin kanssa)
  - sinulla on veren hyytymiseen vaikuttava sairaus
  - hiljattain todettu mahan tai suoliston verenvuoto (kuten mahahaava tai paksusuolen polyypit)
- olet menossa leikkaukseen (myös hammasleikkaukseen) jossain vaiheessa Briliquen käytön aikana. Lääkäri saattaa tällöin haluta keskeyttää tämän lääkkeen käytön seitsemän päivää ennen leikkausta suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi.
- sydämesi syke on epätavallisen alhainen (yleensä alle 60 lyöntiä minuutissa) eikä sinulle ole asennettu laitetta, joka tahdistaa sydäntä (sydämentahdistin).
- sinulla on astma tai muu keuhkosairaus tai hengitysvaikeuksia.
- sinulla on ollut maksaan liittyvä vaiva tai sinulla on aiemmin ollut sairaus, joka saattaa vaikuttaa maksaan.
- sinusta otetusta verikokeesta on todettu, että virtsahappoarvosi ovat kohonneet.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai jos et ole varma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Lapset ja nuoret

Brilique-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Brilique

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Sillä Brilique voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta ja muut lääkkeet voivat muuttaa Brilique-valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- yli 40 mg/vrk simvastatiinia tai lovastatiinia (korkean kolesterolin hoitoon käytettyjä lääkkeitä).
- rifampisiinia (antibiootti)
- fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia (kohtausten hoitoon)
- digoksiinia (sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- siklosporiinia (elimistön hylkimisreaktioiden ehkäisyyn)
- kinidiiniä ja diltiatseemia (rytmihäiriöiden hoitoon)
- beetasalpaajia ja verapamiilia (korkean verenpaineen hoitoon).

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkiin, jos käytät jotain seuraavista verenvuotoriskiä lisäävistä lääkkeistä:

- suun kautta otettavat antikoagulantit eli verenohennuslääkkeet, joihin kuuluvat esim. varfariini.
- steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), jotka yleensä otetaan kipulääkkeenä, esim. ibuprofeeni ja naprokseeni.
- selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), joita käytetään masennuslääkkeinä (esim. paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami).
- muut lääkkeet kuten ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon), klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon), nefatsodoni (masennuslääke), ritonaviiri ja atatsanaviiri (HIV-infektion ja AIDSin hoitoon), sisapridi (närästyksen hoitoon), torajyväalkaloidit (migreenin ja päänsäryn hoitoon) sekä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannokset (korkean kolesterolin hoitoon käytettyjä statiineja).

Kerro lääkärille Brilique-valmisteen käytöstä myös silloin, jos lääkäri määrää sinulle fibrinolyyttisiä aineita (verihyytymien liuottamiseen käytettyjä lääkkeitä) kuten streptokinaasia tai alteplaasia, sillä verenvuotoriskisi voi tällöin olla lisääntynyt.

Raskaus ja imetys
Brilique-valmisteen käyttöä ei suositella silloin, kun olet raskaana tai voit tulla raskaaksi. Naisten tulee käyttää tarkoituksenmukaista ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana raskauden ehkäisemiseksi.
Keskustele lääkärin kanssa ennen Brilique-valmisteen käyttöä, jos imetät. Lääkäri keskustelee kanssasi Brilique-hoidon hyödyistä ja riskeistä imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Brilique ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos tunnet huimausta tai sekavuutta, kun käytät tätä lääkettä, ole varovainen ajaessasi tai koneita käyttäessäsi.

3. Miten Brilique-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Oikea annos

- Tavanomainen annos on yksi 60 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Jatka Brilique-hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.
- Ota tämä lääke suurin piirtein samaan aikaan joka päivä (esimerkiksi yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla).

Brilique-valmisteen käyttö muiden verenhyytymistä estävien lääkkeiden kanssa
Lääkäri määrää sinulle yleensä myös asetyylisalisyylihappoa, joka on useiden veren hyytymistä estävien lääkkeiden sisältämä aine. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon sitä otetaan (yleensä 75-150 mg/vrk).

Miten Brilique-valmistetta käytetään

- Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Brilique-läpipainopakkauksen päivyristä näet päivän, jolloin olet ottanut edellisen tabletin. Päivyrissä aamulla otettava tabletti on merkitty aurinkokuvakkeella ja illalla otettava tabletti kuukuvakkeella. Päivyristä näet, oletko muistanut ottaa annoksen.

Jos sinun on vaikea niellä tabletti
Jos sinun on vaikea niellä tabletti, voit murskata sen ja sekoittaa veteen seuraavasti:

- murskaa tabletti hienoksi jauheeksi

- kaada jauhe puoleen lasilliseen vettä
- sekoita ja juo heti
- jotta lasiin ei jää yhtään lääkettä, huuhdo tyhjä lasi puolella lasillisella vettä ja juo se.

Jos otat Brilique-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi
Jos otat Brilique-tabletteja enemmän kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Verenvuotoriskisi voi olla suurentunut.

Jos unohdat ottaa Brilique-tabletin
- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samanaikaisesti) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Brilique-valmisteen käytön
Älä lopeta Brilique-valmisteen käyttöä ilman, että keskustelet siitä ensin lääkärin kanssa. Ota tätä lääkettä säännöllisesti niin kauan, kuin lääkäri määrää sitä sinulle. Jos lopetat Brilique-lääkkeen käytön, sydänkohtauksen, aivohalvauksen ja sydän- tai verisuonisairauden aiheuttaman kuoleman todennäköisyys kasvaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Alla lueteltuja haittavaikutuksia voi esiintyä tämän lääkkeen käytössä.

Brilique vaikuttaa veren hyytymiseen, joten suurin osa haittavaikutuksista liittyy verenvuotoon. Verenvuotoa voi ilmetä missä tahansa kehon osassa. Vähäinen verenvuoto (kuten mustelma ja nenäverenvuoto) on yleinen haittavaikutus. Vakavat verenvuodot ovat melko harvinaisia, mutta ne saattavat olla hengenvaarallisia.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin alla luetelluista oireista. Saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.
- **Aivoverenvuoto tai kallonsisäinen verenvuoto on melko harvinainen haittavaikutus, joka voi aiheuttaa aivohalvauksen merkkejä kuten:**
  - yhtäkkiä alkava tunnottomuus tai heikkous käsivarressa, jalassa tai kasvoilla varsinkin, jos niitä esiintyy vain toisella puolella kehoa.
  - äkillinen sekavuus, puhehäiriöt tai ymmärtämisvaikeudet.
  - yhtäkkiä ilmenevät kävely-, tasapaino- tai koordinaatiovaikeudet.
  - äkillinen huimaus tai kova päänsärky ilman tunnettua syytä.

- **Verenvuodon merkit, kuten:**
  - vaikea tai hallitsematon verenvuoto
  - odottamaton tai pitkään kestävä verenvuoto
  - vaaleanpunainen, punainen tai ruskea väri virtsassa
  - punaisen veren oksentaminen tai ”kahvinporoilta” näyttävä oksennus
  - punainen tai musta (tervamainen) uloste
  - verihyytymien yskiminen tai oksentaminen.

Pyörtyminen (synkopee)
- tilapäinen tajunnan menetys, joka johtuu aivoihin kiertävän veren määrän äkillisestä vähenemisestä.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

- **Hengästyminen –** tämä on hyvin yleistä. Se voi johtua sydäntaudistasi tai jostain muusta syystä, tai se voi olla Brilique-valmisteen haittavaikutus. Brilique-valmisteen käyttöön liittyvä hengästyneisyys on yleensä lievää ja sille on tyypillistä tavallisesti levossa ilmenevä äkillinen ja odottamaton ilman tarve, jota saattaa ilmetä hoidon ensimmäisinä viikkoina ja joka usein saattaa kadota. Ota yhteys lääkäriin, jos hengästymisen tunne pahenee tai kestää pitkään. Lääkäri voi päättää, tarvitaanko hoitoa tai lisätutkimuksia.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)
- Kohonnut veren virtsahappoarvo (todetaan verikokeella)
- Verisairauden aiheuttama verenvuoto

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- Mustelmat
- Päänsärky
- Heitehuimaus tai kiertohuimaus (tunne, että huone pyörii)
- Ripuli tai ruuansulatushäiriöt
- Huonovointisuus (pahoinvointi)
- Ummetus
- Ihottuma
- Kutina
- Voimakas kipu ja turvotus nivelissä – nämä ovat merkkejä kihdistä
- Huimaus tai heikotus tai näön hämärtyminen – nämä ovat merkkejä matalasta verenpaineesta
- Nenäverenvuoto
- Verenvuoto kirurgisen toimenpiteen jälkeen tai viiltojen (esimerkiksi parranajon yhteydessä) ja haavojen aiheuttama tavallista runsaampi verenvuoto
- Mahalaukun sisäkalvon verenvuoto (haavauma)
- Ikenien verenvuoto

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)
- Allerginen reaktio – ihottuma, kutina tai kasvojen turvotus tai huulien/kielen turvotus saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- Sekavuus
- Silmässä olevan veren aiheuttamat näköhäiriöt
- Emätinverenvuoto, joka on runsaampaa tai jota ilmenee eri aikaan kuin normaali kuukautisvuoto
- Verenvuoto niveliin ja lihaksiin, mikä voi aiheuttaa kivuliasta turvotusta
- Verta korvassa
- Sisäinen verenvuoto, joka saattaa aiheuttaa heitehuimausta tai heikotusta

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Brilique-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Brilique-tabletteja ulkopakkaukseen ja läpipainopakkaukseen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Brilique sisältää

- Valmisteen vaikuttava aine on tikagrelori. Yksi kalvopäällysteinen Brilique-tabletti sisältää 60 mg tikagreloria.

- Muut aineet ovat:
  Tabletin ydin: mannitoli (E 421), kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hydroksipropyyliselluloosa (E 463), magnesiumstearaatti (E 470b).

  Tabletin kalvopäällys: hypromelloosi (E 464), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 400 ja musta rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

Brilique-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti): Pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "60" ja sen alapuolella kirjain T.

Brilique-valmistetta on saatavana

- tavanomaisissa läpipainopakkauksissa (jossa aurinko-/kuu-symboli) 60 ja 180 tabletin pahvikoteloissa.
- viikonpäivillä merkityissä läpipainopakkauksissa (jossa aurinko-/kuu-symboli) 14, 56 ja 168 tabletin pahvikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

Valmistaja:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

Valmistaja:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

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

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

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

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Brilique 90 mg kalvopäällysteinen tabletti
tikagrelori

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Brilique on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Brilique-valmistetta
3. Miten Brilique-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Brilique-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Brilique on ja mihin sitä käytetään

Mitä Brilique on
Brilique sisältää tikagrelori-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka kuuluu verihiutaleiden toimintaa estäviin, antitromboottisiin lääkeaineisiin.

Mihin Brilique-valmistetta käytetään
Brilique-valmistetta saa käyttää vain aikuisille yhdessä asetyylisalisyylihapon (toinen verihiutaleiden toimintaa estävä aine) kanssa. Sinulle on määrätty Brilique-tabletteja, sillä sinulla on ollut:
- sydänkohtaus tai
- epästabiili rasitusrintakipu (angina pectoris tai huonosti hallittu rintakipu).

Se vähentää uuden sydänkohtauksen tai aivohalvauksen mahdollisuutta ja ehkäisee sydän- ja verisuonisairauden aiheuttamaa kuolemaa.

Miten Brilique vaikuttaa
Brilique vaikuttaa trombosyytteihin eli verihiutaleisiin. Nämä erittäin pienet verisolut auttavat pysäyttämään verenvuodon kasaantumalla yhteen ja tukkimalla haavojen tai vaurioiden aiheuttamat pienet reiät verisuonissa.

Verihiutaleet voivat muodostaa hyytymiä myös sydämen ja aivojen sairaiden verisuonien sisällä. Se voi olla hyvin vaarallista, sillä:
- hyytymä voi estää verenkierron kokonaan, mikä voi johtaa sydänkohtaukseen (sydäninfarktiin) tai aivohalvaukseen.
- hyytymä voi tukkia sydämeen johtavan verisuonen osittain ja alentaa siten verenvirtausta sydämeen. Tämä voi aiheuttaa ohimeneviä rintakipuja (eli epästabiilia angina pectorista).

Brilique estää verihiutaleiden kasautumista yhteen, mikä vähentää verenvirtausta heikentävien verihyytymien muodostumista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Brilique-valmistetta

Älä ota Brilique-valmistetta

- jos olet allerginen tikagrelorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on verenvuotoja tällä hetkellä.
- jos sinulla on ollut aivoverenvuodon aiheuttama aivohalvaus.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:
  - ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon)
  - klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
  - nefatsodoni (masennuslääke)
  - ritonaviiri ja atatsanaviiri (HIV-infektion ja AIDSin hoitoon).

Älä ota Brilique-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen tämän lääkkeen käyttämistä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Brilique-valmistetta, jos

- verenvuotoriskisi on suurentunut seuraavien vuoksi:
  - hiljattain tapahtunut vakava vamma
  - hiljattain tehty leikkaus (koskee myös hammasleikkausta, keskustele tästä hammaslääkärin kanssa)
  - sinulla on veren hyytymiseen vaikuttava sairaus
  - hiljattain todettu mahan tai suoliston verenvuoto (kuten mahahaava tai paksusuolen polyypit)
- olet menossa leikkaukseen (myös hammasleikkaukseen) jossain vaiheessa Briliquen käytön aikana. Lääkäri saattaa tällöin haluta keskeyttää tämän lääkkeen käytön seitsemän päivää ennen leikkausta suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi.
- sydämesi syke on epätavallisen alhainen (yleensä alle 60 lyöntiä minuutissa) eikä sinulle ole asennettu laitetta, joka tahdistaa sydäntä (sydämentahdistin).
- sinulla on astma tai muu keuhkosairaus tai hengitysvaikeuksia.
- sinulla on ollut maksaan liittyvä vaiva tai sinulla on aiemmin ollut sairaus, joka saattaa vaikuttaa maksaan.
- sinusta otetusta verikokeesta on todettu, että virtsahappoarvosi ovat kohonneet.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai jos et ole varma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Lapset ja nuoret

Brilique-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Brilique

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Sillä Brilique voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta ja muut lääkkeet voivat muuttaa Brilique-valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- yli 40 mg/vrk simvastatiinia tai lovastatiinia (korkean kolesterolin hoitoon käytettyjä lääkkeitä).
- rifampisiinia (antibiootti)
- fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia (kohtausten hoitoon)
- digoksiinia (sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- siklosporiinia (elimistön hylkimisreaktioiden ehkäisyyn)
- kinidiiniä ja diltiatseemia (rytmihäiriöiden hoitoon)
- beetasalpaajia ja verapamiilia (korkean verenpaineen hoitoon).

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkiin, jos käytät jotain seuraavista verenvuotoriskiä lisäävistä lääkkeistä:

- suun kautta otettavat antikoagulantit eli verenohennuslääkkeet, joihin kuuluvat esim. varfariini.
- steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), jotka yleensä otetaan kipulääkkeenä, esim. ibuprofeeni ja naprokseeni.
- selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), joita käytetään masennuslääkkeinä (esim. paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami).
- muut lääkkeet kuten ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon), klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon), nefatsodoni (masennuslääke), ritonaviiri ja atatsanaviiri (HIV-infektion ja AIDSin hoitoon), sisapridi (närästyksen hoitoon), torajyväalkaloidit (migreenin ja päänsäryn hoitoon) sekä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannokset (korkean kolesterolin hoitoon käytettyjä statiineja).

Kerro lääkärille Brilique-valmisteen käytöstä myös silloin, jos lääkäri määrää sinulle fibrinolyyttisiä aineita (verihyytymien liuottamiseen käytettyjä lääkkeitä) kuten streptokinaasia tai alteplaasia, sillä verenvuotoriskisi voi tällöin olla lisääntynyt.

Raskaus ja imetys
Brilique-valmisteen käyttöä ei suositella silloin, kun olet raskaana tai voit tulla raskaaksi. Naisten tulee käyttää tarkoituksenmukaista ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana raskauden ehkäisemiseksi.
Keskustele lääkärin kanssa ennen Brilique-valmisteen käyttöä, jos imetät. Lääkäri keskustelee kanssasi Brilique-hoidon hyödyistä ja riskeistä imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Brilique ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos tunnet huimausta tai sekavuutta, kun käytät tätä lääkettä, ole varovainen ajaessasi tai koneita käyttäessäsi.

3. Miten Brilique-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Oikea annos

- Aloitusannos on kaksi tablettia yhdellä kertaa (180 mg:n latausannos). Tämä annos annetaan yleensä sairaalassa.
- Aloitusannoksen jälkeen normaali annos on yksi 90 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan paitsi silloin, kun lääkäri päättää toisin.
- Ota tämä lääke suurin piirtein samaan aikaan joka päivä (esimerkiksi yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla).

Brilique-valmisteen käyttö muiden verenhyytymistä estävien lääkkeiden kanssa
Lääkäri määrää sinulle yleensä myös asetyylisalisyylihappoa, joka on useiden veren hyytymistä estävien lääkkeiden sisältämä aine. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon sitä otetaan (yleensä 75-150 mg/vrk).

Miten Brilique-valmistetta käytetään

- Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Brilique-läpipainopakkauksen päivyristä näet päivän, jolloin olet ottanut edellisen tabletin. Päivyrissä aamulla otettava tabletti on merkitty aurinkokuvakkeella ja illalla otettava tabletti kuukuvakkeella. Päivyristä näet, oletko muistanut ottaa annoksen.

Jos sinun on vaikea niellä tabletti

Jos sinun on vaikea niellä tabletti, voit murskata sen ja sekoittaa veteen seuraavasti:
- murskaa tabletti hienoksi jauheeksi
- kaada jauhe puoleen lasilliseen vettä
- sekoita ja juo heti
- jotta lasiin ei jää yhtään lääkettä, huuhdo tyhjä lasi puolella lasillisella vettä ja juo se.

Jos otat Brilique-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi
Jos otat Brilique-tabletteja enemmän kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Verenvuotoriskisi voi olla suurentunut.

Jos unohdat ottaa Brilique-tabletin
- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samanaikaisesti) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Brilique-valmisteen käytön
Älä lopeta Brilique-valmisteen käyttöä ilman, että keskustelet siitä ensin lääkärin kanssa. Ota tätä lääkettä säännöllisesti niin kauan, kuin lääkäri määrää sitä sinulle. Jos lopetat Brilique-lääkkeen käytön, sydänkohtauksen, aivohalvauksen ja sydän- tai verisuonisairauden aiheuttaman kuoleman todennäköisyys kasvaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Alla lueteltuja haittavaikutuksia voi esiintyä tämän lääkkeen käytössä.

Brilique vaikuttaa veren hyytymiseen, joten suurin osa haittavaikutuksista liittyy verenvuotoon. Verenvuotoa voi ilmetä missä tahansa kehon osassa. Vähäinen verenvuoto (kuten mustelma ja nenäverenvuoto) on yleinen haittavaikutus. Vakavat verenvuodot ovat melko harvinaisia, mutta ne saattavat olla hengenvaarallisia.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin alla luetelluista oireista. Saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.
- **Aivoverenvuoto tai kallonsisäinen verenvuoto on melko harvinainen haittavaikutus, joka voi aiheuttaa aivohalvauksen merkkejä kuten:**
  - yhtäkkiä alkava tunnottomuus tai heikkous käsivarressa, jalassa tai kasvoilla varsinkin, jos niitä esiintyy vain toisella puolella kehoa.
  - äkillinen sekavuus, puhehäiriöt tai ymmärtämisvaikeudet.
  - yhtäkkiä ilmenevät kävely-, tasapaino- tai koordinaatiovaikeudet.
  - äkillinen huimaus tai kova päänsärky ilman tunnettua syytä.

- **Verenvuodon merkit, kuten:**
  - vaikea tai hallitsematon verenvuoto
  - odottamaton tai pitkään kestävä verenvuoto
  - vaaleanpunainen, punainen tai ruskea väri virtsassa
  - punaisen veren oksentaminen tai ”kahvinporoilta” näyttävä oksennus
  - punainen tai musta (tervamainen) uloste
  - verihyytymien yskiminen tai oksentaminen.

Pyörtyminen (synkopee)
- tilapäinen tajunnan menetys, joka johtuu aivoihin kiertävän veren määrän äkillisestä vähenemisestä.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

- **Hengästyminen –** tämä on hyvin yleistä. Se voi johtua sydäntaudistasi tai jostain muusta syystä, tai se voi olla Brilique-valmisteen haittavaikutus. Brilique-valmisteen käyttöön liittyvä hengästyneisyys on yleensä lievää ja sille on tyypillistä tavallisesti levossa ilmenevä äkillinen ja odottamaton ilman tarve, jota saattaa ilmetä hoidon ensimmäisinä viikkoina ja joka usein saattaa kadota. Ota yhteys lääkäriin, jos hengästymisen tunne pahenee tai kestää pitkään. Lääkäri voi päättää, tarvitaanko hoitoa tai lisätutkimuksia.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- Kohonnut veren virtsahappoarvo (todetaan verikokeella)
- Verisairauden aiheuttama verenvuoto

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- Mustelmat
- Päänsärky
- Heitehuimaus tai kiertohuimaus (tunne, että huone pyörii)
- Ripuli tai ruuansulatushäiriöt
- Huonovointisuus (pahoinvointi)
- Ummetus
- Ihottuma
- Kutina
- Voimakas kipu ja turvotus nivelissä – nämä ovat merkkejä kihdistä
- Huimaus tai heikotus tai näön hämärtyminen – nämä ovat merkkejä matalasta verenpaineesta
- Nenäverenvuoto
- Verenvuoto kirurgisen toimenpiteen jälkeen tai viiltojen (esimerkiksi parranajon yhteydessä) ja haavojen aiheuttama tavallista runsaampi verenvuoto
- Mahalaukun sisäkalvon verenvuoto (haavauma)
- Ikenien verenvuoto

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- Allerginen reaktio – ihottuma, kutina tai kasvojen turvotus tai huulien/kielen turvotus saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.
- Sekavuus
- Silmässä olevan veren aiheuttamat näköhäiriöt
- Emätinverenvuoto, joka on runsaampaa tai jota ilmenee eri aikaan kuin normaali kuukautisvuoto
- Verenvuoto niveliin ja lihaksiin, mikä voi aiheuttaa kivuliasta turvotusta
- Verta korvassa
- Sisäinen verenvuoto, joka saattaa aiheuttaa heitehuimausta tai heikotusta

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Brilique-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Brilique-tabletteja ulkopakkaukseen ja läpipainopakkaukseen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Brilique sisältää

- Valmisteen vaikuttava aine on tikagrelori. Yksi kalvopäällysteinen Brilique-tabletti sisältää 90 mg tikagreloria.

- Muut aineet ovat:
  Tabletin ydin: mannitoli (E 421), kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hydroksipropyyliselluloosa (E 463), magnesiumstearaatti (E 470b).

  Tabletin kalvopäällys: hypromelloosi (E 464), titaanidioksidi (E 171), talkki, makrogoli 400 ja keltainen rautaoksidi (E 172).

Brilique-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti): Pyöreä, kaksoiskupera, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "90" ja sen alapuolella kirjain T.

Brilique-valmistetta on saatavana

- tavanomaisissa läpipainopakkauksissa (jossa aurinko-/kuu-symboli) 60 ja 180 tabletin pahvikoteloissa.
- viikonpäivillä merkityissä läpipainopakkauksissa (jossa aurinko-/kuu-symboli) 14, 56 ja 168 tabletin pahvikoteloissa.
- perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa 100x1 tabletin pahvikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

Valmistaja:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

Valmistaja:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

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

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

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

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu.