

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Brilique 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tikagrelor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Runda, bikonvexa, rosa tabletter märkta med ”60” ovanför ”T” på den ena sidan och omärkta på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brilique, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med

- akut koronart syndrom (AKS) eller
- tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterotrombotisk händelse (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter som tar Brilique ska även ta en daglig låg underhållsdos av ASA 75-150 mg, såvida detta ej är specifikt kontraindicerat.

Akut koronart syndrom

Behandling med Brilique ska påbörjas med en laddningsdos på 180 mg (två tabletter på 90 mg) och därefter fortsätts med 90 mg två gånger dagligen. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas behandling med Brilique 90 mg två gånger dagligen i 12 månader om inte utsättning är kliniskt indicerad (se avsnitt 5.1).

Tidigare hjärtinfarkt

Brilique 60 mg två gånger dagligen är den rekommenderade dosen vid behov av förlängd behandling för patienter som haft hjärtinfarkt för minst ett år sedan och löper hög risk för ny aterotrombotisk händelse (se avsnitt 5.1). Behandling kan startas utan avbrott som fortsättningsbehandling efter den inledande ettåriga behandlingen med Brilique 90 mg eller behandling med en annan adenosindifosfat (ADP)-receptorhämmare för patienter som haft akut koronart syndrom och löper hög risk för att utveckla en ny aterotrombotisk händelse. Behandling kan även inledas upp till 2 år efter en hjärtinfarkt, eller inom ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för tikagrelor bortom 3 års förlängd behandling.

Om byte behövs, bör den första dosen av Brilique administreras 24 timmar efter den sista dosen av det andra trombocythämmande läkemedlet.

Missad dos

Avbrott i behandlingen bör också undvikas. Om en patient missar en dos Brilique ska patienten endast ta en tablett (nästa dos) vid nästa ordinarie tillfälle.

Speciella populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns ingen information angående behandling av patienter som står på njurdialys och därför rekommenderas inte tikagrelor till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Tikagrelor har ej studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och användning till dessa patienter är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Det finns endast begränsad information tillgänglig för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas inte men tikagrelor bör användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av tikagrelor hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Brilique kan administreras med eller utan mat.

För patienter som inte kan svälja tablett/tabletterna hela kan tabletterna krossas till ett fint pulver som blandas i ett halvt glas vatten och dricks omedelbart. Glaset ska sköljas med ytterligare ett halvt glas vatten och innehållet drickas. Blandningen kan även administreras via en nasogastrisk sond (CH8 eller större). Det är viktigt att spola igenom den nasogastriska sonden med vatten efter att blandningen har administrerats.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.8).
- Aktiv patologisk blödning.
- Tidigare genomgången intrakraniell blödning (se avsnitt 4.8).
- Svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).
- Samtidig administrering av tikagrelor och starka CYP3A4-hämmare (till exempel ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir), eftersom samtidig administrering kan leda till en avsevärd ökning av exponeringen för tikagrelor (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Användningen av tikagrelor till patienter med känd förhöjd blödningsrisk ska vägas mot nyttan i termer av prevention av aterosklerotiska händelser (se avsnitt 4.8 och 5.1). Om tikagrelor är kliniskt indicerat ska det användas med försiktighet till följande patientgrupper:

- Patienter med benägenhet för blödning (till exempel på grund av nyligen genomgången trauma, nyligen genomgången kirurgisk ingrepp, koagulationsrubbningar, aktiv eller nyligen aktiv gastrointestinal blödning). Användning av tikagrelor är kontraindicerad till patienter med aktiv patologisk blödning, till dem med en tidigare genomgången intrakraniell blödning och till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

- Patienter med samtidig administrering av läkemedel som kan ge en förhöjd blödningsrisk (till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), orala antikoagulantia och/eller fibrinolytika) inom 24 timmar från administreringen av tikagrelor.

Trombocytttransfusion upphävde inte den trombocythämmande effekten av tikagrelor hos friska försökspersoner och det är osannolikt att det är av klinisk nytta för patienter med blödning. Eftersom samtidig administrering av tikagrelor och desmopressin ej reducerade blödningstiden, är det ej sannolikt att desmopressin är effektivt för hantering av kliniska blödningshändelser (se avsnitt 4.5).

Antifibrinolytiska läkemedel (aminokaprinsyra eller tranexamsyra) och/eller rekombinant faktor VIIa-behandling kan eventuellt öka hemostasen. Tikagrelor kan sättas in på nytt när blödningsorsaken har identifierats och bringats under kontroll.

Kirurgiska ingrepp

Patienterna ska rådats att informera läkare och tandläkare om att de står på tikagrelor innan något ingrepp bokas in och innan något nytt läkemedel tas i användning.

Patienter i PLATO-studien som genomgick kranskärlskirurgi och som behandlades med tikagrelor hade fler blödningar än patienter som behandlades med klopidogrel när läkemedlet sattes ut inom 1 dag före ingreppet men hade en likartad frekvens av större blödningar jämfört med klopidogrel när behandlingen sattes ut 2 eller flera dagar före ingreppet (se avsnitt 4.8). Om en patient ska genomgå elektiv kirurgi och den trombocythämmande effekten ej är önskvärd, ska tikagrelor sättas ut 7 dagar före ingreppet (se avsnitt 5.1).

Patienter med tidigare ischemisk stroke

Patienter med akut koronart syndrom och tidigare ischemisk stroke kan behandlas med tikagrelor i upp till 12 månader (PLATO-studien).

Patienter med tidigare hjärtinfarkt och tidigare ischemisk stroke inkluderades inte i PEGASUS-studien. Då dessa data saknas kan behandling längre än ett år inte rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Användning av tikagrelor är kontraindicerad för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3). Det finns begränsad erfarenhet av tikagrelor hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med risk för bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiske ventrikulära pauser i en tidigare klinisk studie uteslöts patienter med förhöjd risk för bradykardi (till exempel patienter utan pacemaker som har sjuk sinusknuta, AV-block II eller III eller bradykardi-relaterad synkope) från de huvudstudier som utvärderade säkerhet och effekt för tikagrelor. Med tanke på den begränsade kliniska erfarenheten ska tikagrelor därför användas med försiktighet till dessa patienter, (se avsnitt 5.1).

Dessutom bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända för att inducera bradykardi. Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända för att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin) (se avsnitt 4.5).

Under Holter-substudien i PLATO fick fler patienter ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder med tikagrelor än med klopidogrel under den akuta fasen av deras akuta koronara syndrom. Ökningen av Holter-detekterade ventrikulära pauser med tikagrelor var högre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än i den totala studiepopulationen under den akuta fasen av akut koronart syndrom, men inte efter en månad med tikagrelor eller jämfört med klopidogrel. Det fanns inga negativa kliniska konsekvenser förenade med denna obalans (inklusive synkope och pacemakerinsättning) i denna patientpopulation (se avsnitt 5.1).

Dyspné

Dyspné rapporterades för patienter som behandlades med tikagrelor. Dyspnén är vanligen av lätt till måttlig intensitet och ger ofta med sig utan att det krävs någon utsättning av behandlingen. Patienter med astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan ha en förhöjd absolut risk för dyspné vid behandling med tikagrelor. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen. Mekanismen har inte klargjorts. Om en patient rapporterar ny, långvarig eller förvärrad dyspné ska detta utredas fullständigt och om behandlingen med tikagrelor inte tolereras ska den avbrytas. För mer information, se avsnitt 4.8.

Förhöjda kreatininvärden

Kreatininvärden kan stiga under behandling med tikagrelor. Mekanismen har inte klargjorts. Njurfunktionen ska kontrolleras i enlighet med klinisk praxis. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas att njurfunktionen även kontrolleras en månad efter insättningen av behandlingen med tikagrelor, varvid speciell uppmärksamhet ska ges till patienter ≥ 75 år, patienter med måttligt/svårt nedsatt njurfunktion och de som får samtidig behandling med en angiotensinreceptorblockerare (ARB).

Förhöjda urinsyravärden

Hyperurikemi kan förekomma under behandling med tikagrelor (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iaktas när det gäller patienter med hyperurikemi eller giktartrit i anamnesen. Som en försiktighetsåtgärd avrådes användning av tikagrelor till patienter med urinsyranefropati.

Övrigt

Baserat på ett samband som observerades i PLATO-studien mellan underhållsdosen av ASA och den relativa effekten av tikagrelor jämfört med klopido­grel, rekommenderas ej samtidig administrering av tikagrelor och en hög underhållsdos av ASA (> 300 mg) (se avsnitt 5.1).

För tidig utsättning

För tidig utsättning av trombocythämmande behandling, inklusive Brilique, skulle kunna leda till en förhöjd risk för kardi­ovaskulär död eller hjärtinfarkt till följd av patientens bakomliggande sjukdom. För tidigt avslutad behandling bör därför undvikas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tikagrelor är primärt ett CYP3A4-substrat och en svag CYP3A4-hämmare. Tikagrelor är även ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat och en svag P-gp-hämmare och kan öka exponeringen för P-gp-substrat.

Effekter av andra läkemedel på tikagrelor

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 CYP3A4-hämmare

- Starka CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av ketokonazol och tikagrelor ökade C_{\max} och AUC för tikagrelor med faktor 2,4 respektive 7,3. C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten reducerades med 89 % respektive 56 %. Andra starka CYP3A4-hämmare (klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) förväntas ha liknande effekter, och samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare med tikagrelor är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- Måttliga CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av diltiazem och tikagrelor ökade C_{\max} för tikagrelor med 69 % och AUC med faktor 2,7 och sänkte C_{\max} för den aktiva metaboliten med 38 % medan AUC var oförändrad. Tikagrelor hade ingen effekt på plasmanivåerna av diltiazem. Övriga måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel amprenavir, aprepitant, erytromycin och flukonazol) förväntas ha en liknande effekt och kan således administreras tillsammans med tikagrelor.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rifampicin och tikagrelor sänkte C_{\max} och AUC för tikagrelor med 73 % respektive 86 %. C_{\max} för den aktiva metaboliten var oförändrad medan AUC sänktes med 46 %. Övriga CYP3A-inducerare (till exempel fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) förväntas minska exponeringen för tikagrelor. Samtidig administrering av tikagrelor och potenta CYP3A-inducerare kan minska exponering och effekt av tikagrelor, därför avråds samtidig användning av tikagrelor.

Cyklosporin (P-gp- och CYP3-hämmare)

Samtidig administrering av cyklosporin (600 mg) och tikagrelor ökade C_{\max} och AUC för tikagrelor med 2,3 gånger respektive 2,8 gånger. AUC för den aktiva metaboliten ökade med 32 % och C_{\max} minskade med 15 % i närvaro av cyklosporin.

Det finns inga tillgängliga data om samtidig användning av tikagrelor och andra aktiva substanser som också är potenta P-gp-hämmare och måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel verapamil, kinidin) som även kan öka exponeringen för tikagrelor. Om kombinationen inte kan undvikas, ska samtidig användning ske med försiktighet.

Övriga läkemedel

Klinisk-farmakologiska interaktionsstudier har visat att samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin och ASA eller desmopressin inte hade någon effekt på farmakokinetiken för tikagrelor eller den aktiva metaboliten eller på den ADP-inducerade trombocyttaggregationen jämfört med enbart tikagrelor. Om de är kliniskt indicerade ska läkemedel som påverkar hemostasen användas med försiktighet i kombination med tikagrelor.

En fördubbling av exponeringen för tikagrelor observerades efter daglig konsumtion av stora mängder grapefruktjuice (3 x 200 ml). En ökad exponering av denna storleksordning förväntas inte vara kliniskt relevant för de flesta patienter.

Effekter av tikagrelor på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

- *Simvastatin* – Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin ökade C_{\max} för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och ökade C_{\max} för simvastatinsyra med 64 % och AUC med 52 %, med ökning för vissa individer med en faktor 2 till 3. Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatindoser överstigande 40 mg dagligen skulle kunna ge simvastatinbiverkningar och måste vägas mot den potentiella nyttan. Simvastatin hade ingen effekt på plasmanivåerna av tikagrelor. Tikagrelor kan eventuellt ha liknande effekt på lovastatin. Användning av tikagrelor i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej.
- *Atorvastatin* – Samtidig administrering av atorvastatin och tikagrelor ökade C_{\max} för atorvastatinsyra med 23 % och AUC med 36 %. Liknande höjningar av AUC och C_{\max} observerades för alla atorvastatinsyrametaboliter. Höjningarna betraktas ej som kliniskt signifikanta.
- En liknande effekt på andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 kan inte uteslutas. Patienter i PLATO-studien som behandlades med tikagrelor tog en rad olika statiner, utan några bekymmer för någon koppling till statinsäkerheten bland de 93 % av PLATO-kohorten som tog dessa läkemedel.

Tikagrelor är en svag CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av tikagrelor och CYP3A4-substrat med smala terapeutiska index (det vill säga cisaprid eller ergotalkaloider) rekommenderas ej, eftersom tikagrelor kan öka exponeringen av dessa läkemedel.

P-gp-substrat (inklusive digoxin, cyklosporin)

Samtidig administrering av tikagrelor ökade C_{\max} för digoxin med 75 % och AUC med 28 %. Medeldalnivåerna av digoxin ökade cirka 30 % vid samtidig administrering med tikagrelor, med vissa enskilda maximala ökning upp till faktor 2. I närvaro av digoxin påverkades inte C_{\max} och AUC för tikagrelor och dess aktiva metabolit. Därför rekommenderas lämplig klinisk övervakning och/eller

laboratorieövervakning när man ger P-gp-beroende läkemedel med smalt terapeutiskt index, såsom digoxin, samtidigt med tikagrelor.

Tikagrelor hade ingen effekt på blodnivåerna av cyklosporin. Effekten av tikagrelor på andra P-gp-substrat har inte studerats.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C9

Samtidig administrering av tikagrelor och tolbutamid ledde ej till några förändringar i plasmanivåerna av något av läkemedlen, vilket tyder på att tikagrelor inte är en CYP2C9-hämmare och att det inte är troligt att det skulle påverka den CYP2C9-medierade metaboliseringen av läkemedel som warfarin och tolbutamid.

Orala antikonceptionsmedel

Samtidig administrering av tikagrelor och levonorgestrel och etinylöstradiol ökade exponeringen för etinylöstradiol med cirka 20 % men påverkade ej farmakokinetiken för levonorgestrel. Ingen kliniskt relevant påverkan på effekten av orala antikonceptionsmedel förväntas när levonorgestrel och etinylöstradiol administreras samtidigt med tikagrelor.

Läkemedel kända för att inducera bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser och bradykardi bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända att inducera bradykardi (se avsnitt 4.4). Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin).

Andra samtidigt administrerade läkemedel

I kliniska studier administrerades tikagrelor ofta tillsammans med ASA, protonpumpshämmare, statiner, betablockerare, angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare och angiotensinreceptorblockerare allt efter behov mot olika samtidiga sjukdomstillstånd under lång tid, och även heparin, lågmolekylärt heparin och intravenösa GpIIb/IIIa-hämmare under korta behandlingstider (se avsnitt 5.1). Ingen evidens för kliniskt signifikanta negativa interaktioner observerades med dessa läkemedel.

Samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin eller desmopressin hade ingen effekt på aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), aktiverad koagulationstid (ACT) eller faktor Xa-analyser. På grund av potentiella farmakodynamiska interaktioner ska emellertid försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel kända för att påverka hemostasen.

Till följd av rapporter om kutana blödningsrubbningsar med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (till exempel paroxetin, sertralin och citalopram) rekommenderas försiktighet vid administrering av SSRI tillsammans med tikagrelor eftersom detta kan öka blödningsrisken.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med tikagrelor.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tikagrelor i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tikagrelor rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tikagrelor och dess aktiva metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett

beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tikagrelor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Tikagrelor saknade effekt på fertiliteten hos han- och hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tikagrelor har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med tikagrelor har yrsel och förvirring rapporterats. Därför bör patienter som upplever dessa symtom vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för tikagrelor har utvärderats i två stora utfallsstudier i fas 3 (PLATO och PEGASUS) som inkluderade fler än 39 000 patienter (se avsnitt 5.1).

I PLATO avbröt en större andel av patienterna behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar än de behandlade med klopidogrel (7,4 % mot 5,4 %). I PEGASUS avbröt en större andel av patienterna behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar jämfört med patienter behandlade med enbart ASA (16,1 % för tikagrelor 60 mg tillsammans med ASA jämfört med 8,5 % för enbart ASA-behandlade patienter). De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlades med tikagrelor var blödning och dyspné (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Följande biverkningar har identifierats i studier eller har rapporterats vid erfarenhet efter godkännande för försäljning med tikagrelor (Tabell 1).

Biverkningarna listas enligt MedDRAs organsystemklass (SOC). Inom varje organsystemklass rangordnas biverkningarna efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 – Biverkningar efter frekvens och organsystemklass (SOC)

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>			Tumörblödningar ^a
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Blödning vid blodrubbningar ^b		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet inklusive angioödem ^c
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperurikemi ^d	Gikt/giktarttrit	
<i>Psykiska störningar</i>			Förvirring

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel, synkope, huvudvärk	Intrakraniell blödning
<i>Ögon</i>			Ögonblödning ^e
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo	Öronblödning
<i>Blodkärl</i>		Hypotoni	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dyspné	Blödning i respiratoriska systemet ^f	
<i>Magtarmkanalen</i>		Gastrointestinal blödning ^g , diarré, illamående, dyspepsi, förstoppning	Retroperitoneal blödning
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Subkutan eller dermal blödning ^h , utslag, klåda	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelblödningar ⁱ
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinvägsblödning ^j	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Blödningar i reproduktionssystem ^k
<i>Undersökningar</i>		Förhöjt blodkreatinin ^d	
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Blödning efter ingrepp, traumatiska blödningar ^l	

^a T.ex. blödning från blåscancer, gastrisk cancer, koloncancer

^b T.ex. ökad tendens att få blåmärken, spontana hematom, blödningsdiates

^c Identifierat i rapporter efter godkännande för försäljning

^d Frekvenser härledda från laboratorieobservationer (Stegring av urinsyra till > övre normalgränsen från ett initialt värde under eller inom referensintervall. Kreatininhöjningar på >50 % från initialt värde.) och inte ursprunglig biverkningsrapportfrekvens.

^e T.ex. konjunktival, retinal, intraokulär blödning

^f T.ex. epistaxis, hemoptyes

^g T.ex. gingival blödning, rektal blödning, magsårsblödning

^h T.ex. ekkymos, hudblödning, petekier

ⁱ T.ex. hemartros, muskelblödning

^j T.ex. hematuri, cystitblödning

^k T.ex. vaginal blödning, hematospermi, postmenopausal blödning

^l T.ex. kontusion, traumatiskt hematom, traumatisk blödning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

Blödningsfynd i PLATO

Det totala utfallet av blödningsfrekvenser i PLATO-studien visas i Tabell 2.

Tabell 2 – Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 12 månader (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg två gånger dagligen N=9 235	Klopidogrel N=9 186	<i>p-värde*</i>
PLATO totalt större	11,6	11,2	0,4336
PLATO större fatala/livshotande	5,8	5,8	0,6988
Icke-CABG-relaterad PLATO större	4,5	3,8	0,0264
Icke-procedurrelaterad PLATO större	3,1	2,3	0,0058
PLATO totalt större + mindre	16,1	14,6	0,0084
Icke-procedurrelaterad PLATO större + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definierad större	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definierad större + mindre	11,4	10,9	0,3272

Definitioner av blödningskategorier:

Större fatal/livshotande blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller transfusion av ≥4 erytrocytenheter; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjärttamponad; eller med hypovolemisk chock eller svår hypotoni som kräver blodtryckshöjande medel eller kirurgi.

Större annan: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l eller transfusion av 2-3 erytrocytenheter; eller signifikant funktionsnedsättning.

Mindre blödning: Medicinsk intervention krävs för att stoppa eller behandla blödning.

TIMI större-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller intrakraniell blödning.

TIMI mindre-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l.

*p-värde beräknat från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgrupp som enda förklarande variabel

Tikagrelor och klopidogrel skilde sig inte i fråga om frekvenser för PLATO större fatal/livshotande blödning, PLATO total större-blödning, TIMI större-blödning eller TIMI mindre-blödning (tabell 2). Det förekom dock fler PLATO kombinerade större + mindre-blödningar med tikagrelor jämfört med klopidogrel. Få patienter i PLATO hade fatala blödningar: 20 (0,2 %) för tikagrelor och 23 (0,3 %) för klopidogrel (se avsnitt 4.4).

Varken ålder, kön, vikt, ras, geografisk region, samtidiga sjukdomstillstånd, samtidig behandling eller sjukdomshistoria, inklusive en tidigare stroke eller transient ischemisk attack, gav någon prediktion av vare sig total blödning eller PLATO-definierad icke-procedurrelaterad större blödning. Således identifierades ej någon speciell riskgrupp för någon undergrupp av blödningar.

CABG-relaterad blödning:

I PLATO fick 42 % av de 1 584 patienter (12 % av kohorten) som genomgick kranskärlskirurgi en PLATO större fatal/livshotande blödning utan någon skillnad mellan behandlingsgrupperna. Fatal CABG-blödning förekom hos 6 patienter i varje behandlingsgrupp (se avsnitt 4.4).

Icke-CABG-relaterad blödning och icke-procedurrelaterad blödning:

Tikagrelor och klopidogrel skilde sig inte i fråga om PLATO-definierad icke-CABG större fatal/livshotande blödning, men PLATO-definierad total större-blödning, TIMI större och TIMI större + mindre-blödning var vanligare med tikagrelor. När alla procedurrelaterade blödningar togs bort förekom det på likartat sätt fler blödningar med tikagrelor än med klopidogrel (tabell 2). Utsättning av behandlingen på grund av icke-procedurrelaterad blödning var vanligare för tikagrelor (2,9 %) än för klopidogrel (1,2 %; p <0,001).

Intrakraniell blödning:

Det förekom fler icke-procedurrelaterade intrakraniella blödningar med tikagrelor (n=27 blödningar hos 26 patienter, 0,3 %) än med klopidogrel (n=14 blödningar, 0,2 %), av vilka 11 blödningar med tikagrelor och 1 med klopidogrel var fatala. Det förelåg ingen skillnad i det totala antalet fatala blödningar.

Tabell 3 – Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 36 månader (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen + ASA N=6 958		Enbart ASA N=6 996	
Säkerhetseffektått	KM%	Riskkvot (95 % KI)	KM%	p-värde
TIMI-definerade blödningskategorier				
TIMI större	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intrakraniell blödning	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Övriga TIMI större	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI större eller mindre	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI större eller mindre eller som kräver läkarvård	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definerade blödningskategorier				
PLATO större	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/livshotande	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Övriga PLATO större	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO större eller mindre	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Blödningskategoridefinitioner:

TIMI större: Fatal blödning, ELLER intrakraniell blödning, ELLER kliniskt uppenbara tecken på blödning associerat med ett hemoglobinfall (Hgb) på ≥ 50 g/l, eller när Hgb inte är tillgängligt, ett hematokritfall (Hct) på 15 %.

Fatal: En blödningshändelse som leder direkt till döden inom 7 dagar.

Övriga TIMI större: Icke-fatal icke-intrakraniell TIMI större blödning.

TIMI mindre: Kliniskt påtaglig med 30–50 g/l sänkning av hemoglobin.

TIMI som kräver läkarvård: Kräver intervention, ELLER leder till sjukhusvård, ELLER måste bedömas.

PLATO större fatal/livshotande: Fatal blödning, ELLER en intrakraniell blödning, ELLER intraperikardiell med hjärttamponad, ELLER med hypovolemisk chock eller allvarlig hypotoni som kräver blodtryckshöjande/inotropa läkemedel eller operation ELLER kliniskt påtaglig med >50 g/l sänkning av hemoglobin eller transfusion av ≥ 4 enheter av röda blodkroppar.

PLATO större övriga: Signifikant funktionsnedsättande, ELLER kliniskt påtaglig med 30–50 g/l sänkning av hemoglobin, ELLER transfusion av 2–3 enheter erythrocyter.

PLATO mindre: Kräver medicinsk intervention för att stoppa eller behandla blödning.

I PEGASUS var TIMI större blödning för tikagrelor 60 mg två gånger dagligen vanligare än för enbart ASA. Ingen ökad blödningsrisk sågs för fatal blödning och endast en mindre ökning observerades för intrakraniella blödningshändelser, jämfört med enbart ASA-behandling. Det var få fatala blödningshändelser i studien, 11 (0,3 %) för tikagrelor 60 mg och 12 (0,3 %) för enbart ASA-behandling. Den observerade ökade risken för TIMI större blödning med tikagrelor 60 mg berodde främst på en högre frekvens av övriga TIMI större blödningshändelser som berodde på händelser i magtarmkanalen (organsystemklass).

Ökade blödningsmönster liknande TIMI större sågs även för blödningskategorierna TIMI större eller mindre, för PLATO större och för PLATO större eller mindre (se tabell 3). Utsättning av behandlingen på grund av blödning var vanligare med tikagrelor 60 mg jämfört med enbart ASA-behandling (6,2 % respektive 1,5 %). De flesta av dessa blödningshändelser var av lägre allvarlighetsgrad (klassificerade som TIMI som kräver läkarvård), t.ex. epistaxis, blåmärken och hematom.

Blödningsprofilen för tikagrelor 60 mg var enhetlig för flera predefinierade undergrupper (t.ex. ålder, kön, vikt, etnicitet, geografisk region, samsjuklighet, samtidig behandling och sjukdomshistoria) för blödningshändelserna TIMI större, TIMI större eller mindre och PLATO större.

Intrakraniell blödning:

Spontana intrakraniella blödningar rapporterades med likartade frekvenser för tikagrelor 60 mg och enbart ASA-behandling (n=13, 0,2 % i båda behandlingsgrupperna). Traumatiska och procedurrelaterade intrakraniella blödningar visade en mindre ökning vid behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) jämfört med enbart ASA-behandling (n=10, 0,1 %). Det förekom 6 fatale intrakraniella blödningar med tikagrelor 60 mg och 5 fatale intrakraniella blödningar med enbart ASA-behandling. Incidensen för intrakraniell blödning var låg i båda behandlingsgrupperna med tanke på den signifikanta komorbiditeten och den undersökta populationens kardiovaskulära riskfaktorer.

Dyspné

Dyspné, en känsla av andnöd, rapporteras av patienter som behandlas med tikagrelor. Biverkningar av dyspnétyp (dyspné, vilodyspné, ansträngningsdyspné, paroxysmal nattlig dyspné och nattlig dyspné) rapporterades i PLATO sammanlagt av 13,8 % av patienterna som behandlades med tikagrelor och av 7,8 % av patienterna som behandlades med klopidogrel. Prövarna i PLATO-studien bedömde att dyspnén hade ett orsakssamband med behandlingen hos 2,2 % av patienterna som tog tikagrelor och 0,6 % av dem som tog klopidogrel och få dyspnésymtom var allvarliga (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (se avsnitt 4.4). De flesta dyspnésymtomen var av lätt till måttlig intensitet, och de flesta rapporterades som en enstaka episod tidigt efter det att behandlingen hade inletts.

Jämfört med klopidogrel kan patienter med astma/KOL som behandlas med tikagrelor ha en förhöjd risk för icke allvarlig dyspné (3,29 % tikagrelor jämfört med 0,53 % klopidogrel) och allvarlig dyspné (0,38 % tikagrelor jämfört med 0,00 % klopidogrel). I absoluta termer var denna risk högre än i den totala PLATO-populationen. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Cirka 30 % av episoderna gav med sig inom 7 dagar. PLATO inkluderade patienter med hjärtsvikt, KOL eller astma vid baseline; det var mer sannolikt att dessa patienter, samt äldre, rapporterade dyspné. För tikagrelor avbröt 0,9 % av patienterna behandlingen med studiens aktiva substans på grund av dyspné jämfört med 0,1 % av dem som tog klopidogrel. Den högre incidensen av dyspné med tikagrelor är inte förenad med nyutvecklad eller försämrad hjärt- eller lungsjukdom (se avsnitt 4.4). Tikagrelor påverkar inte lungfunktionstester.

I PEGASUS rapporterades dyspné hos 14,2 % av patienterna som tog tikagrelor 60 mg två gånger dagligen och hos 5,5 % av patienterna som tog enbart ASA. Precis som i PLATO var den rapporterade dyspnén oftast av lätt till måttlig intensitet (se avsnitt 4.4). Patienter som rapporterade dyspné tenderade att vara äldre och hade oftare dyspné, KOL eller astma vid inklusion.

Undersökningar

Urinsyrastegringar: I PLATO steg urinsyra i serum över den övre normalgränsen hos 22 % av patienterna som behandlades med tikagrelor jämfört med 13 % av patienterna som fick klopidogrel. Motsvarande siffror i PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % respektive 5,5 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo. Medelvärde för urinsyra i serum ökade cirka 15 % med tikagrelor jämfört med cirka 7,5 % med klopidogrel och sjönk, efter det att behandlingen hade avbrutits, till cirka 7 % med tikagrelor, men utan att någon sänkning observerades för klopidogrel. I PEGASUS sågs en reversibel ökning av medelnivåerna av urinsyra i serum på 6,3 % respektive 5,6 % för tikagrelor 90 mg respektive 60 mg, jämfört med en sänkning på 1,5 % i placebogruppen. I PLATO var frekvensen för giktarttrit 0,2 % för tikagrelor jämfört med 0,1 % för klopidogrel. Motsvarande siffror för gikt/giktarttrit i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % respektive 1,1 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Tikagrelor tolereras väl i enstaka doser på upp till 900 mg. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande i en studie med enstaka ökande doser. Andra kliniskt betydelsefulla biverkningar som kan förekomma vid överdosering innefattar dyspné och ventrikulära pauser (se avsnitt 4.8).

I händelse av en överdosering kan ovanstående potentiella biverkningar förekomma och EKG-övervakning ska övervägas.

Det finns för närvarande ingen känd antidot för att upphäva effekterna av tikagrelor, och läkemedlet förväntas ej vara dialyserbart (se avsnitt 4.4). Behandling av överdosering bör följa vanlig lokal medicinsk praxis. Den förväntade effekten av alltför hög dosering av tikagrelor är en förlängd varaktighet för den blödningsrisk som är förenad med trombocythämning. Det är osannolikt att trombocyttransfusion är av klinisk nytta för patienter med blödning (se avsnitt 4.4). Om blödning uppträder ska andra lämpliga understödande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: trombocyttaggregationshämmande medel, exklusive heparin, ATC-kod: B01AC24

Verkningsmekanism

Brilique innehåller tikagrelor, som ingår i den kemiska klassen cyklopentyltriazolopyrimidiner (CPTP) och är en oral, direktverkande, selektiv och reversibel P2Y₁₂-receptorantagonist som förhindrar ADP-medierad P2Y₁₂-beroende trombocytaktivering och aggregation. Tikagrelor förhindrar inte ADP-bindning, men när det är bundet till P2Y₁₂-receptorn förhindrar tikagrelor ADP-inducerad signaltransduktion. Eftersom trombocyter deltar i initiering och/eller utveckling av trombotiska komplikationer vid aterosklerotisk sjukdom har hämning av trombocytfunktionen visats minska risken för kardiovaskulära händelser, såsom dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke.

Tikagrelor ökar också lokala endogena adenosinnivåer genom att hämma den ekvibrativa nukleosidtransportören-1 (ENT-1).

Tikagrelor har visats förstärka följande adenosininducerade effekter hos friska försökspersoner och hos patienter med akut koronart syndrom: vasodilatation (mätt genom ökning av koronarblodflödet hos friska frivilliga och patienter med akut koronart syndrom; huvudvärk), hämning av trombocytfunktion (i humant helblod *in vitro*) och dyspné. Man har dock inte tydligt kunnat klarlägga någon koppling mellan de observerade ökningarna av adenosin och de kliniska effekterna (t.ex.: morbiditet-mortalitet).

Farmakodynamisk effekt

Insättning av farmakologisk effekt

Hos patienter med stabil kranskärslssjukdom (CAD) som står på ASA uppvisar tikagrelor ett snabbt anslag för den farmakologiska effekten, vilket visas av ett medelvärde för hämningen av trombocyttaggregationen (IPA) för tikagrelor på cirka 41 % 0,5 timmar efter en laddningsdos på 180 mg, med en maximal IPA-effekt på 89 % 2–4 timmar efter administrering, och effekten bibehålls mellan 2 till 8 timmar. 90 % av patienterna hade en slutlig IPA > 70 % 2 timmar efter administrering.

Avtagande av farmakologisk effekt

Om kranskärlskirurgi (CABG) planeras är blödningsrisken för tikagrelor förhöjd jämfört med klopidogrel om läkemedlet sätts ut inom mindre än 96 timmar före ingreppet.

Information om byte av läkemedel

Byte från klopidogrel 75 mg till tikagrelor 90 mg två gånger dagligen leder till en absolut IPA-ökning på 26,4 % och byte från tikagrelor till klopidogrel leder till en absolut IPA-minskning på 24,5 %. Patienterna kan byta från klopidogrel till tikagrelor utan något avbrott i den trombocythämmande effekten (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska evidensen för effekt och säkerhet för tikagrelor härleds från två fas 3-prövningar:

- PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes]-studien, en jämförelse av tikagrelor och klopidogrel, båda givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with Tikagrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients]-studien, en jämförelse av tikagrelor kombinerat med ASA och enbart ASA-behandling.

PLATO-studien (akut koronart syndrom)

PLATO-studien omfattade 18 624 patienter som sökte inom 24 timmar från debut av symtom på instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt, och behandlades initialt medicinskt eller med PCI eller med CABG.

Klinisk effekt

Tillsammans med daglig basal ASA-behandling visade sig tikagrelor 90 mg två gånger dagligen vara överlägset 75 mg klopidogrel dagligen för att förhindra det sammansatta effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke, varvid skillnaden utgjordes av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt. Patienterna erhöll en laddningsdos på 300 mg klopidogrel (eventuellt 600 mg om de genomgått PCI) eller 180 mg tikagrelor.

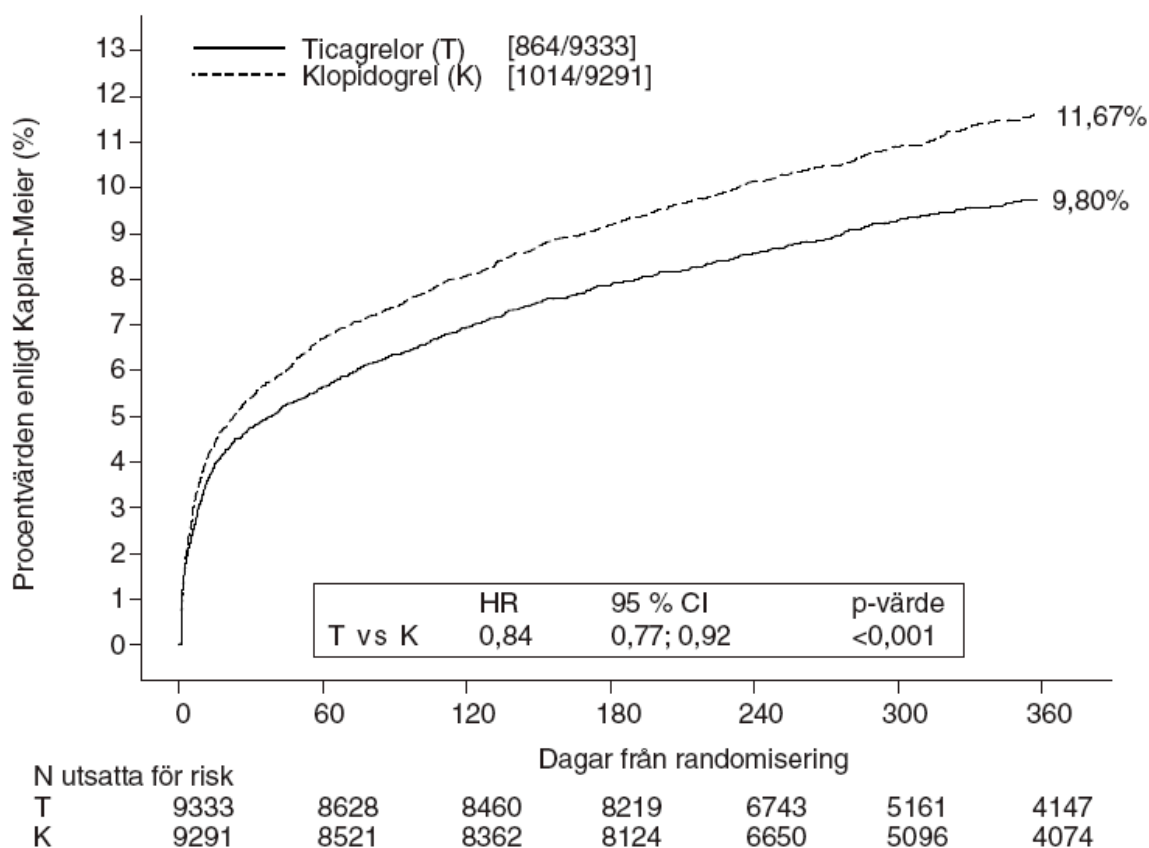
Resultatet visade sig tidigt (absolut riskreduktion [ARR] 0,6 % och relativ riskreduktion [RRR] 12 % efter 30 dagar), med en konstant behandlingseffekt under hela tolv månadersperioden som gav en ARR på 1,9 % per år med en RRR på 16 %. Detta tyder på att det är lämpligt att behandla patienterna med tikagrelor 90 mg två gånger dagligen i 12 månader (se avsnitt 4.2). Behandling av 54 patienter med akut kranskärlssjukdom med tikagrelor i stället för klopidogrel förhindrar 1 aterosklerotisk händelse; behandling av 91 förhindrar 1 kardiovaskulär död (se figur 1 och tabell 4).

Behandlingseffekten av tikagrelor jämfört med klopidogrel visar sig vara konsekvent i många undergrupper, inbegripet vikt; kön; diabetes mellitus, transient ischemisk attack eller icke-hemorragisk stroke eller revaskularisering i anamnesen, varvid samtidig behandling inbegriper hepariner, GpIIb/IIIa-hämmare och protonpumpshämmare (se avsnitt 4.5); diagnos vid slutlig indexhändelse (ST-höjningsinfarkt, icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina); och den behandlingsmetod som avsågs användas vid randomisering (invasiv eller medicinsk).

En svagt signifikant behandlingsinteraktion med geografisk region observerades, vilket gör att riskkvoten (HR) för det primära effektmåttet är till tikagrelors fördel i resten av världen men till klopidogrels fördel i Nordamerika, vilket motsvarade cirka 10 % av hela den studerade populationen (p-värde för interaktionen = 0,045). En minskad effekt har observerats med tikagrelor vid ökande ASA-doser och explorativa analyser tyder på ett möjligt samband med ASA-dosen. Vid kronisk behandling med ASA tillsammans med tikagrelor bör den dagliga ASA-dosen ligga på 75–150 mg (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Figur 1 visar en uppskattning av tiden till en första förekomst av någon av de händelser som ingick i det sammansatta effektmåttet.

Figur 1 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PLATO)



Ticagrelor reducerade förekomsten av det sammansatta primära effektmåttet jämfört med klopidogrel i både instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt- eller ST-höjningsinfarkt-populationen (Tabell 4). Brilique 90 mg två gånger dagligen kan således användas tillsammans med låg dos av ASA för patienter med akut koronart syndrom (instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt [NSTEMI] eller ST-höjningsinfarkt [STEMI]); inklusive patienter som behandlas med läkemedel, och patienter som behandlas med perkutan koronar intervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

Tabell 4 – Analys av primära och sekundära effektmått (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg två gångar dagligen (% patienter med händelse) N=9 333	Klopidogrel 75 mg en gång dagligen (% patienter med händelse) N=9 291	ARR^a (%/år)	RRR^a (%) (95 % CI)	p-värde
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv avsikt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk avsikt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulär död	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249

Mortalitet av alla orsaker, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulär död, total hjärtinfarkt, stroke SRI, RI, TIA eller annan ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet av alla orsaker	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitiv stenttrombos	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion = (1-relativ risk) x 100 %. En negativ RRR indikerar en relativ riskökning.

^bexklusive tyst hjärtinfarkt.

^cSRI = svår recidiverande ischemi; RI = recidiverande ischemi; TIA = transient ischemisk attack; ATE = arteriell trombotisk händelse. Total hjärtinfarkt inkluderar tyst hjärtinfarkt, med datum för händelsen satt till det datum då den upptäcktes.

^dnominellt signifikansvärde; alla övriga är formellt statistiskt signifikanta vid fördefinierad hierarkisk testning.

Den genetiska substudien i PLATO

CYP2C19- och ABCB1-genotypning av 10 285 patienter påvisade ett samband mellan genotypgrupper och resultaten i PLATO-studien. Överlägsenheten hos tikagrelor jämfört med klopidogrel när det gäller att minska större kardiovaskulära händelser påverkades inte signifikant av patientens CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. I likhet med PLATO-huvudstudien skilde sig inte total PLATO större-blödning mellan tikagrelor och klopidogrel, oavsett CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. Icke-CABG-relaterad PLATO större-blödning ökade med tikagrelor jämfört med klopidogrel hos patienter med en eller flera CYP2C19-alleler med förlorad funktion, men var likartad med den för klopidogrel hos patienter utan någon allel med förlorad funktion.

Kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet

Ett kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller PLATO-definierad ”totalt större” blödning) tyder på att effektvinsten för tikagrelor jämfört med klopidogrel inte uppvägs av större blödningshändelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, RR 0,92; p=0,0257) under 12 månader efter akut koronart syndrom.

Klinisk säkerhet

Holter-substudie

För att studera förekomsten av ventrikulära pauser och andra arytmier under PLATO-studien genomförde proverna Holter-monitorering i en undergrupp på nästan 3 000 patienter, av vilka cirka 2 000 registrerades både i den akuta fasen av deras akuta koronara syndrom och efter en månad. Den primära variabeln av intresse var förekomsten av ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder. Fler patienter fick ventrikulära pauser med tikagrelor (6,0 %) än med klopidogrel (3,5 %) i den akuta fasen; och 2,2 % respektive 1,6 % efter 1 månad (se avsnitt 4.4). Ökningen av ventrikulära pauser i den akuta fasen av akut koronart syndrom var mer uttalad hos tikagrelorbehandlade patienter med en anamnes av kronisk hjärtsvikt (9,2 % jämfört med 5,4 % hos patienter utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; för klopidogrelbehandlade patienter var den 4,0 % hos dem med anamnes av kronisk hjärtsvikt jämfört med 3,6 % hos dem utan anamnes av kronisk hjärtsvikt). Denna obalans förekom inte efter en månad: 2,0 % jämfört med 2,1 % för tikagrelorbehandlade patienter med respektive utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; och 3,8 % jämfört med 1,4 % med klopidogrel. Det fanns dock inga negativa kliniska konsekvenser (vilket inkluderar insättning av pacemaker) förenade med denna obalans i denna patientpopulation.

PEGASUS-studien (tidigare hjärtinfarkt)

PEGASUS TIMI-54-studien var en händelsedrivna, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell multicenterstudie med parallella grupper som innefattade 21 162 patienter, för att utvärdera prevention av aterotrombotiska händelser med tikagrelor givet i 2 doser (antingen 90 mg två

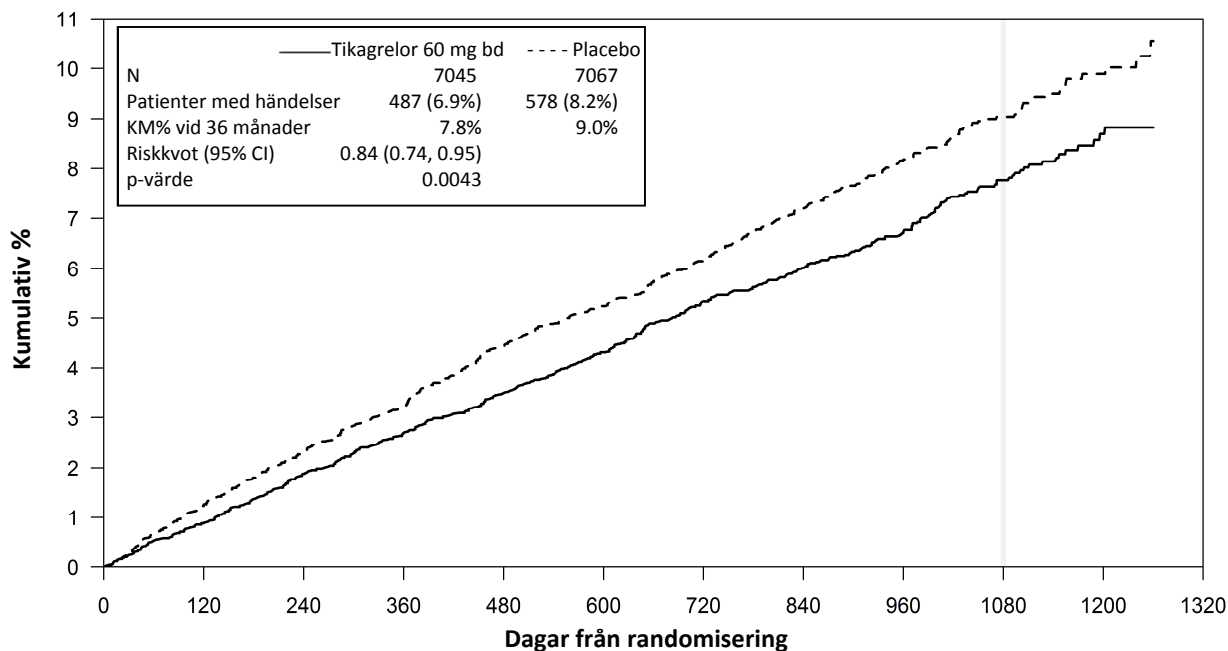
gånger dagligen eller 60 mg två gånger dagligen) kombinerat med låg dos av ASA (75–150 mg), jämfört med behandling med enbart ASA hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och ytterligare riskfaktorer för ateroskleros.

Patienter inkluderades om de var 50 år eller äldre med en tidigare hjärtinfarkt (1 till 3 år före randomisering), samt hade minst en av följande riskfaktorer för ateroskleros: ålder ≥ 65 år, diabetes mellitus som krävde medicinering, en andra tidigare hjärtinfarkt, evidens för flerkärlssjuka, eller kroniskt nedsatt njurfunktion som inte var terminal.

Patienter exkluderades om man hade planerat att använda en P2Y12-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol eller behandling med antikoagulantia under studieperioden; om de hade en blödningsrubning, en tidigare ischemisk stroke eller intrakraniell blödning, en tumör i det centrala nervsystemet eller en intrakraniell vaskulär avvikelse; om de hade haft gastrointestinal blödning inom de föregående 6 månaderna eller en större operation inom de föregående 30 dagarna.

Klinisk effekt

Figur 2 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PEGASUS)



N utsatta för risk

Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Tabell 5 – Analys av primära och sekundära effektmått (PEGASUS)

Kännetecken	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Primärt effektmått						

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
Kännetecken	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Sammansatt kardiovaskulär död/hjärtinfarkt/ stroke	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Hjärtinfarkt	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Stroke	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundära effektmått						
Kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalitet av alla orsaker	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Risikkvot och p-värden är beräknade separat för tikagrelor jämfört med enbart ASA från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgruppen som den enda förklarande variabeln.

KM-procent beräknad vid 36 månader.

Obs! Antalet första händelser för komponenterna kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och adderas inte till antalet händelser i det sammansatta effektmåttet

(s) Indikerar statistisk signifikans.

KI = konfidensintervall; HR = risikkvot; KM = Kaplan-Meier; N = antal patienter.

Både regimerna 60 mg två gånger dagligen och 90 mg två gånger dagligen av tikagrelor i kombination med ASA var överlägsna enbart ASA vid preventionen av aterotrombotiska händelser (sammansatt effektmått: kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke), med en enhetlig behandlingseffekt över hela studieperioden, vilket gav en RRR på 16 % och en ARR på 1,27 % för tikagrelor 60 mg och en RRR på 15 % och en ARR på 1,19 % för tikagrelor 90 mg.

Även om effektprofilerna för 90 mg och 60 mg var likartad, finns det evidens för att den lägre dosen har en bättre tolerabilitets- och säkerhetsprofil i relation till risken för blödning och dyspné. Därför rekommenderas endast Brilique 60 mg två gånger dagligen administrerat samtidigt med ASA för prevention av aterotrombotiska händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterotrombotisk händelse.

I relation till enbart ASA, reducerade tikagrelor 60 mg två gånger dagligen signifikant det primära sammansatta effektmåttet för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Var och en av komponenterna bidrog till reduktionen av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär 17 % RRR, hjärtinfarkt 16 % RRR och stroke 25 % RRR).

RRR för det sammansatta effektmåttet från 1 till 360 dagar (17 % RRR) och från 361 dagar och därefter (16 % RRR) var likartad. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för Brilique bortom 3 års förlängd behandling.

Det fanns ingen evidens av fördelar (ingen reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke, men en ökning av större blödningar) när tikagrelor 60 mg två gånger dagligen infördes på kliniskt stabila patienter > 2 år efter hjärtinfarkt eller mer än ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare (se även avsnitt 4.2).

Klinisk säkerhet

Andelen utsättningar av tikagrelor 60 mg på grund av blödningar och dyspné var högre hos patienter >75 år (42 %) än hos yngre patienter (intervall: 23-31 %) med en skillnad på mer än 10 % jämfört med placebo (42 % jämfört med 29 %) hos patienter >75 år.

Pediatrik population

- Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Brilique för alla grupper av den pediatrika populationen för akut koronart syndrom (AKS) och tidigare hjärtinfarkt (för information om pediatrik användning, se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tikagrelor uppvisar linjär farmakokinetik och exponeringen för tikagrelor och den aktiva metaboliten (AR-C124910XX) är ungefär dosproportionell upp till 1 260 mg.

Absorption

Tikagrelor absorberas snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 1,5 timmar. Bildningen av den huvudsakliga cirkulerande metaboliten AR-C124910XX (också aktiv) från tikagrelor sker snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 2,5 timmar. Efter en oral engångsdos av tikagrelor 90 mg på fastande mage till friska försökspersoner är C_{max} 529 ng/ml och AUC 3 451 ng*h/ml. Kvoterna metabolit/moderssubstans är 0,28 för C_{max} och 0,42 för AUC. Farmakokinetiken för tikagrelor och AR-C124910XX hos patienter med tidigare hjärtinfarkt var generellt sett likartad med den i populationen med akut koronart syndrom. Baserat på en farmakokinetisk analys av populationen i PEGASUS-studien var medianvärdet för C_{max} 391 ng/ml och AUC var 3 801 ng*h/ml vid steady state för tikagrelor 60 mg. För tikagrelor 90 mg var C_{max} 627 ng/ml och AUC var 6 255 ng*h/ml vid steady state.

Medelvärdet för den absoluta biotillgängligheten för tikagrelor uppskattades vara 36 %. Intag av en fettrik måltid ledde till en 21-procentig ökning av AUC för tikagrelor och en 22-procentig minskning av C_{max} för den aktiva metaboliten men hade ej någon effekt på C_{max} för tikagrelor eller AUC för den aktiva metaboliten. Dessa små förändringar anses ha minimal klinisk betydelse; därför kan tikagrelor tas med eller utan föda. Såväl tikagrelor som den aktiva metaboliten är P-gp-substrat.

Tikagrelor som krossade tabletter blandade i vatten och givet peroralt eller administrerat genom en nasogastrisk sond i magsäcken har en biotillgänglighet som är jämförbar med hela tabletter med avseende på AUC och C_{max} för tikagrelor och den aktiva metaboliten. Den initiala exponeringen (0,5 och 1 timme efter dosering) från krossade tikagrelortabletter blandade i vatten var högre jämfört med hela tabletter, men därefter (2 till 48 timmar) en generellt identisk koncentrationsprofil.

Distribution

Distributionsvolymen för tikagrelor vid steady state är 87,5 l. Tikagrelor och den aktiva metaboliten binds i stor utsträckning till humant plasmaprotein (> 99,0 %).

Metabolism

CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som ansvarar för metaboliseringen av tikagrelor och bildningen av den aktiva metaboliten, och deras interaktioner med andra CYP3A-substrat sträcker sig från aktivering till hämning.

Den huvudsakliga metaboliten av tikagrelor är AR-C124910XX, som också är aktiv vilket visas genom dess *in vitro*-bindning till ADP-receptorn P2Y₁₂ på trombocyter. Den systemiska exponeringen för den aktiva metaboliten är cirka 30–40 % av den för tikagrelor.

Eliminering

Den primära eliminationsvägen för tikagrelor är via metabolisering i levern. När radioaktivt märkt tikagrelor administreras är det genomsnittliga utbytet av radioaktiviteten cirka 84 % (57,8 % i faeces, 26,5 % i urinen). Utbytena av tikagrelor och den aktiva metaboliten i urinen låg båda under 1 % av dosen. Den primära eliminationsvägen för den aktiva metaboliten är med största sannolikhet

utsöndring i gallan. Medel- $t_{1/2}$ var cirka 7 timmar för tikagrelor och 8,5 timmar för den aktiva metaboliten.

Speciella populationer

Äldre

Högre exponeringar för tikagrelor (cirka 25 % för både C_{\max} och AUC) och den aktiva metaboliten observerades hos äldre patienter med akut kranskärlssjukdom (≥ 75 år) jämfört med yngre patienter i den populationsfarmakokinetiska analysen. Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt signifikanta (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Tikagrelor har ej utvärderats i en pediatrik population (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Kön

Högre exponeringar för tikagrelor och den aktiva metaboliten observerades hos kvinnor jämfört med män. Skillnaderna betraktas ej som kliniskt signifikanta.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för tikagrelor var cirka 20 % lägre och exponeringen för den aktiva metaboliten var cirka 17 % högre hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

C_{\max} och AUC för tikagrelor var 12 % respektive 23 % högre för patienter med lätt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade friska försökspersoner, men IPA-effekten av tikagrelor var emellertid likartad mellan de två grupperna. Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Tikagrelor har inte studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och det finns ingen farmakokinetisk information för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter som hade måttlig eller svår förhöjning av en eller flera leverfunktionstester vid inklusion, var plasmakoncentrationerna av tikagrelor i genomsnitt likartade eller något högre jämfört med de utan förhöjda värden vid inklusion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet

Patienter med asiatiskt ursprung har 39 % högre genomsnittlig biotillgänglighet än kaukasiska patienter. Patienter som betraktade sig själva som svarta hade 18 % lägre biotillgänglighet av tikagrelor jämfört med kaukasiska patienter, i klinisk-farmakologiska studier var exponeringen (C_{\max} och AUC) för tikagrelor hos japanska försökspersoner cirka 40 % högre (20 % efter justering för kroppsvikt) än hos kaukasier. Exponeringen hos patienter som betraktade sig själva som latinamerikaner var likartad med den för kaukasier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data för tikagrelor och dess huvudmetabolit visade inte någon oacceptabel risk för biverkningar hos människor, vilket baseras på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid singeldos och upprepade doser och potentiell genotoxicitet.

Gastrointestinal irritation observerades hos flera djurarter vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 4.8).

Hos råttthonor uppvisade tikagrelor i hög dos en ökad incidens av uterustumörer (adenocarcinom) och en ökad incidens av leveradenom. Mekanismen för uterustumörerna är sannolikt en hormonell obalans som kan leda till tumörer hos råttor. Mekanismen bakom leveradenomen beror sannolikt på en gnagspecifik enzyminduktion i levern. Det bedöms därför som osannolikt att karcinogenicitetsfynden är relevanta för människor.

Hos råttor sågs mindre utvecklingsanomalier vid doser som var toxiska för modern (säkerhetsmarginal 5,1). Hos kaniner sågs en lätt fördröjning av levermognad och skelettutveckling hos foster från kaninmödrar som fått hög dos utan att någon toxicitet visats hos modern (säkerhetsmarginal 4,5).

Studier på råttor och kaniner har visat reproduktionseffekter, med en lätt reducerad viktuppgång hos modern och en sänkt livsduglighet och födelsevikt hos de nyfödda, med en fördröjd tillväxt. Tikagrelor gav oregelbundna cykler (i flertalet fall förlängda cykler) hos honråttor, men påverkade inte den totala fertiliteten hos han- och honråttor. Farmakokinetiska studier utförda med radioaktivt märkt tikagrelor har visat att moderföreningen och dess metaboliter utsöndras i mjölk från råttor (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Kalciumvätefosfatdihydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstärkelseglykolat typ A
Hydroxipropylcellulosa (E463)

Tablettdragering

Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Makrogol 400
Hypromellos (E464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Transparent blister (med sol-/månsymboler) av PVC-PVDC/Al med 10 tabletter; kartonger med 60 tabletter (6 blister) och 180 tabletter (18 blister).
- Transparent kalenderblister (med sol-/månsymboler) av PVC-PVDC/Al med 14 tabletter; kartonger med 14 tabletter (1 blister), 56 tabletter (4 blister) och 168 tabletter (12 blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/655/007-011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 december 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 90 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg tikagrelor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Runda, bikonvexa, gula tabletter märkta med "90" ovanför "T" på den ena sidan och omärkta på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brilique, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med

- akut koronart syndrom (AKS) eller
- en tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterotrombotisk händelse (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter som tar Brilique ska även ta en daglig låg underhållsdos av ASA 75-150 mg, såvida detta ej är specifikt kontraindicerat.

Akut koronart syndrom

Behandling med Brilique ska påbörjas med en laddningsdos på 180 mg (två tabletter à 90 mg) och därefter fortsätts med 90 mg två gånger dagligen. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas behandling med Brilique 90 mg två gånger dagligen i 12 månader om inte utsättning är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.1).

Tidigare hjärtinfarkt

Brilique 60 mg två gånger dagligen är den rekommenderade dosen vid behov av förlängd behandling för patienter som haft hjärtinfarkt för minst ett år sedan och löper hög risk för ny aterotrombotisk händelse (se avsnitt 5.1). Behandling kan startas utan avbrott som fortsättningsbehandling efter den inledande ettåriga behandlingen med Brilique 90 mg eller behandling med en annan adenosindifosfat (ADP)-receptorhämmare för patienter som haft akut koronart syndrom och löper hög risk för att utveckla en ny aterotrombotisk händelse. Behandling kan även inledas upp till 2 år efter en hjärtinfarkt eller inom ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för tikagrelor bortom 3 års förlängd behandling.

Om byte behövs, bör den första dosen av Brilique administreras 24 timmar efter den sista dosen av det andra trombocythämmande läkemedlet.

Missad dos

Avbrott i behandlingen bör också undvikas. Om en patient missar en dos Brilique ska patienten endast ta en tablett (nästa dos) vid nästa ordinarie tillfälle.

Speciella populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns ingen information angående behandling av patienter som står på njurdialys och därför rekommenderas inte tikagrelor till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Tikagrelor har ej studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och användning till dessa patienter är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Det finns endast begränsad information tillgänglig för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas inte, men tikagrelor bör användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av tikagrelor för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Brilique kan administreras med eller utan mat.

För patienter som inte kan svälja tablett/tabletterna hela kan tabletterna krossas till ett fint pulver som blandas i ett halvt glas vatten och dricks omedelbart. Glaset ska sköljas med ytterligare ett halvt glas vatten och innehållet drickas. Blandningen kan även administreras via en nasogastrisk sond (CH8 eller större). Det är viktigt att spola igenom den nasogastriska sonden med vatten efter att blandningen har administrerats.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.8).
- Aktiv patologisk blödning.
- Tidigare genomgången intrakraniell blödning (se avsnitt 4.8).
- Svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).
- Samtidig administrering av tikagrelor och starka CYP3A4-hämmare (till exempel ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir), eftersom samtidig administrering kan leda till en avsevärd ökning av exponeringen för tikagrelor (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Användningen av tikagrelor till patienter med känd förhöjd blödningsrisk måste vägas mot nyttan i termer av prevention av aterosklerotiska händelser (se avsnitt 4.8 och 5.1). Om tikagrelor är kliniskt indicerat ska det användas med försiktighet till följande patientgrupper:

- Patienter med benägenhet för blödning (till exempel på grund av nyligen genomgången trauma, nyligen genomgången kirurgisk ingrepp, koagulationsrubbningar, aktiv eller nyligen aktiv gastrointestinal blödning). Användning av tikagrelor är kontraindicerad till patienter med aktiv patologisk blödning, till dem med en tidigare genomgången intrakraniell blödning och till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

- Patienter med samtidig administrering av läkemedel som kan ge en förhöjd blödningsrisk (till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), orala antikoagulantia och/eller fibrinolytika) inom 24 timmar från administreringen av tikagrelor.

Trombocyttransfusion upphävde inte den trombocythämmande effekten av tikagrelor hos friska försökspersoner och det är osannolikt att det är av klinisk nytta för patienter med blödning. Eftersom samtidig administrering av tikagrelor och desmopressin ej reducerade blödningstiden, är det ej sannolikt att desmopressin är effektivt för hantering av kliniska blödningshändelser (se avsnitt 4.5).

Antifibrinolytiska läkemedel (aminokapronsyra eller tranexamsyra) och/eller rekombinant faktor VIIa-behandling kan eventuellt öka hemostasen. Tikagrelor kan sättas in på nytt när blödningsorsaken har identifierats och bringats under kontroll.

Kirurgiska ingrepp

Patienterna ska rådats att informera läkare och tandläkare om att de står på tikagrelor innan något ingrepp bokas in och innan något nytt läkemedel tas i användning.

Patienter i PLATO-studien som genomgick kranskärlskirurgi och som behandlades med tikagrelor hade fler blödningar än patienter som behandlades med klopidogrel när läkemedlet sattes ut inom 1 dag före ingreppet men hade en likartad frekvens av större blödningar jämfört med klopidogrel när behandlingen sattes ut 2 eller flera dagar före ingreppet (se avsnitt 4.8). Om en patient ska genomgå elektiv kirurgi och den trombocythämmande effekten ej är önskvärd, ska tikagrelor sättas ut 7 dagar före ingreppet (se avsnitt 5.1).

Patienter med tidigare ischemisk stroke

Patienter med akut koronart syndrom och tidigare ischemisk stroke kan behandlas med tikagrelor i upp till 12 månader (PLATO-studien).

Patienter med tidigare hjärtinfarkt och tidigare ischemisk stroke inkluderades inte i PEGASUS-studien. Då dessa data saknas kan behandling längre än ett år inte rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Användning av tikagrelor är kontraindicerad för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3). Det finns begränsad erfarenhet av tikagrelor hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med risk för bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiske ventrikulära pauser i en tidigare klinisk studie uteslöts patienter med förhöjd risk för bradykardi (till exempel patienter utan pacemaker som har sjuk sinusknuta, AV-block II eller III eller bradykardi-relaterad synkope) från de huvudstudier som utvärderade säkerhet och effekt för tikagrelor. Med tanke på den begränsade kliniska erfarenheten ska tikagrelor därför användas med försiktighet till dessa patienter, (se avsnitt 5.1).

Dessutom bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända för att inducera bradykardi. Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock inte i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända för att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin) (se avsnitt 4.5).

Under Holter-substudien i PLATO fick fler patienter ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder med tikagrelor än med klopidogrel under den akuta fasen av deras AKS. Ökningen av Holter-detekterade ventrikulära pauser med tikagrelor var högre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än i den totala studiepopulationen under den akuta fasen av AKS, men inte efter en månad med tikagrelor eller jämfört med klopidogrel. Det fanns inga negativa kliniska konsekvenser förenade med denna obalans (inklusive synkope och pacemakerinsättning) i denna patientpopulation (se avsnitt 5.1).

Dyspné

Dyspné rapporterades för patienter som behandlades med tikagrelor. Dyspnén är vanligen av lätt till måttlig intensitet och ger ofta med sig utan att det krävs någon utsättning av behandlingen. Patienter med astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan ha en förhöjd absolut risk för dyspné vid behandling med tikagrelor. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen. Mekanismen har inte klargjorts. Om en patient rapporterar ny, långvarig eller förvärrad dyspné ska detta utredas fullständigt och om behandlingen med tikagrelor inte tolereras ska den avbrytas. För mer information, se avsnitt 4.8.

Förhöjda kreatininvärden

Kreatininvärden kan stiga under behandling med tikagrelor. Mekanismen har inte klargjorts. Njurfunktionen ska kontrolleras i enlighet med klinisk praxis. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas att njurfunktionen även kontrolleras en månad efter insättningen av behandlingen med tikagrelor, varvid speciell uppmärksamhet ska ges till patienter ≥ 75 år, patienter med måttligt/svårt nedsatt njurfunktion och de som får samtidig behandling med en angiotensinreceptorblockerare (ARB).

Förhöjda urinsyravärden

Hyperurikemi kan förekomma under behandling med tikagrelor (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iaktas när det gäller patienter med hyperurikemi eller giktartrit i anamnesen. Som en försiktighetsåtgärd avrådes användning av tikagrelor till patienter med urinsyranefropati.

Övrigt

Baserat på ett samband som observerades i PLATO-studien mellan underhållsdosen av ASA och den relativa effekten av tikagrelor jämfört med klopido­grel, rekommenderas ej samtidig administrering av tikagrelor och en hög underhållsdos av ASA (> 300 mg) (se avsnitt 5.1).

För tidig utsättning

För tidig utsättning av trombocythämmande behandling, inklusive Brilique, skulle kunna leda till en förhöjd risk för kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt till följd av patientens bakomliggande sjukdom. För tidigt avslutad behandling bör därför undvikas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tikagrelor är primärt ett CYP3A4-substrat och en svag CYP3A4-hämmare. Tikagrelor är även ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat och en svag P-gp-hämmare och kan öka exponeringen för P-gp-substrat.

Effekter av andra läkemedel på tikagrelor

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 CYP3A4-hämmare

- Starka CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av ketokonazol och tikagrelor ökade C_{\max} och AUC för tikagrelor med faktor 2,4 respektive 7,3. C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten reducerades med 89 % respektive 56 %. Andra starka CYP3A4-hämmare (klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) förväntas ha liknande effekter, och samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare med tikagrelor är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- Måttliga CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av diltiazem och tikagrelor ökade C_{\max} för tikagrelor med 69 % och AUC med faktor 2,7 och sänkte C_{\max} för den aktiva metaboliten med 38 % medan AUC var oförändrad. Tikagrelor hade ingen effekt på plasmanivåerna av diltiazem. Övriga måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel amprenavir, aprepitant, erytromycin och flukonazol) förväntas ha en liknande effekt och kan således administreras tillsammans med tikagrelor.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rifampicin och tikagrelor sänkte C_{\max} och AUC för tikagrelor med 73 % respektive 86 %. C_{\max} för den aktiva metaboliten var oförändrad medan AUC sänktes med 46 %. Övriga CYP3A-inducerare (till exempel fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) förväntas minska exponeringen för tikagrelor. Samtidig administrering av tikagrelor och potenta CYP3A-inducerare kan minska exponering och effekt av tikagrelor, därför avråds samtidig användning av tikagrelor.

Cyklosporin (P-gp- och CYP3-hämmare)

Samtidig administrering av cyklosporin (600 mg) och tikagrelor ökade C_{\max} och AUC för tikagrelor med 2,3 gånger respektive 2,8 gånger. AUC för den aktiva metaboliten ökade med 32 % och C_{\max} minskade med 15 % i närvaro av cyklosporin.

Det finns inga tillgängliga data om samtidig användning av tikagrelor och andra aktiva substanser som också är potenta P-gp-hämmare och måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel verapamil, kinidin) som även kan öka exponeringen för tikagrelor. Om kombinationen inte kan undvikas, ska samtidig användning ske med försiktighet.

Övriga läkemedel

Klinisk-farmakologiska interaktionsstudier har visat att samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin och ASA eller desmopressin inte hade någon effekt på farmakokinetiken för tikagrelor eller den aktiva metaboliten eller på den ADP-inducerade trombocyttaggregationen jämfört med enbart tikagrelor. Om de är kliniskt indicerade ska läkemedel som påverkar hemostasen användas med försiktighet i kombination med tikagrelor.

En fördubbling av exponeringen för tikagrelor observerades efter daglig konsumtion av stora mängder grapefruktjuice (3 x 200 ml). En ökad exponering av denna storleksordning förväntas inte vara kliniskt relevant för de flesta patienter.

Effekter av tikagrelor på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

- *Simvastatin* – Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin ökade C_{\max} för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och ökade C_{\max} för simvastatinsyra med 64 % och AUC med 52 %, med ökning för vissa individer med en faktor 2 till 3. Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatindoser överstigande 40 mg dagligen skulle kunna ge simvastatinbiverkningar och måste vägas mot den potentiella nyttan. Simvastatin hade ingen effekt på plasmanivåerna av tikagrelor. Tikagrelor kan eventuellt ha liknande effekt på lovastatin. Användning av tikagrelor i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej.
- *Atorvastatin* – Samtidig administrering av atorvastatin och tikagrelor ökade C_{\max} för atorvastatinsyra med 23 % och AUC med 36 %. Liknande höjningar av AUC och C_{\max} observerades för alla atorvastatinsyrametaboliter. Höjningarna betraktas ej som kliniskt signifikanta.
- En liknande effekt på andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 kan inte uteslutas. Patienter i PLATO-studien som behandlades med tikagrelor tog en rad olika statiner, utan några bekymmer för någon koppling till statinsäkerheten bland de 93 % av PLATO-kohorten som tog dessa läkemedel.

Tikagrelor är en svag CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av tikagrelor och CYP3A4-substrat med smala terapeutiska index (det vill säga cisaprid eller ergotalkaloider) rekommenderas ej, eftersom tikagrelor kan öka exponeringen av dessa läkemedel.

P-gp-substrat (inklusive digoxin, cyklosporin)

Samtidig administrering av tikagrelor ökade C_{\max} för digoxin med 75 % och AUC med 28 %. Medeldalnivåerna av digoxin ökade cirka 30 % vid samtidig administrering med tikagrelor, med vissa enskilda maximala ökning upp till faktor 2. I närvaro av digoxin påverkades inte C_{\max} och AUC för tikagrelor och dess aktiva metabolit. Därför rekommenderas lämplig klinisk övervakning och/eller

laboratorieövervakning när man ger P-gp-beroende läkemedel med smalt terapeutiskt index, såsom digoxin, samtidigt med tikagrelor.

Tikagrelor hade ingen effekt på blodnivåerna av cyklosporin. Effekten av tikagrelor på andra P-gp-substrat har inte studerats.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C9

Samtidig administrering av tikagrelor och tolbutamid ledde ej till några förändringar i plasmanivåerna av något av läkemedlen, vilket tyder på att tikagrelor inte är en CYP2C9-hämmare och att det inte är troligt att det skulle påverka den CYP2C9-medierade metaboliseringen av läkemedel som warfarin och tolbutamid.

Orala antikonceptionsmedel

Samtidig administrering av tikagrelor och levonorgestrel och etinylöstradiol ökade exponeringen för etinylöstradiol med cirka 20 % men påverkade ej farmakokinetiken för levonorgestrel. Ingen kliniskt relevant påverkan på effekten av orala antikonceptionsmedel förväntas när levonorgestrel och etinylöstradiol administreras samtidigt med tikagrelor.

Läkemedel kända för att inducera bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser och bradykardi bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända att inducera bradykardi (se avsnitt 4.4). Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin).

Andra samtidigt administrerade läkemedel

I kliniska studier administrerades tikagrelor ofta tillsammans med ASA, protonpumpshämmare, statiner, betablockerare, angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare och angiotensinreceptorblockerare allt efter behov mot olika samtidiga sjukdomstillstånd under lång tid, och även heparin, lågmolekylärt heparin och intravenösa GpIIb/IIIa-hämmare under korta behandlingstider (se avsnitt 5.1). Ingen evidens för kliniskt signifikanta negativa interaktioner observerades med dessa läkemedel.

Samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin eller desmopressin hade ingen effekt på aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), aktiverad koagulationstid (ACT) eller faktor Xa-analyser. På grund av potentiella farmakodynamiska interaktioner ska emellertid försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel kända för att påverka hemostasen.

Till följd av rapporter om kutana blödningsrubbningsar med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (till exempel paroxetin, sertralin och citalopram) rekommenderas försiktighet vid administrering av SSRI tillsammans med tikagrelor eftersom detta kan öka blödningsrisken.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med tikagrelor.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tikagrelor i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tikagrelor rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tikagrelor och dess aktiva metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett

beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tikagrelor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Tikagrelor saknade effekt på fertiliteten hos han- och hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tikagrelor har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med tikagrelor har yrsel och förvirring rapporterats. Därför bör patienter som upplever dessa symtom vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för tikagrelor har utvärderats i två stora utfallsstudier i fas 3 (PLATO och PEGASUS) som inkluderade fler än 39 000 patienter (se avsnitt 5.1).

I PLATO avbröt en större andel av patienterna behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar än de behandlade med klopido­grel (7,4 % mot 5,4 %). I PEGASUS avbröt en större andel av patienter behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar jämfört med patienter behandlade med enbart ASA (16,1 % för tikagrelor 60 mg tillsammans med ASA jämfört med 8,5 % för enbart ASA-behandlade patienter). De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlades med tikagrelor var blödning och dyspné (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Följande biverkningar har identifierats i studier eller har rapporterats vid erfarenhet efter godkännande för försäljning med tikagrelor (Tabell 1).

Biverkningarna listas enligt MedDRAs organsystemklass (SOC). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 – Biverkningar efter frekvens och organsystemklass (SOC)

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>			Tumörblödningar ^a
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Blödning vid blodrubbningar ^b		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet inklusive angioödem ^c
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperurikemi ^d	Gikt/giktarttrit	
<i>Psykiska störningar</i>			Förvirring

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel, synkope, huvudvärk	Intrakraniell blödning
<i>Ögon</i>			Ögonblödning ^e
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo	Öronblödning
<i>Blodkärll</i>		Hypotoni	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dyspné	Blödning i respiratoriska systemet ^f	
<i>Magtarmkanalen</i>		Gastrointestinal blödning ^g , diarré, illamående, dyspepsi, förstoppning	Retroperitoneal blödning
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Subkutan eller dermal blödning ^h , utslag, klåda	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelblödningar ⁱ
<i>Njuror och urinvägar</i>		Urinvägsblödning ^j	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Blödningar i reproduktionssystem ^k
<i>Undersökningar</i>		Förhöjt blodkreatinin ^d	
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Blödning efter ingrepp, traumatiska blödningar ^l	

^a T.ex. blödning från blåscancer, gastrisk cancer, koloncancer

^b T.ex. ökad tendens att få blåmärken, spontana hematom, blödningsdiates

^c Identifierat i rapporter efter godkännande för försäljning

^d Frekvenser härledda från laboratorieobservationer (Stegring av urinsyra till > övre normalgränsen från ett initialt värde under eller inom referensintervall. Kreatininhöjningar på >50 % från initialt värde.) och inte ursprunglig biverkningsrapportfrekvens.

^e T.ex. konjunktival, retinal, intraokulär blödning

^f T.ex. epistaxis, hemoptys

^g T.ex. gingival blödning, rektal blödning, magsårsblödning

^h T.ex. ekkymos, hudblödning, petekier

ⁱ T.ex. hemartros, muskelblödning

^j T.ex. hematuri, cystitblödning

^k T.ex. vaginal blödning, hematospermi, postmenopausal blödning

^l T.ex. kontusion, traumatiskt hematom, traumatisk blödning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

Blödningsfynd i PLATO

Det totala utfallet av blödningsfrekvenser i PLATO-studien visas i Tabell 2.

Tabell 2 Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 12 månader (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg två gånger dagligen N=9 235	Klopidogrel N=9 186	<i>p-värde*</i>
PLATO totalt större	11,6	11,2	0,4336
PLATO större fatala/livshotande	5,8	5,8	0,6988
Icke-CABG-relaterad PLATO större	4,5	3,8	0,0264
Icke-procedurrelaterad PLATO större	3,1	2,3	0,0058
PLATO totalt större + mindre	16,1	14,6	0,0084
Icke-procedurrelaterad PLATO större + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definierad större	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definierad större + mindre	11,4	10,9	0,3272

Definitioner av blödningskategorier:

Större fatal/livshotande blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller transfusion av ≥ 4 erytrocytenheter; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjärttamponad; eller med hypovolemisk chock eller svår hypotoni som kräver blodtryckshöjande medel eller kirurgi.

Större annan: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l eller transfusion av 2-3 erytrocytenheter; eller signifikant funktionsnedsättning.

Mindre blödning: Medicinsk intervention krävs för att stoppa eller behandla blödning.

TIMI större-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller intrakraniell blödning.

TIMI mindre-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l.

*p-värde beräknat från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgrupp som enda förklarande variabel

Tikagrelor och klopidogrel skilde sig inte i fråga om frekvenser för PLATO större fatal/livshotande blödning, PLATO total större-blödning, TIMI större-blödning eller TIMI mindre-blödning (tabell 2). Det förekom dock fler PLATO kombinerade större + mindre-blödningar med tikagrelor jämfört med klopidogrel. Få patienter i PLATO hade fatala blödningar: 20 (0,2 %) för tikagrelor och 23 (0,3 %) för klopidogrel (se avsnitt 4.4).

Varken ålder, kön, vikt, ras, geografisk region, samtidiga sjukdomstillstånd, samtidig behandling eller sjukdomshistoria, inklusive en tidigare stroke eller transient ischemisk attack, gav någon prediktion av vare sig total blödning eller PLATO-definierad icke-procedurrelaterad större blödning. Således identifierades ej någon speciell riskgrupp för någon undergrupp av blödningar.

CABG-relaterad blödning:

I PLATO fick 42 % av de 1 584 patienter (12 % av kohorten) som genomgick kranskärlskirurgi en PLATO större fatal/livshotande blödning utan någon skillnad mellan behandlingsgrupperna. Fatal CABG-blödning förekom hos 6 patienter i varje behandlingsgrupp (se avsnitt 4.4).

Icke-CABG-relaterad blödning och icke-procedurrelaterad blödning:

Brilique och klopidogrel skilde sig inte i fråga om PLATO-definierad icke-CABG större fatal/livshotande blödning, men PLATO-definierad total större-blödning, TIMI större och TIMI större + mindre-blödning var vanligare med tikagrelor. När alla procedurrelaterade blödningar togs bort förekom det på likartat sätt fler blödningar med tikagrelor än med klopidogrel (tabell 2). Utsättning av behandlingen på grund av icke-procedurrelaterad blödning var vanligare för tikagrelor (2,9 %) än för klopidogrel (1,2 %; $p < 0,001$).

Intrakraniell blödning:

Det förekom fler icke-procedurrelaterade intrakraniella blödningar med tikagrelor (n=27 blödningar hos 26 patienter, 0,3 %) än med klopidogrel (n=14 blödningar, 0,2 %), av vilka 11 blödningar med tikagrelor och 1 med klopidogrel var fatala. Det förelåg ingen skillnad i det totala antalet fatala blödningar.

Tabell 3 – Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 36 månader (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen + ASA N=6 958		Enbart ASA N=6 996	
Säkerhetseffektått	KM%	Risikkvot (95 % KI)	KM%	p-värde
TIMI-definerade blödningskategorier				
TIMI större	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intrakraniell blödning	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Övriga TIMI större	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI större eller mindre	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI större eller mindre eller som kräver läkarvård	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definerade blödningskategorier				
PLATO större	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/livshotande	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Övriga PLATO större	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO större eller mindre	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Blödningskategoridefinitioner:

TIMI större: Fatal blödning, ELLER intrakraniell blödning, ELLER kliniskt uppenbara tecken på blödning associerat med ett hemoglobinfall (Hgb) på ≥ 50 g/l, eller när Hgb inte är tillgängligt, ett hematokritfall (Hct) på 15 %.

Fatal: En blödningshändelse som leder direkt till döden inom 7 dagar.

Övriga TIMI större: Icke-fatal icke-intrakraniell TIMI större blödning.

TIMI mindre: Kliniskt påtaglig med 30–50 g/l sänkning av hemoglobin.

TIMI som kräver läkarvård: Kräver intervention, ELLER leder till sjukhusvård, ELLER måste bedömas.

PLATO större fatal/livshotande: Fatal blödning, ELLER en intrakraniell blödning, ELLER intraperikardiell med hjärttamponad, ELLER med hypovolemisk chock eller allvarlig hypotoni som kräver blodtryckshöjande/inotropa läkemedel eller operation ELLER kliniskt påtaglig med >50 g/l sänkning av hemoglobin eller transfusion av ≥ 4 enheter av röda blodkroppar.

PLATO större övriga: Signifikant funktionsnedsättande, ELLER kliniskt påtaglig med 30–50 g/l sänkning av hemoglobin, ELLER transfusion av 2–3 enheter erythrocyter.

PLATO mindre: Kräver medicinsk intervention för att stoppa eller behandla blödning.

I PEGASUS var TIMI större blödning för tikagrelor 60 mg två gånger dagligen vanligare än för enbart ASA. Ingen ökad blödningsrisk sågs för fatal blödning och endast en mindre ökning observerades för intrakraniella blödningshändelser, jämfört med enbart ASA-behandling. Det var få fatala blödningshändelser i studien, 11 (0,3 %) för tikagrelor 60 mg och 12 (0,3 %) för enbart ASA-behandling. Den observerade ökade risken för TIMI större blödning med tikagrelor 60 mg berodde främst på en högre frekvens av övriga TIMI större blödningshändelser som berodde på händelser i magtarmkanalen (organsystemklass).

Ökade blödningsmönster liknande TIMI större sågs även för blödningskategorierna TIMI större eller mindre, för PLATO större och för PLATO större eller mindre (se tabell 3). Utsättning av behandlingen på grund av blödning var vanligare med tikagrelor 60 mg jämfört med enbart ASA-behandling (6,2 % respektive 1,5 %). De flesta av dessa blödningshändelser var av lägre allvarlighetsgrad (klassificerade som TIMI som kräver läkarvård), t.ex. epistaxis, blåmärken och hematom.

Blödningsprofilen för tikagrelor 60 mg var enhetlig för flera predefinierade undergrupper (t.ex. ålder, kön, vikt, etnicitet, geografisk region, samsjuklighet, samtidig behandling och sjukdomshistoria) för blödningshändelserna TIMI större, TIMI större eller mindre och PLATO större.

Intrakraniell blödning:

Spontana intrakraniella blödningar rapporterades med likartade frekvenser för tikagrelor 60 mg och enbart ASA-behandling (n=13, 0,2 % i båda behandlingsgrupperna). Traumatiska och procedurrelaterade intrakraniella blödningar visade en mindre ökning vid behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) jämfört med enbart ASA-behandling (n=10, 0,1 %). Det förekom 6 fatala intrakraniella blödningar med tikagrelor 60 mg och 5 fatala intrakraniella blödningar med enbart ASA-behandling. Incidensen för intrakraniell blödning var låg i båda behandlingsgrupperna med tanke på den signifikanta komorbiditeten och den undersökta populationens kardiovaskulära riskfaktorer.

Dyspné

Dyspné, en känsla av andnöd, rapporteras av patienter som behandlas med tikagrelor. Biverkningar av dyspnétyp (dyspné, vilodyspné, ansträngningsdyspné, paroxysmal nattlig dyspné och nattlig dyspné) rapporterades i PLATO sammanlagt av 13,8 % av patienterna som behandlades med tikagrelor och av 7,8 % av patienterna som behandlades med klopido­grel. Prövarna i PLATO-studien bedömde att dyspnén hade ett orsakssamband med behandlingen hos 2,2 % av patienterna som tog tikagrelor och 0,6 % av dem som tog klopido­grel och få dyspnésymtom var allvarliga (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopido­grel) (se avsnitt 4.4). De flesta dyspnésymtomen var av lätt till måttlig intensitet, och de flesta rapporterades som en enstaka episod tidigt efter det att behandlingen hade inletts.

Jämfört med klopido­grel kan patienter med astma/KOL som behandlas med tikagrelor ha en förhöjd risk för icke allvarlig dyspné (3,29 % tikagrelor jämfört med 0,53 % klopido­grel) och allvarlig dyspné (0,38 % tikagrelor jämfört med 0,00 % klopido­grel). I absoluta termer var denna risk högre än i den totala PLATO-populationen. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Cirka 30 % av episoderna gav med sig inom 7 dagar. PLATO inkluderade patienter med hjärtsvikt, KOL eller astma vid baseline; det var mer sannolikt att dessa patienter, samt äldre, rapporterade dyspné. För tikagrelor avbröt 0,9 % av patienterna behandlingen med studiens aktiva substans på grund av dyspné jämfört med 0,1 % av dem som tog klopido­grel. Den högre incidensen av dyspné med tikagrelor är inte förenad med nyutvecklad eller försämrad hjärt- eller lungsjukdom (se avsnitt 4.4). Tikagrelor påverkar inte lungfunktionstester.

I PEGASUS rapporterades dyspné hos 14,2 % av patienterna som tog tikagrelor 60 mg två gånger dagligen och hos 5,5 % av patienterna som tog enbart ASA. Precis som i PLATO var den rapporterade dyspnén oftast av lätt till måttlig intensitet (se avsnitt 4.4). Patienter som rapporterade dyspné tenderade att vara äldre och hade oftare dyspné, KOL eller astma vid inklusion.

Undersökningar

Urinsyrastegringar: I PLATO steg urinsyra i serum över den övre normalgränsen hos 22 % av patienterna som behandlades med tikagrelor jämfört med 13 % av patienterna som fick klopido­grel. Motsvarande siffror i PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % respektive 5,5 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo. Medelvärde­det för urinsyra i serum ökade cirka 15 % med tikagrelor jämfört med cirka 7,5 % med klopido­grel och sjönk, efter det att behandlingen hade avbrutits, till cirka 7 % med tikagrelor, men utan att någon sänkning observerades för klopido­grel. I PEGASUS sågs en reversibel ökning av medelnivåerna av urinsyra i serum på 6,3 % respektive 5,6 % för tikagrelor 90 mg respektive 60 mg, jämfört med en sänkning på 1,5 % i placebogrupperna. I PLATO var frekvensen för giktartrit 0,2 % för tikagrelor jämfört med 0,1 % för klopido­grel. Motsvarande siffror för gikt/giktartrit i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % respektive 1,1 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Tikagrelor tolereras väl i enstaka doser på upp till 900 mg. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande i en studie med enstaka ökande doser. Andra kliniskt betydelsefulla biverkningar som kan förekomma vid överdosering innefattar dyspné och ventrikulära pauser (se avsnitt 4.8).

I händelse av en överdosering kan ovanstående potentiella biverkningar förekomma och EKG-övervakning ska övervägas.

Det finns för närvarande ingen känd antidot för att upphäva effekterna av tikagrelor, och läkemedlet förväntas ej vara dialyserbart (se avsnitt 4.4). Behandling av överdosering bör följa vanlig lokal medicinsk praxis. Den förväntade effekten av alltför hög dosering av tikagrelor är en förlängd varaktighet för den blödningsrisk som är förenad med trombocythämning. Det är osannolikt att trombocytttransfusion är av klinisk nytta för patienter med blödning (se avsnitt 4.4). Om blödning uppträder ska andra lämpliga understödande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: trombocyttaggregationshämmande medel, exklusive heparin, ATC-kod: B01AC24

Verkningsmekanism

Brilique innehåller tikagrelor, som ingår i den kemiska klassen cyklopentyltriazolopyrimidiner (CPTP) och är en oral, direktverkande, selektiv och reversibel P2Y₁₂-receptorantagonist som förhindrar ADP-medierad P2Y₁₂-beroende trombocytaktivering och aggregation. Tikagrelor förhindrar inte ADP-bindning, men när det är bundet till P2Y₁₂-receptorn förhindrar tikagrelor ADP-inducerad signaltransduktion. Eftersom trombocyter deltar i initiering och/eller utveckling av trombotiska komplikationer vid aterosklerotisk sjukdom har hämning av trombocytfunktionen visats minska risken för kardiovaskulära händelser, såsom dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke.

Tikagrelor ökar också lokala endogena adenosinnivåer genom att hämma den ekvibrativa nukleosidtransportören-1 (ENT-1).

Tikagrelor har visats förstärka följande adenosininducerade effekter hos friska försökspersoner och hos patienter med akut koronart syndrom: vasodilatation (mätt genom ökning av koronarblodflödet hos friska frivilliga och patienter med akut koronart syndrom; huvudvärk), hämning av trombocytfunktion (i humant helblod *in vitro*) och dyspné. Man har dock inte tydligt kunnat klarlägga någon koppling mellan de observerade ökningarna av adenosin och de kliniska effekterna (t.ex.: morbiditet-mortalitet).

Farmakodynamisk effekt

Insättning av farmakologisk effekt

Hos patienter med stabil kranskärslssjukdom (CAD) som står på ASA uppvisar tikagrelor ett snabbt anslag för den farmakologiska effekten, vilket visas av ett medelvärde för hämningen av trombocyttaggregationen (IPA) för tikagrelor på cirka 41 % 0,5 timmar efter en laddningsdos på 180 mg, med en maximal IPA-effekt på 89 % 2–4 timmar efter administrering, och effekten bibehålls mellan 2 till 8 timmar. 90 % av patienterna hade en slutlig IPA > 70 % 2 timmar efter administrering.

Avtagande av farmakologisk effekt

Om kranskärlskirurgi (CABG) planeras är blödningsrisken för tikagrelor förhöjd jämfört med klopidogrel om läkemedlet sätts ut inom mindre än 96 timmar före ingreppet.

Information om byte av läkemedel

Byte från klopidogrel 75 mg till tikagrelor 90 mg två gånger dagligen leder till en absolut IPA-ökning på 26,4 % och byte från tikagrelor till klopidogrel leder till en absolut IPA-minskning på 24,5 %. Patienterna kan byta från klopidogrel till tikagrelor utan något avbrott i den trombocythämmande effekten (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska evidensen för effekt och säkerhet för tikagrelor härleds från två fas 3-prövningar:

- PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes]-studien, en jämförelse av tikagrelor och klopidogrel, båda givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients]-studien, en jämförelse av tikagrelor kombinerat med ASA och enbart ASA-behandling.

PLATO-studien (akut koronart syndrom)

PLATO-studien omfattade 18 624 patienter som sökte inom 24 timmar från debut av symtom på instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt, och behandlades initialt medicinskt eller med PCI eller med CABG.

Klinisk effekt

Tillsammans med daglig basal ASA-behandling visade sig tikagrelor 90 mg två gånger dagligen vara överlägset 75 mg klopidogrel dagligen för att förhindra det sammansatta effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke, varvid skillnaden utgjordes av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt. Patienterna erhöll en laddningsdos på 300 mg klopidogrel (eventuellt 600 mg om de genomgått PCI) eller 180 mg tikagrelor.

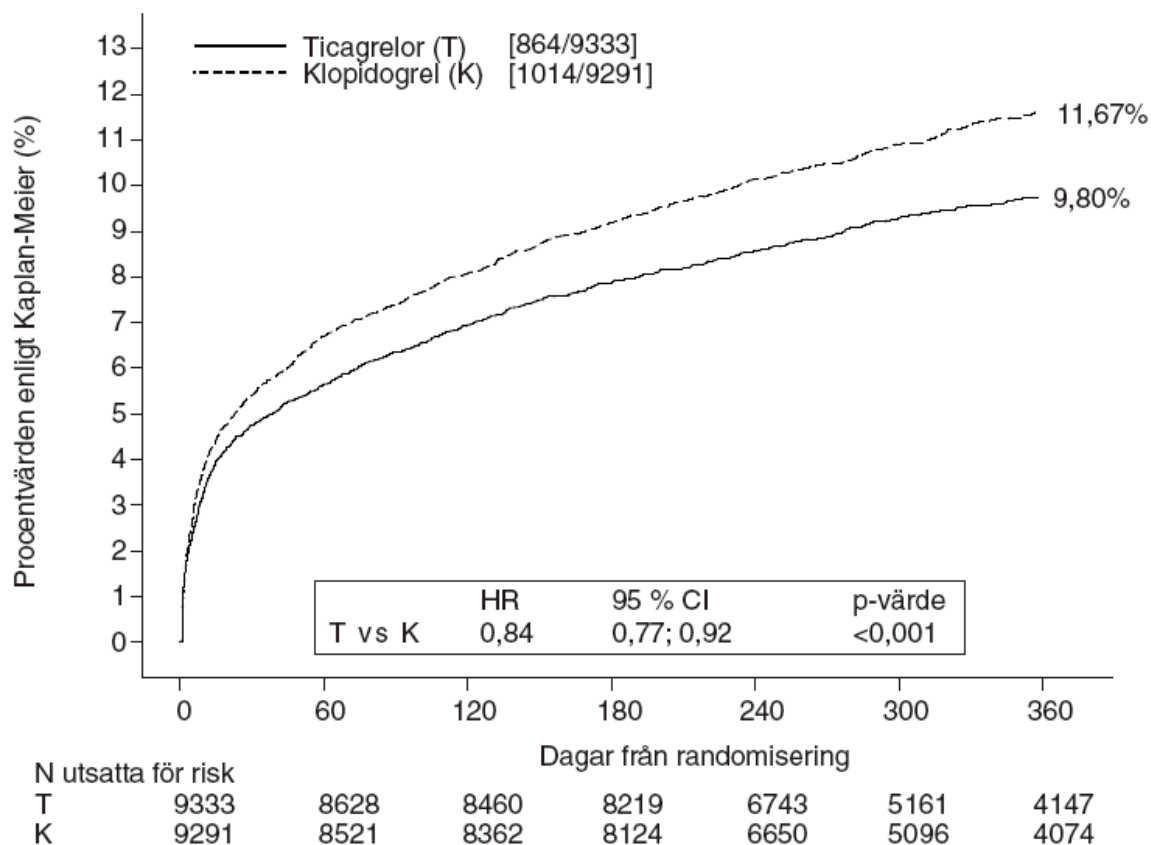
Resultatet visade sig tidigt (absolut riskreduktion [ARR] 0,6 % och relativ riskreduktion [RRR] 12 % efter 30 dagar), med en konstant behandlingseffekt under hela tolv månadersperioden som gav en ARR på 1,9 % per år med en RRR på 16 %. Detta tyder på att det är lämpligt att behandla patienterna med tikagrelor 90 mg två gånger dagligen i 12 månader (se avsnitt 4.2). Behandling av 54 patienter med akut kranskärlssjukdom med tikagrelor i stället för klopidogrel förhindrar 1 aterotrombotisk händelse; behandling av 91 förhindrar 1 kardiovaskulär död (se figur 1 och tabell 4).

Behandlingseffekten av tikagrelor jämfört med klopidogrel visar sig vara konsekvent i många undergrupper, inbegripet vikt; kön; diabetes mellitus, transient ischemisk attack eller icke-hemorragisk stroke eller revaskularisering i anamnesen, varvid samtidig behandling inbegriper hepariner, GpIIb/IIIa-hämmare och protonpumpshämmare (se avsnitt 4.5); diagnos vid slutlig indexhändelse (ST-höjningsinfarkt, icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina); och den behandlingsmetod som avsågs användas vid randomisering (invasiv eller medicinsk).

En svagt signifikant behandlingsinteraktion med geografisk region observerades, vilket gör att riskkvoten (HR) för det primära effektmåttet är till tikagrelors fördel i resten av världen men till klopidogrels fördel i Nordamerika, vilket motsvarade cirka 10 % av hela den studerade populationen (p-värde för interaktionen = 0,045). En minskad effekt har observerats med tikagrelor vid ökande ASA-doser och explorativa analyser tyder på ett möjligt samband med ASA-dosen. Vid kronisk behandling med ASA tillsammans med tikagrelor bör den dagliga ASA-dosen ligga på 75–150 mg (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Figur 1 visar en uppskattning av tiden till en första förekomst av någon av de händelser som ingick i det sammansatta effektmåttet.

Figur 1 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PLATO)



Tikagrelor reducerade förekomsten av det sammansatta primära effektmåttet jämfört med klopidogrel i både instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt- eller ST-höjningsinfarkt-populationen (Tabell 4). Brilique 90 mg två gånger dagligen kan således användas tillsammans med låg dos av ASA för patienter med akut koronart syndrom (instabil angina, icke-S-höjningsinfarkt [NSTEMI] eller ST-höjningsinfarkt [STEMI]); inklusive patienter som behandlas med läkemedel, och patienter som behandlas med perkutan koronar intervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

Tabell 4 – Analys av primära och sekundära effektmått (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg två gångar dagligen (% patienter med händelse) N=9 333	Klopidogrel 75 mg en gång dagligen (% patienter med händelse) N=9 291	ARR^a (%/år)	RRR^a (%) (95 % CI)	p-värde
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv avsikt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk avsikt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulär död	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249

Mortalitet av alla orsaker, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulär död, total hjärtinfarkt, stroke SRI, RI, TIA eller annan ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet av alla orsaker	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitiv stenttrombos	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion = (1-relativ risk) x 100 %. En negativ RRR indikerar en relativ riskökning.

^bexklusive tyst hjärtinfarkt

^cSRI = svår recidiverande ischemi; RI = recidiverande ischemi; TIA = transient ischemisk attack; ATE = arteriell trombotisk händelse. Total hjärtinfarkt inkluderar tyst hjärtinfarkt, med datum för händelsen satt till det datum då den upptäcktes.

^dnominellt signifikansvärde; alla övriga är formellt statistiskt signifikanta vid fördefinierad hierarkisk testning.

Den genetiska substudien i PLATO

CYP2C19- och ABCB1-genotypning av 10 285 patienter påvisade ett samband mellan genotypgrupper och resultaten i PLATO-studien. Överlägsenheten hos tikagrelor jämfört med klopidogrel när det gäller att minska större kardiovaskulära händelser påverkades inte signifikant av patientens CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. I likhet med PLATO-huvudstudien skilde sig inte total PLATO större-blödning mellan tikagrelor och klopidogrel, oavsett CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. Icke-CABG-relaterad PLATO större-blödning ökade med tikagrelor jämfört med klopidogrel hos patienter med en eller flera CYP2C19-alleler med förlorad funktion, men var likartad med den för klopidogrel hos patienter utan någon allel med förlorad funktion.

Kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet

Ett kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller PLATO-definierad ”totalt större” blödning) tyder på att effektvinsten för tikagrelor jämfört med klopidogrel inte uppvägs av större blödningshändelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, RR 0,92; p=0,0257) under 12 månader efter akut kranskärlsjukdom.

Klinisk säkerhet

Holter-substudie

För att studera förekomsten av ventrikulära pauser och andra arytmier under PLATO-studien genomförde prövarna Holter-monitorering i en undergrupp på nästan 3 000 patienter, av vilka cirka 2 000 registrerades både i den akuta fasen av deras akuta koronara syndrom och efter en månad. Den primära variabeln av intresse var förekomsten av ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder. Fler patienter fick ventrikulära pauser med tikagrelor (6,0 %) än med klopidogrel (3,5 %) i den akuta fasen; och 2,2 % respektive 1,6 % efter 1 månad (se avsnitt 4.4). Ökningen av ventrikulära pauser i den akuta fasen av akut koronart syndrom var mer uttalad hos tikagrelorbehandlade patienter med en anamnes av kronisk hjärtsvikt (9,2 % jämfört med 5,4 % hos patienter utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; för klopidogrelbehandlade patienter var den 4,0 % hos dem med anamnes av kronisk hjärtsvikt jämfört med 3,6 % hos dem utan anamnes av kronisk hjärtsvikt). Denna obalans förekom inte efter en månad: 2,0 % jämfört med 2,1 % för tikagrelorbehandlade patienter med respektive utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; och 3,8 % jämfört med 1,4 % med klopidogrel. Det fanns dock inga negativa kliniska konsekvenser (vilket inkluderar insättning av pacemaker) förenade med denna obalans i denna patientpopulation.

PEGASUS-studien (tidigare hjärtinfarkt)

PEGASUS TIMI-54-studien var en händelsedrivna, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell multicenterstudie med parallella grupper som innefattade 21 162 patienter, för att utvärdera prevention av aterotrombotiska händelser med tikagrelor givet i 2 doser (antingen 90 mg två

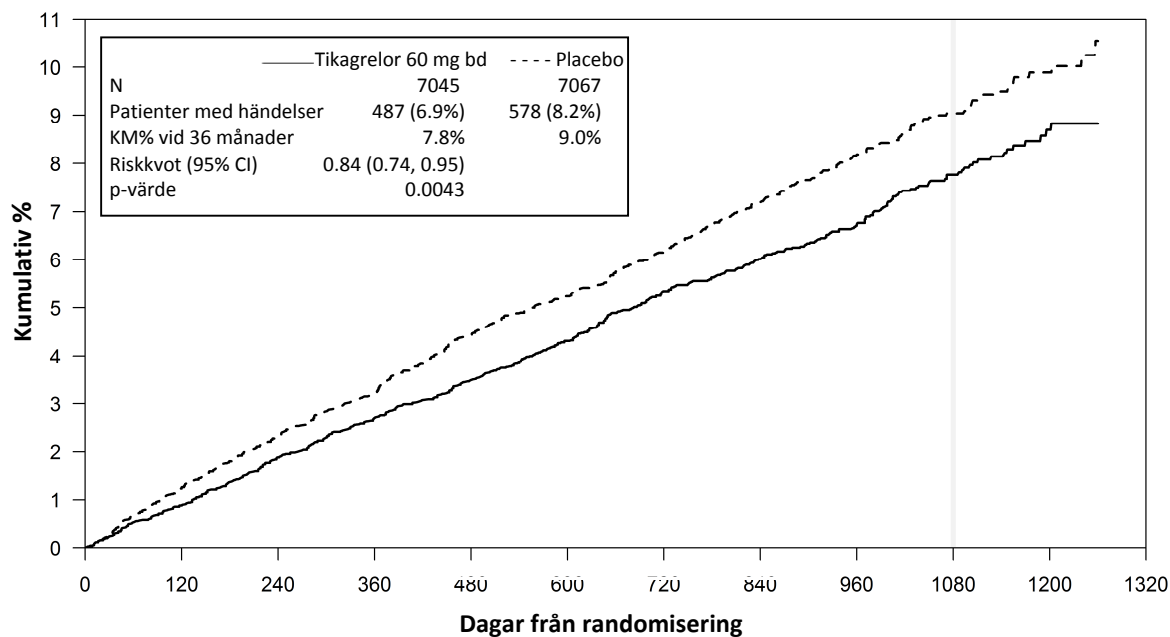
gångar dagligen eller 60 mg två gånger dagligen) kombinerat med låg dos av ASA (75–150 mg), jämfört med enbart ASA-behandling för patienter med tidigare hjärtinfarkt och ytterligare riskfaktorer för aterotrombos.

Patienter inkluderades om de var 50 år eller äldre med en tidigare hjärtinfarkt (1 till 3 år före randomisering), samt hade minst en av följande riskfaktorer för aterotrombos: ålder ≥ 65 år, diabetes mellitus som krävde medicinering, en andra tidigare hjärtinfarkt, evidens för flerkärlssjuka, eller kroniskt nedsatt njurfunktion inte var terminal.

Patienter exkluderades om man hade planerat att använda en P2Y12-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol eller behandling med antikoagulantia under studieperioden; om de hade en blödningsrubbnig eller en tidigare ischemisk stroke eller intrakraniell blödning, en tumör i det centrala nervsystemet, eller en intrakraniell vaskulär avvikelse; om de hade haft gastrointestinal blödning inom de föregående 6 månaderna eller en större operation inom de föregående 30 dagarna.

Klinisk effekt

Figur 2 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PEGASUS)



N utsatta för risk

Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Tabell 5 – Analys av primära och sekundära effektmått (PEGASUS)

Kännetecken	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Primärt effektmått						

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
Kännetecken	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Sammansatt kardiovaskulär död/hjärtinfarkt/ stroke	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
hjärtinfarkt	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Stroke	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundära effektmått						
kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalitet av alla orsaker	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Risikkvot och p-värden är beräknade separat för tikagrelor jämfört med enbart ASA från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgruppen som den enda förklarande variabeln.

KM-procent beräknad vid 36 månader.

Obs! Antalet första händelser för komponenterna kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och adderas inte till antalet händelser i det sammansatta effektmåttet

(s) Indikerar statistisk signifikans.

KI = konfidensintervall; ; HR = risikkvot; KM = Kaplan-Meier; N = antal patienter.

Både regimerna 60 mg två gånger dagligen och 90 mg två gånger dagligen av tikagrelor i kombination med ASA var överlägsna enbart ASA vid preventionen av aterotrombotiska händelser (sammansatt effektmått: kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke), med en enhetlig behandlingseffekt över hela studieperioden, vilket gav en RRR på 16 % och en ARR på 1,27 % för tikagrelor 60 mg och en RRR på 15 % och en ARR på 1,19 % för tikagrelor 90 mg.

Även om effektprofilerna för 90 mg och 60 mg var likartad, finns det evidens för att den lägre dosen har en bättre tolerabilitets- och säkerhetsprofil i relation till risken för blödning och dyspné. Därför rekommenderas endast Brilique 60 mg två gånger dagligen administrerat samtidigt med ASA för prevention av aterotrombotiska händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterotrombotisk händelse.

I relation till enbart ASA, reducerade tikagrelor 60 mg två gånger dagligen signifikant det primära sammansatta effektmåttet för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Var och en av komponenterna bidrog till reduktionen av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död 17 % RRR, hjärtinfarkt 16 % RRR och stroke 25 % RRR).

RRR för det sammansatta effektmåttet från 1 till 360 dagar (17 % RRR) och från 361 dagar och därefter (16 % RRR) var likartad. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för Brilique bortom 3 års förlängd behandling.

Det fanns ingen evidens av fördelar (ingen reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke, men en ökning av större blödningar) när tikagrelor 60 mg två gånger dagligen infördes på kliniskt stabila patienter > 2 år efter hjärtinfarkt eller mer än ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare (se även avsnitt 4.2).

Klinisk säkerhet

Andelen utsättningar av tikagrelor 60 mg på grund av blödningar och dyspné var högre hos patienter >75 år (42 %) än hos yngre patienter (intervall: 23-31 %) med en skillnad på mer än 10 % jämfört med placebo (42 % jämfört med 29 %) hos patienter >75 år.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Brilique för alla grupper av den pediatrika populationen för akut koronart syndrom (AKS) och tidigare hjärtinfarkt (för information om pediatrik användning, se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tikagrelor uppvisar linjär farmakokinetik och exponeringen för tikagrelor och den aktiva metaboliten (AR-C124910XX) är ungefär dosproportionell upp till 1260 mg.

Absorption

Tikagrelor absorberas snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 1,5 timmar. Bildningen av den huvudsakliga cirkulerande metaboliten AR-C124910XX (också aktiv) från tikagrelor sker snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 2,5 timmar. Efter en oral engångsdos av tikagrelor 90 mg på fastande mage till friska försökspersoner är C_{max} 529 ng/ml och AUC 3 451 ng*h/ml. Kvoterna metabolit/moderssubstans är 0,28 för C_{max} och 0,42 för AUC. Farmakokinetiken för tikagrelor och AR-C124910XX hos patienter med tidigare hjärtinfarkt var generellt sett likartade med den i populationen med akut koronart syndrom. Baserat på en farmakokinetisk analys av populationen i PEGASUS-studien var medianvärdet för C_{max} 391 ng/ml och AUC var 3 801 ng*h/ml vid steady state för tikagrelor 60 mg. För tikagrelor 90 mg var C_{max} 627 ng/ml och AUC var 6 255 ng*h/ml vid steady state.

Medelvärde för den absoluta biotillgängligheten för tikagrelor uppskattades vara 36 %. Intag av en fettrik måltid ledde till en 21-procentig ökning av AUC för tikagrelor och en 22-procentig minskning av C_{max} för den aktiva metaboliten men hade ej någon effekt på C_{max} för tikagrelor eller AUC för den aktiva metaboliten. Dessa små förändringar anses ha minimal klinisk betydelse; därför kan tikagrelor tas med eller utan föda. Såväl tikagrelor som den aktiva metaboliten är P-gp-substrat.

Tikagrelor som krossade tabletter blandade i vatten och givet peroralt eller administrerat genom en nasogastrisk sond i magsäcken har en biotillgänglighet som är jämförbar med hela tabletter med avseende på AUC och C_{max} för tikagrelor och den aktiva metaboliten. Den initiala exponeringen (0,5 och 1 timme efter dosering) från krossade tikagrelortabletter blandade i vatten var högre jämfört med hela tabletter, men därefter (2 till 48 timmar) en generellt identisk koncentrationsprofil.

Distribution

Distributionsvolymen för tikagrelor vid steady state är 87,5 l. Tikagrelor och den aktiva metaboliten binds i stor utsträckning till humant plasmaprotein (> 99,0 %).

Metabolism

CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som ansvarar för metaboliseringen av tikagrelor och bildningen av den aktiva metaboliten, och deras interaktioner med andra CYP3A-substrat sträcker sig från aktivering till hämning.

Den huvudsakliga metaboliten av tikagrelor är AR-C124910XX, som också är aktiv vilket visas genom dess *in vitro*-bindning till ADP-receptorn P2Y₁₂ på trombocyter. Den systemiska exponeringen för den aktiva metaboliten är cirka 30-40 % av den för tikagrelor.

Eliminering

Den primära eliminationsvägen för tikagrelor är via metabolisering i levern. När radioaktivt märkt tikagrelor administreras är det genomsnittliga utbytet av radioaktiviteten cirka 84 % (57,8 % i faeces, 26,5 % i urinen). Utbytena av tikagrelor och den aktiva metaboliten i urinen låg båda under 1 % av dosen. Den primära eliminationsvägen för den aktiva metaboliten är med största sannolikhet

utsöndring i gallan. Medel- $t_{1/2}$ var cirka 7 timmar för tikagrelor och 8,5 timmar för den aktiva metaboliten.

Speciella populationer

Äldre

Högre exponeringar för tikagrelor (cirka 25 % för både C_{\max} och AUC) och den aktiva metaboliten observerades hos äldre patienter med akut kranskärlssjukdom (≥ 75 år) jämfört med yngre patienter i den populationsfarmakokinetiska analysen. Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt signifikanta (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Tikagrelor har ej utvärderats i en pediatrik population (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Kön

Högre exponeringar för tikagrelor och den aktiva metaboliten observerades hos kvinnor jämfört med män. Skillnaderna betraktas ej som kliniskt signifikanta.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för tikagrelor var cirka 20 % lägre och exponeringen för den aktiva metaboliten var cirka 17 % högre hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

C_{\max} och AUC för tikagrelor var 12 % respektive 23 % högre för patienter med lätt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade friska försökspersoner, men IPA-effekten av tikagrelor var emellertid likartad mellan de två grupperna. Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Tikagrelor har inte studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och det finns ingen farmakokinetisk information för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter som hade måttlig eller svår förhöjning av en eller flera leverfunktionstester vid inklusion, var plasmakoncentrationerna av tikagrelor i genomsnitt likartade eller något högre jämfört med de utan förhöjda värden vid inklusion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet

Patienter med asiatiskt ursprung har 39 % högre genomsnittlig biotillgänglighet än kaukasiska patienter. Patienter som betraktade sig själva som svarta hade 18 % lägre biotillgänglighet av tikagrelor jämfört med kaukasiska patienter, i klinisk-farmakologiska studier var exponeringen (C_{\max} och AUC) för tikagrelor hos japanska försökspersoner cirka 40 % högre (20 % efter justering för kroppsvikt) än hos kaukasier. Exponeringen hos patienter som betraktade sig själva som latinamerikaner var likartad med den för kaukasier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data för tikagrelor och dess huvudmetabolit visade inte någon oacceptabel risk för biverkningar hos människor, vilket baseras på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid singeldos och upprepade doser och potentiell genotoxicitet.

Gastrointestinal irritation observerades hos flera djurarter vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 4.8).

Hos råttthonor uppvisade tikagrelor i hög dos en ökad incidens av uterustumörer (adenocarcinom) och en ökad incidens av leveradenom. Mekanismen för uterustumörerna är sannolikt en hormonell obalans som kan leda till tumörer hos råttor. Mekanismen bakom leveradenomen beror sannolikt på en gnagspecifik enzyminduktion i levern. Det bedöms därför som osannolikt att karcinogenicitetsfynden är relevanta för människor.

Hos råttor sågs mindre utvecklingsanomalier vid doser som var toxiska för modern (säkerhetsmarginal 5,1). Hos kaniner sågs en lätt fördröjning av levermognad och skelettutveckling hos foster från kaninmödrar som fått hög dos utan att någon toxicitet visats hos modern (säkerhetsmarginal 4,5).

Studier på råttor och kaniner har visat reproduktionseffekter, med en lätt reducerad viktuppgång hos modern och en sänkt livsduglighet och födelsevikt hos de nyfödda, med en fördröjd tillväxt. Tikagrelor gav oregelbundna cykler (i flertalet fall förlängda cykler) hos honråttor, men påverkade inte den totala fertiliteten hos han- och honråttor. Farmakokinetiska studier utförda med radioaktivt märkt tikagrelor har visat att moderföreningen och dess metaboliter utsöndras i mjölk från råttor (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Kalciumvätefosfatdihydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstärkelseglykolat typ A

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Tablettdragering

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Makrogol 400

Hypromellos (E464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Transparent blister (med sol-/månsymboler) av PVC-PVDC/Al med 10 tabletter; kartonger med 60 tabletter (6 blister) och 180 tabletter (18 blister).
- Transparent kalenderblister (med sol-/månsymboler) av PVC-PVDC/Al med 14 tabletter; kartonger med 14 tabletter (1 blister), 56 tabletter (4 blister) och 168 tabletter (12 blister).
- Transparent perforerad enhetsdosblister av PVC-PVDC/Al med 10 tabletter; kartonger med 100x1 tabletter (10 blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/655/001-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 december 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 90 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje munsönderfallande tablett innehåller 90 mg tikagrelor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Munsönderfallande tablett.

Runda, platta, med avfasade kanter, vita till blekt rosa, munsönderfallande tabletter märkta med "90" ovanför "TI" på den ena sidan och omärkta på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brilique, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med

- akut koronart syndrom (AKS) eller
- en tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterotrombotisk händelse (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter som tar Brilique ska även ta en daglig låg underhållsdos av ASA 75-150 mg, såvida detta ej är specifikt kontraindicerat.

Akut koronart syndrom

Behandling med Brilique ska påbörjas med en laddningsdos på 180 mg (två tabletter à 90 mg) och därefter fortsätts med 90 mg två gånger dagligen. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas behandling med Brilique 90 mg två gånger dagligen i 12 månader om inte utsättning är kliniskt indicerad (se avsnitt 5.1).

Tidigare hjärtinfarkt

Brilique 60 mg två gånger dagligen är den rekommenderade dosen vid behov av förlängd behandling för patienter som haft hjärtinfarkt för minst ett år sedan och löper hög risk för ny aterotrombotisk händelse (se avsnitt 5.1). Behandling kan startas utan avbrott som fortsättningsbehandling efter den inledande ettåriga behandlingen med Brilique 90 mg eller behandling med en annan adenosindifosfat (ADP)-receptorhämmare för patienter som haft akut koronart syndrom och löper hög risk för att utveckla en ny aterotrombotisk händelse. Behandling kan även inledas upp till 2 år efter en hjärtinfarkt eller inom ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för tikagrelor bortom 3 års förlängd behandling.

Om byte behövs, bör den första dosen av Brilique administreras 24 timmar efter den sista dosen av det andra tromboocythämmande läkemedlet.

Missad dos

Avbrott i behandlingen bör också undvikas. Om en patient missar en dos Brilique ska patienten endast ta en tablett (nästa dos) vid nästa ordinarie tillfälle.

Speciella populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns ingen information angående behandling av patienter som står på njurdialys och därför rekommenderas inte tikagrelor till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Tikagrelor har ej studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och användning till dessa patienter är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Det finns endast begränsad information tillgänglig för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas inte, men tikagrelor bör användas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av tikagrelor för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Brilique kan administreras med eller utan mat.

De munsönderfallande tablettorna kan användas som ett alternativ till Brilique 90 mg filmdragerade tabletter för patienter som har svårt att svälja tablettorna hela eller för vilka det finns en preferens för munsönderfallande tabletter. Tabletten ska placeras på tungan, där den snabbt löses upp i saliven. Den kan sedan sväljas med eller utan vatten (se avsnitt 5.2). Tabletten kan också dispergeras i vatten och administreras via en nasogastrisk sond (CH8 eller större). Det är viktigt att spola igenom den nasogastriska sonden med vatten efter att blandningen administrerats. En 60 mg munsönderfallande tablett är inte tillgänglig..

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.8).
- Aktiv patologisk blödning.
- Tidigare genomgången intrakraniell blödning (se avsnitt 4.8).
- Svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).
- Samtidig administrering av tikagrelor och starka CYP3A4-hämmare (till exempel ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir), eftersom samtidig administrering kan leda till en avsevärd ökning av exponeringen för tikagrelor (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk

Användningen av tikagrelor till patienter med känd förhöjd blödningsrisk måste vägas mot nyttan i termer av prevention av aterosklerotiska händelser (se avsnitt 4.8 och 5.1). Om tikagrelor är kliniskt indicerat ska det användas med försiktighet till följande patientgrupper:

- Patienter med benägenhet för blödning (till exempel på grund av nyligen genomgången trauma, nyligen genomgången kirurgiskt ingrepp, koagulationsrubbningar, aktiv eller nyligen aktiv gastrointestinal blödning). Användning av tikagrelor är kontraindicerad till patienter med aktiv patologisk blödning, till dem med en tidigare genomgången intrakraniell blödning och till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

- Patienter med samtidig administrering av läkemedel som kan ge en förhöjd blödningsrisk (till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), orala antikoagulantia och/eller fibrinolytika) inom 24 timmar från administreringen av tikagrelor.

Trombocyttransfusion upphävde inte den trombocythämmande effekten av tikagrelor hos friska försökspersoner och det är osannolikt att det är av klinisk nytta för patienter med blödning. Eftersom samtidig administrering av tikagrelor och desmopressin ej reducerade blödningstiden, är det ej sannolikt att desmopressin är effektivt för hantering av kliniska blödningshändelser (se avsnitt 4.5).

Antifibrinolytiska läkemedel (aminokapronsyra eller tranexamsyra) och/eller rekombinant faktor VIIa-behandling kan eventuellt öka hemostasen. Tikagrelor kan sättas in på nytt när blödningsorsaken har identifierats och bringats under kontroll.

Kirurgiska ingrepp

Patienterna ska rådats att informera läkare och tandläkare om att de står på tikagrelor innan något ingrepp bokas in och innan något nytt läkemedel tas i användning.

Patienter i PLATO-studien som genomgick kranskärlskirurgi och som behandlades med tikagrelor hade fler blödningar än patienter som behandlades med klopidogrel när läkemedlet sattes ut inom 1 dag före ingreppet men hade en likartad frekvens av större blödningar jämfört med klopidogrel när behandlingen sattes ut 2 eller flera dagar före ingreppet (se avsnitt 4.8). Om en patient ska genomgå elektiv kirurgi och den trombocythämmande effekten ej är önskvärt, ska tikagrelor sättas ut 7 dagar före ingreppet (se avsnitt 5.1).

Patienter med tidigare ischemisk stroke

Patienter med akut koronart syndrom och tidigare ischemisk stroke kan behandlas med tikagrelor i upp till 12 månader (PLATO-studien).

Patienter med tidigare hjärtinfarkt och tidigare ischemisk stroke inkluderades inte i PEGASUS-studien. Då dessa data saknas kan behandling längre än ett år inte rekommenderas för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Användning av tikagrelor är kontraindicerad för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3). Det finns begränsad erfarenhet av tikagrelor hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med risk för bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser i en tidigare klinisk studie uteslöts patienter med förhöjd risk för bradykardi (till exempel patienter utan pacemaker som har sjuk sinusknuta, AV-block II eller III eller bradykardi-relaterad synkope) från de huvudstudier som utvärderade säkerhet och effekt för tikagrelor. Med tanke på den begränsade kliniska erfarenheten ska tikagrelor därför användas med försiktighet till dessa patienter, (se avsnitt 5.1).

Dessutom bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända för att inducera bradykardi. Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock inte i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända för att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin) (se avsnitt 4.5).

Under Holter-substudien i PLATO fick fler patienter ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder med tikagrelor än med klopidogrel under den akuta fasen av deras AKS. Ökningen av Holter-detekterade ventrikulära pauser med tikagrelor var högre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än i den totala studiepopulationen under den akuta fasen av AKS, men inte efter en månad med tikagrelor eller jämfört med klopidogrel. Det fanns inga negativa kliniska konsekvenser förenade med denna obalans (inklusive synkope och pacemakerinsättning) i denna patientpopulation (se avsnitt 5.1).

Dyspné

Dyspné rapporterades för patienter som behandlades med tikagrelor. Dyspnén är vanligen av lätt till måttlig intensitet och ger ofta med sig utan att det krävs någon utsättning av behandlingen. Patienter med astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan ha en förhöjd absolut risk för dyspné vid behandling med tikagrelor. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen. Mekanismen har inte klargjorts. Om en patient rapporterar ny, långvarig eller förvärrad dyspné ska detta utredas fullständigt och om behandlingen med tikagrelor inte tolereras ska den avbrytas. För mer information, se avsnitt 4.8.

Förhöjda kreatinivärden

Kreatinivärden kan stiga under behandling med tikagrelor. Mekanismen har inte klargjorts. Njurfunktionen ska kontrolleras i enlighet med klinisk praxis. För patienter med akut koronart syndrom rekommenderas att njurfunktionen även kontrolleras en månad efter insättningen av behandlingen med tikagrelor, varvid speciell uppmärksamhet ska ges till patienter ≥ 75 år, patienter med måttligt/svårt nedsatt njurfunktion och de som får samtidig behandling med en angiotensinreceptorblockerare (ARB).

Förhöjda urinsyravärden

Hyperurikemi kan förekomma under behandling med tikagrelor (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iaktas när det gäller patienter med hyperurikemi eller giktartrit i anamnesen. Som en försiktighetsåtgärd avrådes användning av tikagrelor till patienter med urinsyranefropati.

Övrigt

Baserat på ett samband som observerades i PLATO-studien mellan underhållsdosen av ASA och den relativa effekten av tikagrelor jämfört med klopido­grel, rekommenderas ej samtidig administrering av tikagrelor och en hög underhållsdos av ASA (> 300 mg) (se avsnitt 5.1).

För tidig utsättning

För tidig utsättning av trombocythämmande behandling, inklusive Brilique, skulle kunna leda till en förhöjd risk för kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt till följd av patientens bakomliggande sjukdom. För tidigt avslutad behandling bör därför undvikas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tikagrelor är primärt ett CYP3A4-substrat och en svag CYP3A4-hämmare. Tikagrelor är även ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat och en svag P-gp-hämmare och kan öka exponeringen för P-gp-substrat.

Effekter av andra läkemedel på tikagrelor

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 CYP3A4-hämmare

- Starka CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av ketokonazol och tikagrelor ökade C_{\max} och AUC för tikagrelor med faktor 2,4 respektive 7,3. C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten reducerades med 89 % respektive 56 %. Andra starka CYP3A4-hämmare (klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) förväntas ha liknande effekter, och samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare med tikagrelor är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- Måttliga CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av diltiazem och tikagrelor ökade C_{\max} för tikagrelor med 69 % och AUC med faktor 2,7 och sänkte C_{\max} för den aktiva metaboliten med 38 % medan AUC var oförändrad. Tikagrelor hade ingen effekt på plasmanivåerna av diltiazem. Övriga måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel amprenavir, aprepitant, erytromycin och flukonazol) förväntas ha en liknande effekt och kan således administreras tillsammans med tikagrelor.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rifampicin och tikagrelor sänkte C_{\max} och AUC för tikagrelor med 73 % respektive 86 %. C_{\max} för den aktiva metaboliten var oförändrad medan AUC sänktes med 46 %. Övriga CYP3A-inducerare (till exempel fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) förväntas minska exponeringen för tikagrelor. Samtidig administrering av tikagrelor och potenta CYP3A-inducerare kan minska exponering och effekt av tikagrelor, därför avråds samtidig användning av tikagrelor.

Cyklosporin (P-gp- och CYP3-hämmare)

Samtidig administrering av cyklosporin (600 mg) och tikagrelor ökade C_{\max} och AUC för tikagrelor med 2,3 gånger respektive 2,8 gånger. AUC för den aktiva metaboliten ökade med 32 % och C_{\max} minskade med 15 % i närvaro av cyklosporin.

Det finns inga tillgängliga data om samtidig användning av tikagrelor och andra aktiva substanser som också är potenta P-gp-hämmare och måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel verapamil, kinidin) som även kan öka exponeringen för tikagrelor. Om kombinationen inte kan undvikas, ska samtidig användning ske med försiktighet.

Övriga läkemedel

Klinisk-farmakologiska interaktionsstudier har visat att samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin och ASA eller desmopressin inte hade någon effekt på farmakokinetiken för tikagrelor eller den aktiva metaboliten eller på den ADP-inducerade trombocyttaggregationen jämfört med enbart tikagrelor. Om de är kliniskt indicerade ska läkemedel som påverkar hemostasen användas med försiktighet i kombination med tikagrelor.

En fördubbling av exponeringen för tikagrelor observerades efter daglig konsumtion av stora mängder grapefruktjuice (3 x 200 ml). En ökad exponering av denna storleksordning förväntas inte vara kliniskt relevant för de flesta patienter.

Effekter av tikagrelor på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

- *Simvastatin* – Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatin ökade C_{\max} för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och ökade C_{\max} för simvastatinsyra med 64 % och AUC med 52 %, med ökning för vissa individer med en faktor 2 till 3. Samtidig administrering av tikagrelor och simvastatindoser överstigande 40 mg dagligen skulle kunna ge simvastatinbiverkningar och måste vägas mot den potentiella nyttan. Simvastatin hade ingen effekt på plasmanivåerna av tikagrelor. Tikagrelor kan eventuellt ha liknande effekt på lovastatin. Användning av tikagrelor i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej.
- *Atorvastatin* – Samtidig administrering av atorvastatin och tikagrelor ökade C_{\max} för atorvastatinsyra med 23 % och AUC med 36 %. Liknande höjningar av AUC och C_{\max} observerades för alla atorvastatinsyrametaboliter. Höjningarna betraktas ej som kliniskt signifikanta.
- En liknande effekt på andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 kan inte uteslutas. Patienter i PLATO-studien som behandlades med tikagrelor tog en rad olika statiner, utan några bekymmer för någon koppling till statinsäkerheten bland de 93 % av PLATO-kohorten som tog dessa läkemedel.

Tikagrelor är en svag CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av tikagrelor och CYP3A4-substrat med smala terapeutiska index (det vill säga cisaprid eller ergotalkaloider) rekommenderas ej, eftersom tikagrelor kan öka exponeringen av dessa läkemedel.

P-gp-substrat (inklusive digoxin, cyklosporin)

Samtidig administrering av tikagrelor ökade C_{\max} för digoxin med 75 % och AUC med 28 %. Medeldalnivåerna av digoxin ökade cirka 30 % vid samtidig administrering med tikagrelor, med vissa enskilda maximala ökning upp till faktor 2. I närvaro av digoxin påverkades inte C_{\max} och AUC för tikagrelor och dess aktiva metabolit. Därför rekommenderas lämplig klinisk övervakning och/eller

laboratorieövervakning när man ger P-gp-beroende läkemedel med smalt terapeutiskt index, såsom digoxin, samtidigt med tikagrelor.

Tikagrelor hade ingen effekt på blodnivåerna av cyklosporin. Effekten av tikagrelor på andra P-gp-substrat har inte studerats.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C9

Samtidig administrering av tikagrelor och tolbutamid ledde ej till några förändringar i plasmanivåerna av något av läkemedlen, vilket tyder på att tikagrelor inte är en CYP2C9-hämmare och att det inte är troligt att det skulle påverka den CYP2C9-medierade metaboliseringen av läkemedel som warfarin och tolbutamid.

Orala antikonceptionsmedel

Samtidig administrering av tikagrelor och levonorgestrel och etinylöstradiol ökade exponeringen för etinylöstradiol med cirka 20 % men påverkade ej farmakokinetiken för levonorgestrel. Ingen kliniskt relevant påverkan på effekten av orala antikonceptionsmedel förväntas när levonorgestrel och etinylöstradiol administreras samtidigt med tikagrelor.

Läkemedel kända för att inducera bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser och bradykardi bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel som är kända att inducera bradykardi (se avsnitt 4.4). Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin).

Andra samtidigt administrerade läkemedel

I kliniska studier administrerades tikagrelor ofta tillsammans med ASA, protonpumpshämmare, statiner, betablockerare, angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare och angiotensinreceptorblockerare allt efter behov mot olika samtidiga sjukdomstillstånd under lång tid, och även heparin, lågmolekylärt heparin och intravenösa GpIIb/IIIa-hämmare under korta behandlingstider (se avsnitt 5.1). Ingen evidens för kliniskt signifikanta negativa interaktioner observerades med dessa läkemedel.

Samtidig administrering av tikagrelor och heparin, enoxaparin eller desmopressin hade ingen effekt på aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), aktiverad koagulationstid (ACT) eller faktor Xa-analyser. På grund av potentiella farmakodynamiska interaktioner ska emellertid försiktighet iaktas vid samtidig administrering av tikagrelor och läkemedel kända för att påverka hemostasen.

Till följd av rapporter om kutana blödningsrubbningsar med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (till exempel paroxetin, sertralin och citalopram) rekommenderas försiktighet vid administrering av SSRI tillsammans med tikagrelor eftersom detta kan öka blödningsrisken.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med tikagrelor.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tikagrelor i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tikagrelor rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tikagrelor och dess aktiva metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett

beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tikagrelor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Tikagrelor saknade effekt på fertiliteten hos han- och hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tikagrelor har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid behandling med tikagrelor har yrsel och förvirring rapporterats. Därför bör patienter som upplever dessa symtom vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för tikagrelor har utvärderats i två stora utfallsstudier i fas 3 (PLATO och PEGASUS) som inkluderade fler än 39 000 patienter (se avsnitt 5.1).

I PLATO avbröt en större andel av patienterna behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar än de behandlade med klopido­grel (7,4 % mot 5,4 %). I PEGASUS avbröt en större andel av patienter behandlade med tikagrelor behandlingen på grund av biverkningar jämfört med patienter behandlade med enbart ASA (16,1 % för tikagrelor 60 mg tillsammans med ASA jämfört med 8,5 % för enbart ASA-behandlade patienter). De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlades med tikagrelor var blödning och dyspné (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Följande biverkningar har identifierats i studier eller har rapporterats vid erfarenhet efter godkännande för försäljning med tikagrelor (Tabell 1).

Biverkningarna listas enligt MedDRAs organsystemklass (SOC). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 – Biverkningar efter frekvens och organsystemklass (SOC)

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>			Tumörblödningar ^a
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Blödning vid blodrubbningar ^b		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet inklusive angioödem ^c
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperurikemi ^d	Gikt/giktarttrit	
<i>Psykiska störningar</i>			Förvirring

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel, synkope, huvudvärk	Intrakraniell blödning
<i>Ögon</i>			Ögonblödning ^e
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo	Öronblödning
<i>Blodkärll</i>		Hypotoni	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dyspné	Blödning i respiratoriska systemet ^f	
<i>Magtarmkanalen</i>		Gastrointestinal blödning ^g , diarré, illamående, dyspepsi, förstoppning	Retroperitoneal blödning
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Subkutan eller dermal blödning ^h , utslag, klåda	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelblödningar ⁱ
<i>Njuror och urinvägar</i>		Urinvägsblödning ^j	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Blödningar i reproduktionssystem ^k
<i>Undersökningar</i>		Förhöjt blodkreatinin ^d	
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Blödning efter ingrepp, traumatiska blödningar ^l	

^a T.ex. blödning från blåscancer, gastrisk cancer, koloncancer

^b T.ex. ökad tendens att få blåmärken, spontana hematom, blödningsdiates

^c Identifierat i rapporter efter godkännande för försäljning

^d Frekvenser härledda från laboratorieobservationer (Stegring av urinsyra till > övre normalgränsen från ett initialt värde under eller inom referensintervall. Kreatininhöjningar på >50 % från initialt värde.) och inte ursprunglig biverkningsrapportfrekvens.

^e T.ex. konjunktival, retinal, intraokulär blödning

^f T.ex. epistaxis, hemoptys

^g T.ex. gingival blödning, rektal blödning, magsårsblödning

^h T.ex. ekkymos, hudblödning, petekier

ⁱ T.ex. hemartros, muskelblödning

^j T.ex. hematuri, cystitblödning

^k T.ex. vaginal blödning, hematospermi, postmenopausal blödning

^l T.ex. kontusion, traumatiskt hematom, traumatisk blödning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödning

Blödningsfynd i PLATO

Det totala utfallet av blödningsfrekvenser i PLATO-studien visas i Tabell 2.

Tabell 2. Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 12 månader (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg två gånger dagligen N=9 235	Klopidogrel N=9 186	<i>p-värde*</i>
PLATO totalt större	11,6	11,2	0,4336
PLATO större fatala/livshotande	5,8	5,8	0,6988
Icke-CABG-relaterad PLATO större	4,5	3,8	0,0264
Icke-procedurrelaterad PLATO större	3,1	2,3	0,0058
PLATO totalt större + mindre	16,1	14,6	0,0084
Icke-procedurrelaterad PLATO större + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definierad större	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definierad större + mindre	11,4	10,9	0,3272

Definitioner av blödningskategorier:

Större fatal/livshotande blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller transfusion av ≥ 4 erytrocytenheter; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjärttamponad; eller med hypovolemisk chock eller svår hypotoni som kräver blodtryckshöjande medel eller kirurgi.

Större annan: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l eller transfusion av 2-3 erytrocytenheter; eller signifikant funktionsnedsättning.

Mindre blödning: Medicinsk intervention krävs för att stoppa eller behandla blödning.

TIMI större-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller intrakraniell blödning.

TIMI mindre-blödning: Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l.

*p-värde beräknat från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgrupp som enda förklarande variabel

Tikagrelor och klopidogrel skilde sig inte i fråga om frekvenser för PLATO större fatal/livshotande blödning, PLATO total större-blödning, TIMI större-blödning eller TIMI mindre-blödning (tabell 2). Det förekom dock fler PLATO kombinerade större + mindre-blödningar med tikagrelor jämfört med klopidogrel. Få patienter i PLATO hade fatala blödningar: 20 (0,2 %) för tikagrelor och 23 (0,3 %) för klopidogrel (se avsnitt 4.4).

Varken ålder, kön, vikt, ras, geografisk region, samtidiga sjukdomstillstånd, samtidig behandling eller sjukdomshistoria, inklusive en tidigare stroke eller transient ischemisk attack, gav någon prediktion av vare sig total blödning eller PLATO-definierad icke-procedurrelaterad större blödning. Således identifierades ej någon speciell riskgrupp för någon undergrupp av blödningar.

CABG-relaterad blödning:

I PLATO fick 42 % av de 1 584 patienter (12 % av kohorten) som genomgick kranskärlskirurgi en PLATO större fatal/livshotande blödning utan någon skillnad mellan behandlingsgrupperna. Fatal CABG-blödning förekom hos 6 patienter i varje behandlingsgrupp (se avsnitt 4.4).

Icke-CABG-relaterad blödning och icke-procedurrelaterad blödning:

Tikagrelor och klopidogrel skilde sig inte i fråga om PLATO-definierad icke-CABG större fatal/livshotande blödning, men PLATO-definierad total större-blödning, TIMI större och TIMI större + mindre-blödning var vanligare med tikagrelor. När alla procedurrelaterade blödningar togs bort förekom det på likartat sätt fler blödningar med tikagrelor än med klopidogrel (tabell 2). Utsättning av behandlingen på grund av icke-procedurrelaterad blödning var vanligare för tikagrelor (2,9 %) än för klopidogrel (1,2 %; $p < 0,001$).

Intrakraniell blödning:

Det förekom fler icke-procedurrelaterade intrakraniella blödningar med tikagrelor ($n=27$ blödningar hos 26 patienter, 0,3 %) än med klopidogrel ($n=14$ blödningar, 0,2 %), av vilka 11 blödningar med tikagrelor och 1 med klopidogrel var fatala. Det förelåg ingen skillnad i det totala antalet fatala blödningar.

Tabell 3 – Analys av totala blödningshändelser, Kaplan-Meier-beräkningar vid 36 månader (PEGASUS)

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen + ASA N=6 958		Enbart ASA N=6 996	
Säkerhetseffektått	KM%	Riskkvot (95 % KI)	KM%	p-värde
TIMI-definerade blödningskategorier				
TIMI större	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intrakraniell blödning	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Övriga TIMI större	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI större eller mindre	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI större eller mindre eller som kräver läkarvård	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definerade blödningskategorier				
PLATO större	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/livshotande	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Övriga PLATO större	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO större eller mindre	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Blödningskategoridefinitioner:

TIMI större: Fatal blödning, ELLER intrakraniell blödning, ELLER kliniskt uppenbara tecken på blödning associerat med ett hemoglobinfall (Hgb) på ≥ 50 g/l, eller när Hgb inte är tillgängligt, ett hematokritfall (Hct) på 15 %.

Fatal: En blödningshändelse som leder direkt till döden inom 7 dagar.

Övriga TIMI större: Icke-fatal icke-intrakraniell TIMI större blödning.

TIMI mindre: Kliniskt påtaglig med 30-50 g/l sänkning av hemoglobin.

TIMI som kräver läkarvård: Kräver intervention, ELLER leder till sjukhusvård, ELLER måste bedömas.

PLATO större fatal/livshotande: Fatal blödning, ELLER en intrakraniell blödning, ELLER intraperikardiell med hjärttamponad, ELLER med hypovolemisk chock eller allvarlig hypotoni som kräver blodtryckshöjande/inotropa läkemedel eller operation ELLER kliniskt påtaglig med >50 g/l sänkning av hemoglobin eller transfusion av ≥ 4 enheter av röda blodkroppar.

PLATO större övriga: Signifikant funktionsnedsättande, ELLER kliniskt påtaglig med 30-50 g/l sänkning av hemoglobin, ELLER transfusion av 2-3 enheter erytrocyter.

PLATO mindre: Kräver medicinsk intervention för att stoppa eller behandla blödning.

I PEGASUS var TIMI större blödning för tikagrelor 60 mg två gånger dagligen vanligare än för enbart ASA. Ingen ökad blödningsrisk sågs för fatal blödning och endast en mindre ökning observerades för intrakraniella blödningshändelser, jämfört med enbart ASA-behandling. Det var få fatala blödningshändelser i studien, 11 (0,3 %) för tikagrelor 60 mg och 12 (0,3 %) för enbart ASA-behandling. Den observerade ökade risken för TIMI större blödning med tikagrelor 60 mg berodde främst på en högre frekvens av övriga TIMI större blödningshändelser som berodde på händelser i magtarmkanalen (organsystemklass).

Ökade blödningsmönster liknande TIMI större sågs även för blödningskategorierna TIMI större eller mindre, för PLATO större och för PLATO större eller mindre (se tabell 3). Utsättning av behandlingen på grund av blödning var vanligare med tikagrelor 60 mg jämfört med enbart ASA-behandling (6,2 % respektive 1,5 %). De flesta av dessa blödningshändelser var av lägre allvarlighetsgrad (klassificerade som TIMI som kräver läkarvård), t.ex. epistaxis, blåmärken och hematom.

Blödningsprofilen för tikagrelor 60 mg var enhetlig för flera predefinierade undergrupper (t.ex. ålder, kön, vikt, etnicitet, geografiskt region, samsjuklighet, samtidig behandling och sjukdomshistoria) för blödningshändelserna TIMI större, TIMI större eller mindre och PLATO större.

Intrakraniell blödning:

Spontana intrakraniella blödningar rapporterades med likartade frekvenser för tikagrelor 60 mg och enbart ASA-behandling (n=13, 0,2 % i båda behandlingsgrupperna). Traumatiska och procedurrelaterade intrakraniella blödningar visade en mindre ökning vid behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) jämfört med enbart ASA-behandling (n=10, 0,1 %). Det förekom 6 fatala intrakraniella blödningar med tikagrelor 60 mg och 5 fatala intrakraniella blödningar med enbart ASA-behandling. Incidensen för intrakraniell blödning var låg i båda behandlingsgrupperna med tanke på den signifikanta komorbiditeten och den undersökta populationens kardiovaskulära riskfaktorer.

Dyspné

Dyspné, en känsla av andnöd, rapporteras av patienter som behandlas med tikagrelor. Biverkningar av dyspnétyp (dyspné, vilodyspné, ansträngningsdyspné, paroxysmal nattlig dyspné och nattlig dyspné) rapporterades i PLATO sammanlagt av 13,8 % av patienterna som behandlades med tikagrelor och av 7,8 % av patienterna som behandlades med klopido­grel. Prövarna i PLATO-studien bedömde att dyspnén hade ett orsakssamband med behandlingen hos 2,2 % av patienterna som tog tikagrelor och 0,6 % av dem som tog klopido­grel och få dyspnésymtom var allvarliga (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopido­grel) (se avsnitt 4.4). De flesta dyspnésymtomen var av lätt till måttlig intensitet, och de flesta rapporterades som en enstaka episod tidigt efter det att behandlingen hade inletts.

Jämfört med klopido­grel kan patienter med astma/KOL som behandlas med tikagrelor ha en förhöjd risk för icke allvarlig dyspné (3,29 % tikagrelor jämfört med 0,53 % klopido­grel) och allvarlig dyspné (0,38 % tikagrelor jämfört med 0,00 % klopido­grel). I absoluta termer var denna risk högre än i den totala PLATO-populationen. Tikagrelor ska användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Cirka 30 % av episoderna gav med sig inom 7 dagar. PLATO inkluderade patienter med hjärtsvikt, KOL eller astma vid baseline; det var mer sannolikt att dessa patienter, samt äldre, rapporterade dyspné. För tikagrelor avbröt 0,9 % av patienterna behandlingen med studiens aktiva substans på grund av dyspné jämfört med 0,1 % av dem som tog klopido­grel. Den högre incidensen av dyspné med tikagrelor är inte förenad med nyutvecklad eller försämrad hjärt- eller lungsjukdom (se avsnitt 4.4). Tikagrelor påverkar inte lungfunktionstester.

I PEGASUS rapporterades dyspné hos 14,2 % av patienterna som tog tikagrelor 60 mg två gånger dagligen och hos 5,5 % av patienterna som tog enbart ASA. Precis som i PLATO var den rapporterade dyspnén oftast av lätt till måttlig intensitet (se avsnitt 4.4). Patienter som rapporterade dyspné tenderade att vara äldre och hade oftare dyspné, KOL eller astma vid inklusion.

Undersökningar

Urinsyrastegringar: I PLATO steg urinsyra i serum över den övre normalgränsen hos 22 % av patienterna som behandlades med tikagrelor jämfört med 13 % av patienterna som fick klopido­grel. Motsvarande siffror i PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % respektive 5,5 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo. Medelvärde­det för urinsyra i serum ökade cirka 15 % med tikagrelor jämfört med cirka 7,5 % med klopido­grel och sjönk, efter det att behandlingen hade avbrutits, till cirka 7 % med tikagrelor, men utan att någon sänkning observerades för klopido­grel. I PEGASUS sågs en reversibel ökning av medelnivåerna av urinsyra i serum på 6,3 % respektive 5,6 % för tikagrelor 90 mg respektive 60 mg, jämfört med en sänkning på 1,5 % i placebogrupperna. I PLATO var frekvensen för giktart­rit 0,2 % för tikagrelor jämfört med 0,1 % för klopido­grel. Motsvarande siffror för gikt/giktart­rit i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % respektive 1,1 % för tikagrelor 90 mg, 60 mg respektive placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Tikagrelor tolereras väl i enstaka doser på upp till 900 mg. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande i en studie med enstaka ökande doser. Andra kliniskt betydelsefulla biverkningar som kan förekomma vid överdosering innefattar dyspné och ventrikulära pauser (se avsnitt 4.8).

I händelse av en överdosering kan ovanstående potentiella biverkningar förekomma och EKG-övervakning ska övervägas.

Det finns för närvarande ingen känd antidot för att upphäva effekterna av tikagrelor, och läkemedlet förväntas ej vara dialyserbart (se avsnitt 4.4). Behandling av överdosering bör följa vanlig lokal medicinsk praxis. Den förväntade effekten av alltför hög dosering av tikagrelor är en förlängd varaktighet för den blödningsrisk som är förenad med trombocythämning. Det är osannolikt att trombocytttransfusion är av klinisk nytta för patienter med blödning (se avsnitt 4.4). Om blödning uppträder ska andra lämpliga understödande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: trombocyttaggregationshämmande medel, exklusive heparin, ATC-kod: B01AC24

Verkningsmekanism

Brilique innehåller tikagrelor, som ingår i den kemiska klassen cyklopentyltriazolopyrimidiner (CPTP) och är en oral, direktverkande, selektiv och reversibel P2Y₁₂-receptorantagonist som förhindrar ADP-medierad P2Y₁₂-beroende trombocytaktivering och aggregation. Tikagrelor förhindrar inte ADP-bindning, men när det är bundet till P2Y₁₂-receptorn förhindrar tikagrelor ADP-inducerad signaltransduktion. Eftersom trombocyter deltar i initiering och/eller utveckling av trombotiska komplikationer vid aterosklerotisk sjukdom har hämning av trombocytfunktionen visats minska risken för kardiovaskulära händelser, såsom dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke.

Tikagrelor ökar också lokala endogena adenosinnivåer genom att hämma den ekvibrativa nukleosidtransportören-1 (ENT-1).

Tikagrelor har visats förstärka följande adenosininducerade effekter hos friska försökspersoner och hos patienter med akut koronart syndrom: vasodilatation (mätt genom ökning av koronarblodflödet hos friska frivilliga och patienter med akut koronart syndrom; huvudvärk), hämning av trombocytfunktion (i humant helblod *in vitro*) och dyspné. Man har dock inte tydligt kunnat klarlägga någon koppling mellan de observerade ökningarna av adenosin och de kliniska effekterna (t.ex.: morbiditet-mortalitet).

Farmakodynamisk effekt

Insättning av farmakologisk effekt

Hos patienter med stabil kranskärslssjukdom (CAD) som står på ASA uppvisar tikagrelor ett snabbt anslag för den farmakologiska effekten, vilket visas av ett medelvärde för hämningen av trombocyttaggregationen (IPA) för tikagrelor på cirka 41 % 0,5 timmar efter en laddningsdos på 180 mg, med en maximal IPA-effekt på 89 % 2-4 timmar efter administrering, och effekten bibehålls mellan 2 till 8 timmar. 90 % av patienterna hade en slutlig IPA > 70 % 2 timmar efter administrering.

Avtagande av farmakologisk effekt

Om kranskärlskirurgi (CABG) planeras är blödningsrisken för tikagrelor förhöjd jämfört med klopidogrel om läkemedlet sätts ut inom mindre än 96 timmar före ingreppet.

Information om byte av läkemedel

Byte från klopidogrel 75 mg till tikagrelor 90 mg två gånger dagligen leder till en absolut IPA-ökning på 26,4 % och byte från tikagrelor till klopidogrel leder till en absolut IPA-minskning på 24,5 %. Patienterna kan byta från klopidogrel till tikagrelor utan något avbrott i den trombocythämmande effekten (se avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska evidensen för effekt och säkerhet för tikagrelor härleds från två fas 3-prövningar:

- PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes]-studien, en jämförelse av tikagrelor och klopidogrel, båda givna i kombination med ASA och övrig standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients]-studien, en jämförelse av tikagrelor kombinerat med ASA och enbart ASA-behandling.

PLATO-studien (akut koronart syndrom)

PLATO-studien omfattade 18 624 patienter som sökte inom 24 timmar från debut av symtom på instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt, och behandlades initialt medicinskt eller med PCI eller med CABG.

Klinisk effekt

Tillsammans med daglig basal ASA-behandling visade sig tikagrelor 90 mg två gånger dagligen vara överlägset 75 mg klopidogrel dagligen för att förhindra det sammansatta effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke, varvid skillnaden utgjordes av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt. Patienterna erhöll en laddningsdos på 300 mg klopidogrel (eventuellt 600 mg om de genomgått PCI) eller 180 mg tikagrelor.

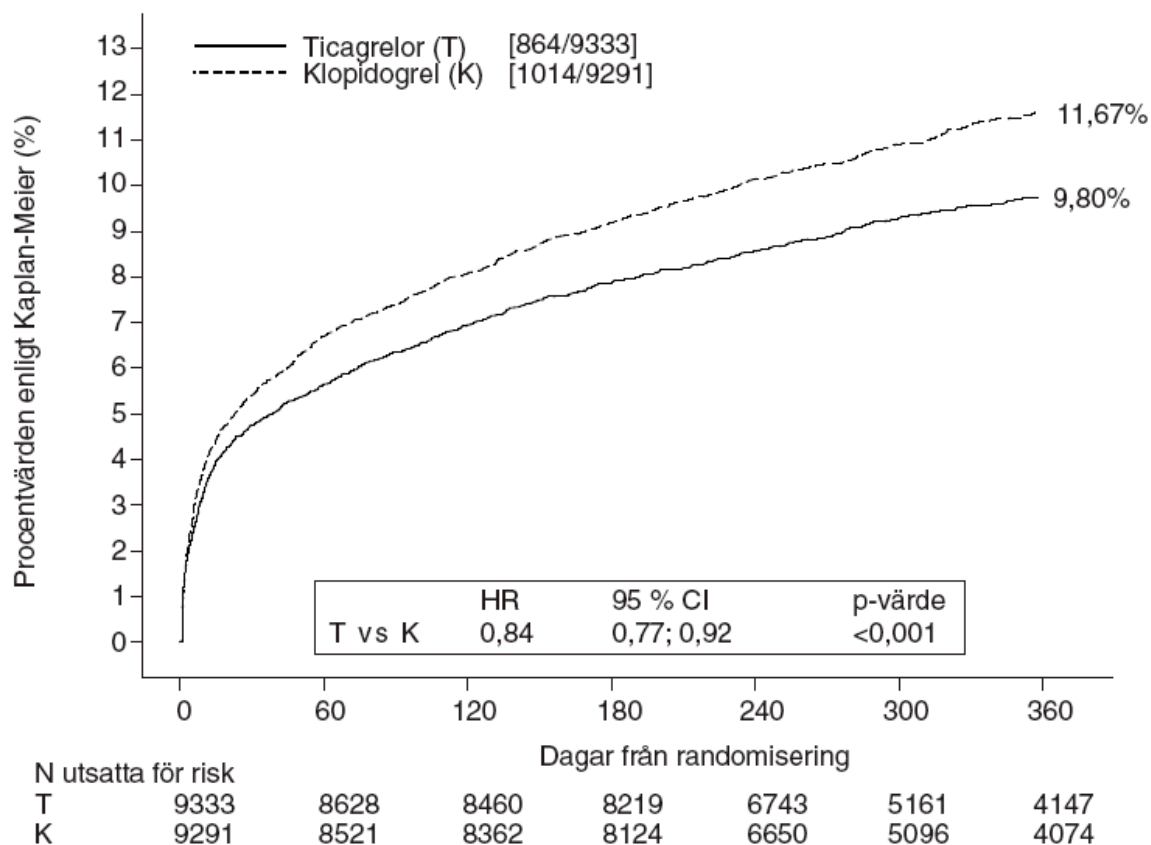
Resultatet visade sig tidigt (absolut riskreduktion [ARR] 0,6 % och relativ riskreduktion [RRR] 12 % efter 30 dagar), med en konstant behandlingseffekt under hela tolv månadersperioden som gav en ARR på 1,9 % per år med en RRR på 16 %. Detta tyder på att det är lämpligt att behandla patienterna med tikagrelor 90 mg två gånger dagligen i 12 månader (se avsnitt 4.2). Behandling av 54 patienter med akut kranskärlssjukdom med tikagrelor i stället för klopidogrel förhindrar 1 aterosklerotisk händelse; behandling av 91 förhindrar 1 kardiovaskulär död (se figur 1 och tabell 4).

Behandlingseffekten av tikagrelor jämfört med klopidogrel visar sig vara konsekvent i många undergrupper, inbegripet vikt; kön; diabetes mellitus, transient ischemisk attack eller icke-hemorragisk stroke eller revaskularisering i anamnesen, varvid samtidig behandling inbegriper hepariner, GpIIb/IIIa-hämmare och protonpumpshämmare (se avsnitt 4.5); diagnos vid slutlig indexhändelse (ST-höjningsinfarkt, icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina); och den behandlingsmetod som avsågs användas vid randomisering (invasiv eller medicinsk).

En svagt signifikant behandlingsinteraktion med geografisk region observerades, vilket gör att riskkvoten (HR) för det primära effektmåttet är till tikagrelors fördel i resten av världen men till klopidogrels fördel i Nordamerika, vilket motsvarade cirka 10 % av hela den studerade populationen (p-värde för interaktionen = 0,045). En minskad effekt har observerats med tikagrelor vid ökande ASA-doser och explorativa analyser tyder på ett möjligt samband med ASA-dosen. Vid kronisk behandling med ASA tillsammans med tikagrelor bör den dagliga ASA-dosen ligga på 75-150 mg (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Figur 1 visar en uppskattning av tiden till en första förekomst av någon av de händelser som ingick i det sammansatta effektmåttet.

Figur 1 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PLATO)



Tikagrelor reducerade förekomsten av det sammansatta primära effektmåttet jämfört med klopidogrel i både instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt- eller ST-höjningsinfarkt-populationen (Tabell 4). Brilique 90 mg två gånger dagligen kan således användas tillsammans med låg dos av ASA för patienter med akut koronart syndrom (instabil angina, icke-S-höjningsinfarkt [NSTEMI] eller ST-höjningsinfarkt [STEMI]); inklusive patienter som behandlas med läkemedel, och patienter som behandlas med perkutan koronar intervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

Tabell 4 – Analys av primära och sekundära effektmått (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg två gångar dagligen (% patienter med händelse) N=9 333	Klopidogrel 75 mg en gång dagligen (% patienter med händelse) N=9 291	ARR ^a (%/år)	RRR ^a (%) (95 % CI)	p-värde
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv avsikt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk avsikt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulär död	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249

Mortalitet av alla orsaker, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulär död, total hjärtinfarkt, stroke SRI, RI, TIA eller annan ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet av alla orsaker	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitiv stenttrombos	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion = (1-relativ risk) x 100 %. En negativ RRR indikerar en relativ riskökning.

^bexklusive tyst hjärtinfarkt

^cSRI = svår recidiverande ischemi; RI = recidiverande ischemi; TIA = transient ischemisk attack; ATE = arteriell trombotisk händelse. Total hjärtinfarkt inkluderar tyst hjärtinfarkt, med datum för händelsen satt till det datum då den upptäcktes.

^dnominellt signifikansvärde; alla övriga är formellt statistiskt signifikanta vid fördefinierad hierarkisk testning.

Den genetiska substudien i PLATO

CYP2C19- och ABCB1-genotypning av 10 285 patienter påvisade ett samband mellan genotypgrupper och resultaten i PLATO-studien. Överlägsenheten hos tikagrelor jämfört med klopidogrel när det gäller att minska större kardiovaskulära händelser påverkades inte signifikant av patientens CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. I likhet med PLATO-huvudstudien skilde sig inte total PLATO större-blödning mellan tikagrelor och klopidogrel, oavsett CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. Icke-CABG-relaterad PLATO större-blödning ökade med tikagrelor jämfört med klopidogrel hos patienter med en eller flera CYP2C19-alleler med förlorad funktion, men var likartad med den för klopidogrel hos patienter utan någon allel med förlorad funktion.

Kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet

Ett kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller PLATO-definierad ”totalt större” blödning) tyder på att effektvinsten för tikagrelor jämfört med klopidogrel inte uppvägs av större blödningshändelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, RR 0,92; p=0,0257) under 12 månader efter akut kranskärlsjukdom.

Klinisk säkerhet

Holter-substudie

För att studera förekomsten av ventrikulära pauser och andra arytmier under PLATO-studien genomförde proverna Holter-monitorering i en undergrupp på nästan 3 000 patienter, av vilka cirka 2 000 registrerades både i den akuta fasen av deras akuta koronara syndrom och efter en månad. Den primära variabeln av intresse var förekomsten av ventrikulära pauser ≥ 3 sekunder. Fler patienter fick ventrikulära pauser med tikagrelor (6,0 %) än med klopidogrel (3,5 %) i den akuta fasen; och 2,2 % respektive 1,6 % efter 1 månad (se avsnitt 4.4). Ökningen av ventrikulära pauser i den akuta fasen av akut koronart syndrom var mer uttalad hos tikagrelorbehandlade patienter med en anamnes av kronisk hjärtsvikt (9,2 % jämfört med 5,4 % hos patienter utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; för klopidogrelbehandlade patienter var den 4,0 % hos dem med jämfört med 3,6 % hos dem utan anamnes av kronisk hjärtsvikt). Denna obalans förekom inte efter en månad: 2,0 % jämfört med 2,1 % för tikagrelorbehandlade patienter med respektive utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; och 3,8 % jämfört med 1,4 % med klopidogrel. Det fanns dock inga negativa kliniska konsekvenser (vilket inkluderar insättning av pacemaker) förenade med denna obalans i denna patientpopulation.

PEGASUS-studien (tidigare hjärtinfarkt)

PEGASUS TIMI-54-studien var en händelsedrivna, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell multicenterstudie med parallella grupper som innefattade 21 162 patienter, för att utvärdera prevention av aterotrombotiska händelser med tikagrelor givet i 2 doser (antingen 90 mg två gånger dagligen eller 60 mg två gånger dagligen) kombinerat med låg dos av ASA (75-150 mg),

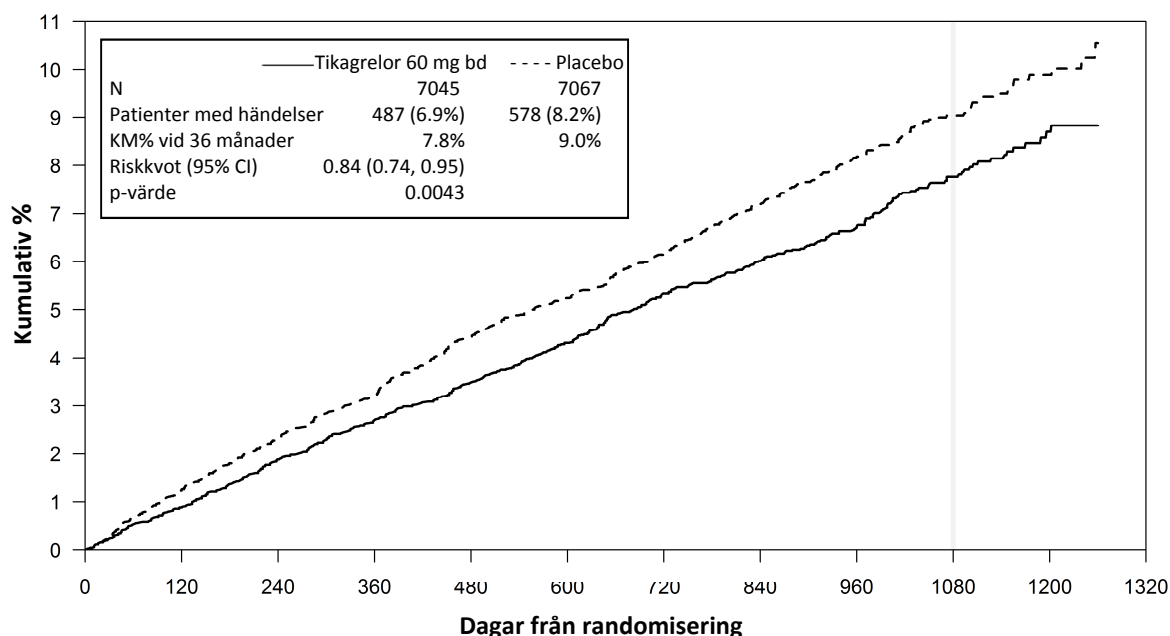
jämfört med enbart ASA-behandling för patienter med tidigare hjärtinfarkt och ytterligare riskfaktorer för aterotrombos.

Patienter inkluderades om de var 50 år eller äldre med en tidigare hjärtinfarkt (1 till 3 år före randomisering), samt hade minst en av följande riskfaktorer för aterotrombos: ålder ≥ 65 år, diabetes mellitus som krävde medicinering, en andra tidigare hjärtinfarkt, evidens för flerkärlssjuka, eller kroniskt nedsatt njurfunktion inte var terminal.

Patienter exkluderades om man hade planerat att använda en P2Y12-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol eller behandling med antikoagulantia under studieperioden; om de hade en blödningsrubbnig eller en tidigare ischemisk stroke eller intrakraniell blödning, en tumör i det centrala nervsystemet, eller en intrakraniell vaskulär avvikelse; om de hade haft gastrointestinal blödning inom de föregående 6 månaderna eller en större operation inom de föregående 30 dagarna.

Klinisk effekt

Figur 2 – Analys av primärt kliniskt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PEGASUS)



N utsatta för risk

Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Tabell 5 – Analys av primära och sekundära effektmått (PEGASUS)

Kännetecken	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
Primärt effektmått						
Sammansatt kardiovaskulär död/hjärtinfarkt/stroke	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)

	Tikagrelor 60 mg två gånger dagligen +ASA N = 7 045			Enbart ASA N = 7 067		p-värde
Kännetecken	Patienter med händelser	KM %	HR (95 % KI)	Patienter med händelser	KM %	
kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
hjärtinfarkt	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Stroke	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundära effektmått						
kardiovaskulär död	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mortalitet av alla orsaker	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Riskkvot och p-värden är beräknade separat för tikagrelor jämfört med enbart ASA från Cox proportionella riskmodell med behandlingsgruppen som den enda förklarande variabeln.

KM-procent beräknad vid 36 månader.

Obs! Antalet första händelser för komponenterna kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke är det faktiska antalet av första händelser för varje komponent och adderas inte till antalet händelser i det sammansatta effektmåttet

(s) Indikerar statistisk signifikans.

KI = konfidensintervall; ; HR = riskkvot; KM = Kaplan-Meier; N = antal patienter.

Både regimerna 60 mg två gånger dagligen och 90 mg två gånger dagligen av tikagrelor i kombination med ASA var överlägsna enbart ASA vid preventionen av aterosklerotiska händelser (sammansatt effektmått: kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke), med en enhetlig behandlingseffekt över hela studieperioden, vilket gav en RRR på 16 % och en ARR på 1,27 % för tikagrelor 60 mg och en RRR på 15 % och en ARR på 1,19 % för tikagrelor 90 mg.

Även om effektprofilerna för 90 mg och 60 mg var likartad, finns det evidens för att den lägre dosen har en bättre tolerabilitets- och säkerhetsprofil i relation till risken för blödning och dyspné. Därför rekommenderas endast Brilique 60 mg två gånger dagligen administrerat samtidigt med ASA för prevention av aterosklerotiska händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och hög risk för att utveckla en aterosklerotisk händelse.

I relation till enbart ASA, reducerade tikagrelor 60 mg två gånger dagligen signifikant det primära sammansatta effektmåttet för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Var och en av komponenterna bidrog till reduktionen av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död 17 % RRR, hjärtinfarkt 16 % RRR och stroke 25 % RRR).

RRR för det sammansatta effektmåttet från 1 till 360 dagar (17 % RRR) och från 361 dagar och därefter (16 % RRR) var likartad. Det finns begränsat med data kring effekt och säkerhet för Brilique bortom 3 års förlängd behandling.

Det fanns ingen evidens av fördelar (ingen reduktion av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke, men en ökning av större blödningar) när tikagrelor 60 mg två gånger dagligen infördes på kliniskt stabila patienter > 2 år efter hjärtinfarkt eller mer än ett år efter utsättning av föregående behandling med ADP-receptorhämmare (se även avsnitt 4.2).

Klinisk säkerhet

Andelen utsättningar av tikagrelor 60 mg på grund av blödningar och dyspné var högre hos patienter >75 år (42 %) än hos yngre patienter (intervall: 23-31 %) med en skillnad på mer än 10 % jämfört med placebo (42 % jämfört med 29 %) hos patienter >75 år.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Brilique för alla grupper av den pediatrika populationen för akut koronart syndrom (AKS) och tidigare hjärtinfarkt (för information om pediatrik användning, se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tikagrelor uppvisar linjär farmakokinetik och exponeringen för tikagrelor och den aktiva metaboliten (AR-C124910XX) är ungefär dosproportionell upp till 1260 mg.

Absorption

Tikagrelor absorberas snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 1,5 timmar. Bildningen av den huvudsakliga cirkulerande metaboliten AR-C124910XX (också aktiv) från tikagrelor sker snabbt med ett medianvärde för t_{max} på cirka 2,5 timmar. Efter en oral engångsdos av tikagrelor 90 mg på fastande mage till friska försökspersoner är C_{max} 529 ng/ml och AUC 3 451 ng*h/ml. Kvoterna metabolit/moderssubstans är 0,28 för C_{max} och 0,42 för AUC. Farmakokinetiken för tikagrelor och AR-C124910XX hos patienter med tidigare hjärtinfarkt var generellt sett likartade med den i populationen med akut koronart syndrom. Baserat på en farmakokinetisk analys av populationen i PEGASUS-studien var medianvärdet för C_{max} 391 ng/ml och AUC var 3 801 ng*h/ml vid steady state för tikagrelor 60 mg. För tikagrelor 90 mg var C_{max} 627 ng/ml och AUC var 6 255 ng*h/ml vid steady state.

Medelvärdet för den absoluta biotillgängligheten för tikagrelor uppskattades vara 36 %. Intag av en fettrik måltid ledde till en 21-procentig ökning av AUC för tikagrelor och en 22-procentig minskning av C_{max} för den aktiva metaboliten men hade ej någon effekt på C_{max} för tikagrelor eller AUC för den aktiva metaboliten. Dessa små förändringar anses ha minimal klinisk betydelse; därför kan tikagrelor tas med eller utan föda. Såväl tikagrelor som den aktiva metaboliten är P-gp-substrat.

Tikagrelor munsönderfallande tabletter, som blandats med saliv och svalts utan vatten eller blandats i vatten och administrerats genom en nasogastrisk sond i magsäcken, var bioekvivalent med hela filmdragerade tabletter (AUC och C_{max} inom 80-125 % för tikagrelor och den aktiva metaboliten). När den munsönderfallande tabletten blandats med saliv och svalts med vatten, var AUC liknande för tikagrelor, medan C_{max} var cirka 15 % lägre än för den filmdragerade tabletten. Den lilla skillnaden i C_{max} som noterades har sannolikt inte någon klinisk relevans.

Distribution

Distributionsvolymen för tikagrelor vid steady state är 87,5 l. Tikagrelor och den aktiva metaboliten binds i stor utsträckning till humant plasmaprotein (> 99,0 %).

Metabolism

CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som ansvarar för metaboliseringen av tikagrelor och bildningen av den aktiva metaboliten, och deras interaktioner med andra CYP3A-substrat sträcker sig från aktivering till hämning.

Den huvudsakliga metaboliten av tikagrelor är AR-C124910XX, som också är aktiv vilket visas genom dess *in vitro*-bindning till ADP-receptorn P2Y₁₂ på trombocyter. Den systemiska exponeringen för den aktiva metaboliten är cirka 30-40 % av den för tikagrelor.

Eliminering

Den primära eliminationsvägen för tikagrelor är via metabolisering i levern. När radioaktivt märkt tikagrelor administreras är det genomsnittliga utbytet av radioaktiviteten cirka 84 % (57,8 % i faeces, 26,5 % i urinen). Utbytena av tikagrelor och den aktiva metaboliten i urinen låg båda under 1 % av dosen. Den primära eliminationsvägen för den aktiva metaboliten är med största sannolikhet utsöndring i gallan. Medel- $t_{1/2}$ var cirka 7 timmar för tikagrelor och 8,5 timmar för den aktiva metaboliten.

Speciella populationer

Äldre

Högre exponeringar för tikagrelor (cirka 25 % för både C_{\max} och AUC) och den aktiva metaboliten observerades hos äldre patienter med akut kranskärlssjukdom (≥ 75 år) jämfört med yngre patienter i den populationsfarmakokinetiska analysen. Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt signifikanta (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Tikagrelor har ej utvärderats i en pediatrik population (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Kön

Högre exponeringar för tikagrelor och den aktiva metaboliten observerades hos kvinnor jämfört med män. Skillnaderna betraktas ej som kliniskt signifikanta.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för tikagrelor var cirka 20 % lägre och exponeringen för den aktiva metaboliten var cirka 17 % högre hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

C_{\max} och AUC för tikagrelor var 12 % respektive 23 % högre för patienter med lätt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade friska försökspersoner, men IPA-effekten av tikagrelor var emellertid likartad mellan de två grupperna. Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Tikagrelor har inte studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och det finns ingen farmakokinetisk information för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter som hade måttlig eller svår förhöjning av en eller flera leverfunktionstester vid inklusion, var plasmakoncentrationerna av tikagrelor i genomsnitt likartade eller något högre jämfört med de utan förhöjda värden vid inklusion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet

Patienter med asiatiskt ursprung har 39 % högre genomsnittlig biotillgänglighet än kaukasiska patienter. Patienter som betraktade sig själva som svarta hade 18 % lägre biotillgänglighet av tikagrelor jämfört med kaukasiska patienter, i klinisk-farmakologiska studier var exponeringen (C_{\max} och AUC) för tikagrelor hos japanska försökspersoner cirka 40 % högre (20 % efter justering för kroppsvikt) än hos kaukasier. Exponeringen hos patienter som betraktade sig själva som latinamerikaner var likartad med den för kaukasier.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data för tikagrelor och dess huvudmetabolit visade inte någon oacceptabel risk för biverkningar hos människor, vilket baseras på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid singeldos och upprepade doser och potentiell genotoxicitet.

Gastrointestinal irritation observerades hos flera djurarter vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 4.8).

Hos råttor uppvisade tikagrelor i hög dos en ökad incidens av uterustumörer (adenocarcinom) och en ökad incidens av leveradenom. Mekanismen för uterustumörerna är sannolikt en hormonell obalans som kan leda till tumörer hos råttor. Mekanismen bakom leveradenomen beror sannolikt på en gnagarspecifik enzyminduktion i levern. Det bedöms därför som osannolikt att karcinogenicitetsfynden är relevanta för människor.

Hos råttor sågs mindre utvecklingsanomalier vid doser som var toxiska för modern (säkerhetsmarginal 5,1). Hos kaniner sågs en lätt fördröjning av levermognad och skelettutveckling

hos foster från kaninmödrar som fått hög dos utan att någon toxicitet visats hos modern (säkerhetsmarginal 4,5).

Studier på råttor och kaniner har visat reproduktionseffekter, med en lätt reducerad viktuppgång hos modern och en sänkt livsduglighet och födelsevikt hos de nyfödda, med en fördröjd tillväxt. Tikagrelor gav oregelbundna cykler (i flertalet fall förlängda cykler) hos honråttor, men påverkade inte den totala fertiliteten hos han- och honråttor. Farmakokinetiska studier utförda med radioaktivt märkt tikagrelor har visat att moderföreningen och dess metaboliter utsöndras i mjölk från råttor (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Krosprovidon (E1202)
Xylitol (E967)
Kalciumvätefosfat, vattenfritt (E341)
Natriumstearylfumarat
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al perforerat enhetsdosblister med 8 eller 10 tabletter; kartonger med 10 x 1 tablett (1 blister), kartonger med 56 x 1 tablett (7 blister) och kartonger med 60 x 1 tablett (6 blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/655/012-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 december 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Brilique 60 mg filmdragerade tabletter
tikagrelor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tikagrelor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/655/007 14 filmdragerade tabletter
EU/1/10/655/008 56 filmdragerade tabletter
EU/1/10/655/009 60 filmdragerade tabletter
EU/1/10/655/010 168 filmdragerade tabletter
EU/1/10/655/011 180 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

brilique 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 60 mg tabletter
tikagrelor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Sol-/månsymbol

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 60 mg tabletter
tikagrelor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån Tis Ons Tor Fre Lör Sön
Sol-/månsymbol

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Brilique 90 mg filmdragerade tabletter
tikagrelor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg tikagrelor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
100x1 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

brilique 90 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 90 mg tabletter
tikagrelor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 90 mg tabletter
tikagrelor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Sol-/månsymbol

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KALENDERBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 90 mg tabletter
tikagrelor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån Tis Ons Tor Fre Lör Sön
Sol-/månsymbol

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Brilique 90 mg munsönderfallande tablett
tikagrelor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje munsönderfallande tablett innehåller 90 mg tikagrelor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 x 1 munsönderfallande tablett
56 x 1 munsönderfallande tablett
60 x 1 munsönderfallande tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/655/012 10 x1 munsönderfallande tablett
EU/1/10/655/013 56 x 1 munsönderfallande tablett
EU/1/10/655/014 60 x 1 munsönderfallande tablett

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

brilique 90 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brilique 90 mg munsönderfallande tablett
tikagrelor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Brilique 60 mg filmdragerade tabletter tikagrelor

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Brilique är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Brilique
3. Hur du tar Brilique
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Brilique ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Brilique är och vad det används för

Vad Brilique är

Brilique innehåller en aktiv substans som kallas tikagrelor. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas trombocythämmande läkemedel.

Vad Brilique används för

Brilique ska, i kombination med acetylsalicylsyra (ett annat trombocythämmande läkemedel), endast användas av vuxna. Du har fått detta läkemedel eftersom du har haft:

- en hjärtinfarkt, för över ett år sedan.

Det minskar riskerna för att du ska få ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dö av hjärtkärlsjukdom.

Hur Brilique fungerar

Brilique påverkar celler som kallas ”blodplättar” (eller trombocyter). Det är mycket små blodceller som hjälper till att stoppa blödningar. De gör det genom att klumpa ihop så att de kan plugga igen de små hålen i blodkärl som blivit skadade.

Men blodplättarna kan också bilda blodproppar inuti sjukdomsdrabbade blodkärl i hjärtat och hjärnan. Det kan vara mycket farligt eftersom

- blodproppen kan stänga av blodflödet totalt; vilket kan orsaka en hjärtattack (hjärtinfarkt) eller en stroke, eller
- blodproppen kan delvis blockera blodkärlen till hjärtat; då blir blodflödet till hjärtat mindre. Det kan göra att man får bröstsmärtor som kommer och går (så kallad ”instabil angina”).

Brilique hjälper till så att blodplättarna inte klumpar ihop sig. Då minskar risken för att det ska bildas en blodpropp som kan minska blodflödet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Brilique

Ta inte Brilique

- om du är allergisk mot tikagrelor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har blödningar just nu.
- om du har haft en stroke där orsaken var en blödning i hjärnan.
- om du har svår leversjukdom.
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ketokonazol (används mot svampinfektioner)
 - klaritromycin (används mot bakterieinfektioner)
 - nefazodon (ett antidepressivt läkemedel)
 - ritonavir och atazanavir (används mot HIV-infektion och AIDS).

Använd inte Brilique om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker ska du tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Brilique

- om du har en ökad risk för blödningar på grund av
 - att du nyligen har skadats allvarligt
 - att du nyligen har opererats (även ingrepp som rör tänderna, fråga din tandläkare om detta)
 - att du har en sjukdom som påverkar blodkoagulationen
 - att du nyligen har haft blödningar från mage eller tarm (till exempel magsår eller tjocktarmspolyper)
- om du ska opereras (även ingrepp som rör tänderna) vid något tillfälle medan du tar Brilique. Anledningen är den ökade risken för blödning. Det kan hända att din läkare vill att du ska sluta ta detta läkemedel 7 dagar före operationen.
- om din puls är onormalt låg (vanligen under 60 slag per minut) och du inte redan har fått inopererat en liten apparat som gör att hjärtat slår i rätt takt (en pacemaker).
- om du har astma eller andra lungproblem eller andningsbesvär.
- om du har haft problem med levern eller har tidigare haft en sjukdom som kan ha påverkat din lever.
- om ett blodprov har visat att du har mer urinsyra i blodet än vad som är vanligt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du inte är alldeles säker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Brilique rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Brilique

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Orsaken är att Brilique kan påverka hur vissa läkemedel fungerar och vissa läkemedel kan påverka Brilique.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- mer än 40 mg dagligen av antingen simvastatin eller lovastatin (läkemedel som används mot höga kolesterolvärden)
- rifampicin (ett antibiotikum)
- fenytoin, karbamazepin och fenobarbital (används mot krampanfall)
- digoxin (används mot hjärtsvikt)
- cyklosporin (används för att minska kroppens försvarsmekanismer)
- kinidin och diltiazem (används mot onormal hjärtrytm)
- betablockerare och verapamil (används mot högt blodtryck).

Tala i synnerhet om för din läkare eller apotekspersonal om du tar några av följande läkemedel som ökar blödningsrisken:

- ”orala antikoagulantia” – kallas ofta ”blodförtunnande medel” och omfattar bland annat warfarin.
- ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (förkortas ofta NSAID), som ofta används som smärtstillande medel, till exempel ibuprofen och naproxen.
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (förkortas SSRI) som används som antidepressiva läkemedel, till exempel paroxetin, sertralin och citalopram
- andra läkemedel, som ketokonazol (används mot svampinfektioner), klaritromycin (används mot bakterieinfektioner), nefazodon (ett antidepressivt läkemedel), ritonavir och atazanavir (används mot HIV-infektion och AIDS), cisaprid (används mot halsbränna), ergotalkaloider (används mot migrän och huvudvärk).

På grund av att du tar Brilique kan du ha en ökad risk för blödningar. Därför ska du tala om för din läkare att du tar Brilique om han eller hon ger dig fibrinolytika (kallas ofta ”blodproppslösande medel”), till exempel streptokinas eller alteplas.

Graviditet och amning

Användning av Brilique rekommenderas inte om man är gravid eller kan bli gravid. Kvinnor ska använda lämpliga preventivmedel för att undvika graviditet medan de tar det här läkemedlet.

Innan du tar detta läkemedel ska du tala med din läkare om du ammar. Läkaren kommer att diskutera nyttan och riskerna med att ta Brilique under denna tid med dig.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Brilique påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du känner dig yr eller förvirrad när du tar detta läkemedel ska du vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

3. Hur du tar Brilique

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Så här mycket ska du ta

- Den vanliga dosen är en tablett à 60 mg två gånger dagligen. Fortsätt att ta Brilique så länge läkaren säger att du ska göra det.
- Ta detta läkemedel vid ungefär samma tid varje dag (till exempel en tablett på morgonen och en på kvällen).

Att ta Brilique med andra läkemedel för att förhindra blodproppar

Vanligtvis säger din läkare också till dig att ta acetylsalicylsyra. Det är ett ämne som finns i många läkemedel som används för att förhindra blodproppar. Din läkare talar om för dig hur mycket du ska ta (vanligen 75-150 mg om dagen).

Hur du tar Brilique

- Du kan ta tablettens med eller utan mat.
- Du kan kontrollera när du senast tog en Brilique-tablett genom att titta på blisterkartan. Där finns det en sol (för morgonen) och en måne (för kvällen). På så vis kan du se om du har tagit dosen eller inte.

Om du har svårt att svälja tablett

Om du har svårt att svälja tablett kan du krossa den och blanda med vatten enligt följande:

- Krossa tablett till ett fint pulver
- Häll pulvret i ett halvt glas vatten
- Rör om och drick omedelbart
- För att vara säker på att inget läkemedel blir kvar, sköljer du det tomma glaset med ytterligare ett halvt glas vatten och dricker det

Om du är inlagd på sjukhus kan du få denna tablett, blandad med lite vatten, given med en slang via näsan (nasogastrisk sond) ned i magen.

Om du har tagit för stor mängd av Brilique

Om du har tagit för stor mängd av Brilique ska du kontakta en läkare eller åka till sjukhuset omedelbart. Ta med läkemedelsförpackningen. Du kan ha en ökad risk för blödning.

Om du har glömt att ta Brilique

- Om du har glömt att ta en dos ska du bara ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Brilique

Sluta inte att ta Brilique utan att ha talat med din läkare. Ta detta läkemedel regelbundet och så länge som din läkare fortsätter att skriva ut det. Om du slutar att ta Brilique kan det öka risken för att du får ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dör i hjärtkärlsjukdom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel:

Brilique påverkar blodets koagulering, så de flesta biverkningarna har att göra med blödning. Blödning kan uppkomma var som helst i kroppen. Viss blödning är vanlig (som blåmärken och näsblod). Svår blödning är mindre vanlig, men kan vara livshotande.

Kontakta läkare omedelbart om du märker något av följande – du kan behöva akut medicinsk vård:

- **Blödning i hjärnan eller på skallbenets insida är en mindre vanlig biverkan och kan vara tecken på stroke så som:**
 - plötslig domning eller svaghet i armen, benet eller ansiktet, speciellt om det bara berör ena sidan av kroppen
 - plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå andra
 - plötsliga svårigheter att gå eller försämrad balans eller koordination
 - plötslig yrsel eller plötslig svår huvudvärk utan någon känd orsak
- **Tecken på blödning som:**
 - allvarlig blödning eller blödning du inte får kontroll över
 - oväntad blödning eller blödning som varar länge
 - rosa, röd eller brun urin
 - kräkning av rött blod eller om uppkastningarna ser ut som kaffesump
 - röd eller svart avföring (tjårliknande)
 - hosta eller kräkning innehållande blod
- **Svimning (synkope)**
 - en tillfällig förlust av medvetandet på grund av plötsligt minskad blodtillförsel till hjärnan (vanligt)

Tala med din läkare om du märker något av nedanstående:

- **Andfåddhet – detta är mycket vanligt.** Den kan bero på din hjärtsjukdom eller på något annat, eller vara en biverkning av Brilique. Andfåddhet som beror på Brilique brukar vara lindrig och beskrivs som ett plötsligt, oväntat behov av luft. Detta uppkommer vanligtvis i vila och kan förekomma under de första veckorna av behandlingen och kan gå över hos många. Om andfåddheten blir värre eller varar länge ska du tala med din läkare. Läkaren bestämmer om den behöver behandlas eller undersökas ytterligare.

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Hög nivå av urinsyra i blodet (ses vid blodprov)
- Blödning orsakad av blodrubbningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Blåmärken
- Huvudvärk
- Yrsel eller en känsla av att rummet snurrar
- Diarré eller matsmältningsbesvär
- Illamående
- Förstoppning
- Utslag
- Klåda
- Svår smärta och svullnad i lederna – tecken på gikt
- Känsla av yrsel eller svindel, eller dimsyn – tecken på lågt blodtryck
- Näsblood
- Kraftigare blödning än normalt efter en operation eller från skador (t.ex. vid rakning) eller sår
- Blödning från magsäckens insida (magsår)
- Blödande tandkött

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allergisk reaktion – hudutslag, klåda eller svullet ansikte eller svullna läppar/svullen tunga kan vara tecken på en allergisk reaktion
- Förvirring
- Synproblem på grund av blod i ögat
- Blödning från slidan som är kraftigare, eller kommer på annan tid, än din vanliga menstruationsblödning
- Blödning i leder och muskler som orsakar smärtsam svullnad
- Blod i örat
- Inre blödning, som kan orsaka yrsel eller svindelkänsla

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Brilique ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tikagrelor. Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg tikagrelor.
- Övriga innehållsämnen är
Tablettkärna: mannitol (E421), kalciumvätefosfatdihydrat, natriumstärkelseglykolat typ A, hydroxiopropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), makrogol 400, svart järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filmdragerade tabletter (nedan kallade tabletter): Tabletterna är runda, bikonvexa, rosa, filmdragerade och märkta med ”60” ovanför ”T” på ena sidan.

Brilique saluförs i:

- standardblister (med sol-/månsymboler) i kartonger med 60 och 180 tabletter
- kalenderblister (med sol-/månsymboler) i kartonger med 14, 56 och 168 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Tillverkare:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Tillverkare:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Brilique 90 mg filmdragerade tabletter tikagrelor

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Brilique är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Brilique
3. Hur du tar Brilique
4. Eventuella biverkningar
6. Hur Brilique ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Brilique är och vad det används för

Vad Brilique är

Brilique innehåller en aktiv substans som kallas tikagrelor. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas trombocythämmande läkemedel.

Vad Brilique används för

Brilique ska, i kombination med acetylsalicylsyra (ett annat trombocythämmande läkemedel), endast användas av vuxna. Du har fått detta läkemedel eftersom du har haft:

- en hjärtinfarkt, eller
- instabil angina (kärlekskramp eller bröstsmärtor som inte kan hållas under kontroll).

Det minskar riskerna för att du ska få ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dö av hjärtkärlsjukdom.

Hur Brilique fungerar

Brilique påverkar celler som kallas ”blodplättar” (eller trombocyter). Det är mycket små blodceller som hjälper till att stoppa blödningar. De gör det genom att klumpa ihop så att de kan plugga igen de små hålen i blodkärl som blivit skadade.

Men blodplättarna kan också bilda blodproppar inuti sjukdomsdrabbade blodkärl i hjärtat och hjärnan. Det kan vara mycket farligt eftersom

- blodproppen kan stänga av blodflödet totalt; vilket kan orsaka en hjärtattack (hjärtinfarkt) eller en stroke, eller
- blodproppen kan delvis blockera blodkärlen till hjärtat; då blir blodflödet till hjärtat mindre. Det kan göra att man får bröstsmärtor som kommer och går (så kallad ”instabil angina”).

Brilique hjälper till så att blodplättarna inte klumpar ihop sig. Då minskar risken för att det ska bildas en blodpropp som kan minska blodflödet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Brilique

Ta inte Brilique

- om du är allergisk mot tikagrelor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har blödningar just nu.
- om du har haft en stroke där orsaken var en blödning i hjärnan.
- om du har svår leversjukdom.
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ketokonazol (används mot svampinfektioner)
 - klaritromycin (används mot bakterieinfektioner)
 - nefazodon (ett antidepressivt läkemedel)
 - ritonavir och atazanavir (används mot HIV-infektion och AIDS).

Använd inte Brilique om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker ska du tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Brilique

- om du har en ökad risk för blödningar på grund av
 - att du nyligen har skadats allvarligt
 - att du nyligen har opererats (även ingrepp som rör tänderna, fråga din tandläkare om detta)
 - att du har en sjukdom som påverkar blodkoagulationen
 - att du nyligen har haft blödningar från mage eller tarm (till exempel magsår eller tjocktarmspolyper)
- om du ska opereras (även ingrepp som rör tänderna) vid något tillfälle medan du tar Brilique. Anledningen är den ökade risken för blödning. Det kan hända att din läkare vill att du ska sluta ta detta läkemedel 7 dagar före operationen.
- om din puls är onormalt låg (vanligen under 60 slag per minut) och du inte redan har fått inopererat en liten apparat som gör att hjärtat slår i rätt takt (en pacemaker).
- om du har astma eller andra lungproblem eller andningsbesvär.
- om du har haft problem med levern eller har tidigare haft en sjukdom som kan ha påverkat din lever.
- om ett blodprov har visat att du har mer urinsyra i blodet än vad som är vanligt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du inte är alldeles säker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Brilique rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Brilique

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Orsaken är att Brilique kan påverka hur vissa läkemedel fungerar och vissa läkemedel kan påverka Brilique.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- mer än 40 mg dagligen av antingen simvastatin eller lovastatin (läkemedel som används mot höga kolesterolvärden)
- rifampicin (ett antibiotikum)
- fenytoin, karbamazepin och fenobarbital (används mot krampanfall)
- digoxin (används mot hjärtsvikt)
- cyklosporin (används för att minska kroppens försvarsmekanismer)
- kinidin och diltiazem (används mot onormal hjärtrytm)
- betablockerare och verapamil (används mot högt blodtryck).

Tala i synnerhet om för din läkare eller apotekspersonal om du tar några av följande läkemedel som ökar blödningsrisken:

- ”orala antikoagulantia” – kallas ofta ”blodförtunnande medel” och omfattar bland annat warfarin.
- ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (förkortas ofta NSAID), som ofta används som smärtstillande medel, till exempel ibuprofen och naproxen.
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (förkortas SSRI) som används som antidepressiva läkemedel, till exempel paroxetin, sertralin och citalopram
- andra läkemedel, som ketokonazol (används mot svampinfektioner), klaritromycin (används mot bakterieinfektioner), nefazodon (ett antidepressivt läkemedel), ritonavir och atazanavir (används mot HIV-infektion och AIDS), cisaprid (används mot halsbränna), ergotalkaloider (används mot migrän och huvudvärk).

På grund av att du tar Brilique kan du ha en ökad risk för blödningar. Därför ska du tala om för din läkare att du tar Brilique om han eller hon ger dig fibrinolytika (kallas ofta ”blodproppslösande medel”), till exempel streptokinas eller alteplas.

Graviditet och amning

Användning av Brilique rekommenderas inte om man är gravid eller kan bli gravid. Kvinnor ska använda lämpliga preventivmedel för att undvika graviditet medan de tar det här läkemedlet.

Innan du tar detta läkemedel ska du tala med din läkare om du ammar. Läkaren kommer att diskutera nyttan och riskerna med att ta Brilique under denna tid med dig.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Brilique påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du känner dig yr eller förvirrad när du tar detta läkemedel ska du vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

3. Hur du tar Brilique

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Så här mycket ska du ta

- Startdosen är två tabletter samtidigt (en laddningsdos på 180 mg). Vanligen får du denna dos på sjukhuset.
- Efter denna startdos är den vanliga dosen en tablett à 90 mg två gånger dagligen under upp till 12 månader, om din läkare inte säger något annat.
- Ta detta läkemedel vid ungefär samma tid varje dag (till exempel en tablett på morgonen och en på kvällen).

Att ta Brilique med andra läkemedel för att förhindra blodproppar

Vanligtvis säger din läkare också till dig att ta acetylsalicylsyra. Det är ett ämne som finns i många läkemedel som används för att förhindra blodproppar. Din läkare talar om för dig hur mycket du ska ta (vanligen 75-150 mg om dagen).

Hur du tar Brilique

- Du kan ta tablettens med eller utan mat.
- Du kan kontrollera när du senast tog en Brilique-tablett genom att titta på blisterkartan. Där finns det en sol (för morgonen) och en måne (för kvällen). På så vis kan du se om du har tagit dosen eller inte.

Om du har svårt att svälja tablett

Om du har svårt att svälja tablett kan du krossa den och blanda med vatten enligt följande:

- Krossa tablett till ett fint pulver
- Häll pulvret i ett halvt glas vatten
- Rör om och drick omedelbart
- För att vara säker på att inget läkemedel blir kvar, skölj du det tomma glaset med ytterligare ett halvt glas vatten och dricker det

Om du är inlagd på sjukhus kan du få denna tablett, blandad med lite vatten, given med en slang via näsan (nasogastrisk sond) ned i magen.

Om du har tagit för stor mängd av Brilique

Om du har tagit för stor mängd av Brilique ska du kontakta en läkare eller åka till sjukhuset omedelbart. Ta med läkemedelsförpackningen. Du kan ha en ökad risk för blödning.

Om du har glömt att ta Brilique

- Om du har glömt att ta en dos ska du bara ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Brilique

Sluta inte att ta Brilique utan att ha talat med din läkare. Ta detta läkemedel regelbundet och så länge som din läkare fortsätter att skriva ut det. Om du slutar att ta Brilique kan det öka risken för att du får ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dör i hjärtkärlsjukdom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel:

Brilique påverkar blodets koagulering, så de flesta biverkningarna har att göra med blödning. Blödning kan uppkomma var som helst i kroppen. Viss blödning är vanlig (som blåmärken och näsblod). Svår blödning är mindre vanlig, men kan vara livshotande.

Kontakta läkare omedelbart om du märker något av följande – du kan behöva akut medicinsk vård:

- **Blödning i hjärnan eller på skallbenets insida är en mindre vanlig biverkan och kan vara tecken på stroke så som:**
 - plötslig domning eller svaghet i armen, benet eller ansiktet, speciellt om det bara berör ena sidan av kroppen
 - plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå andra
 - plötsliga svårigheter att gå eller försämrad balans eller koordination
 - plötslig yrsel eller plötslig svår huvudvärk utan någon känd orsak
- **Tecken på blödning som:**
 - allvarlig blödning eller blödning du inte får kontroll över
 - oväntad blödning eller blödning som varar länge
 - rosa, röd eller brun urin
 - kräkning av rött blod eller om uppkastningarna ser ut som kaffesump
 - röd eller svart avföring (tjälriknande)
 - hosta eller kräkning innehållande blod
- **Svimning (synkope)**
 - en tillfällig förlust av medvetandet på grund av plötsligt minskad blodtillförsel till hjärnan (vanligt)

Tala med din läkare om du märker något av nedanstående:

- **Andfåddhet – detta är mycket vanligt.** Den kan bero på din hjärtsjukdom eller på något annat, eller vara en biverkning av Brilique. Andfåddhet som beror på Brilique brukar vara lindrig och beskrivs som ett plötsligt, oväntat behov av luft. Detta uppkommer vanligtvis i vila och kan förekomma under de första veckorna av behandlingen och kan gå över hos många. Om andfåddheten blir värre eller varar länge ska du tala med din läkare. Läkaren bestämmer om den behöver behandlas eller undersökas ytterligare.

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Hög nivå av urinsyra i blodet (ses vid blodprov)
- Blödning orsakad av blodrubbningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Blåmärken
- Huvudvärk
- Yrsel eller en känsla av att rummet snurrar
- Diarré eller matsmältningsbesvär
- Illamående
- Förstoppning
- Utslag
- Klåda
- Svår smärta och svullnad i lederna – tecken på gikt
- Känsla av yrsel eller svindel, eller dimsyn – tecken på lågt blodtryck
- Näsblood
- Kraftigare blödning än normalt efter en operation eller från skador (t.ex. vid rakning) eller sår
- Blödning från magsäckens insida (magsår)
- Blödande tandkött

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allergisk reaktion – hudutslag, klåda eller svullet ansikte eller svullna läppar/svullen tunga kan vara tecken på en allergisk reaktion
- Förvirring
- Synproblem på grund av blod i ögat
- Blödning från slidan som är kraftigare, eller kommer på annan tid, än din vanliga menstruationsblödning
- Blödning i leder och muskler som orsakar smärtsam svullnad
- Blod i örat
- Inre blödning, som kan orsaka yrsel eller svindelkänsla

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Brilique ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tikagrelor. Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg tikagrelor.
- Övriga innehållsämnen är
Tablettkärna: mannitol (E421), kalciumvätefosfatdihydrat, natriumstärkelseglykolat typ A, hydroxiopropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), talk, makrogol 400 och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filmdragerade tabletter (nedan kallade tabletter): Tabletterna är runda, bikonvexa, gula, filmdragerade och märkta med "90" ovanför "T" på ena sidan.

Brilique saluförs i:

- standardblister (med sol-/månsymboler) i kartonger med 60 och 180 tabletter
- kalenderblister (med sol-/månsymboler) i kartonger med 14, 56 och 168 tabletter
- perforerade endosblister i kartong med 100 x 1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Tillverkare:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Brilique 90 mg munsönderfallande tabletter tikagrelor

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Brilique är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Brilique
3. Hur du tar Brilique
4. Eventuella biverkningar
7. Hur Brilique ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Brilique är och vad det används för

Vad Brilique är

Brilique innehåller en aktiv substans som kallas tikagrelor. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas trombocythämmande läkemedel.

Vad Brilique används för

Brilique ska, i kombination med acetylsalicylsyra (ett annat trombocythämmande läkemedel), endast användas av vuxna. Du har fått detta läkemedel eftersom du har haft:

- en hjärtinfarkt, eller
- instabil angina (kärlekskramp eller bröstsmärtor som inte kan hållas under kontroll).

Det minskar riskerna för att du ska få ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dö av hjärtkärlsjukdom.

Hur Brilique fungerar

Brilique påverkar celler som kallas ”blodplättar” (eller trombocyter). Det är mycket små blodceller som hjälper till att stoppa blödningar. De gör det genom att klumpa ihop så att de kan plugga igen de små hålen i blodkärl som blivit skadade.

Men blodplättarna kan också bilda blodproppar inuti sjukdomsdrabbade blodkärl i hjärtat och hjärnan. Det kan vara mycket farligt eftersom

- blodproppen kan stänga av blodflödet totalt; vilket kan orsaka en hjärtattack (hjärtinfarkt) eller en stroke, eller
- blodproppen kan delvis blockera blodkärlen till hjärtat; då blir blodflödet till hjärtat mindre. Det kan göra att man får bröstsmärtor som kommer och går (så kallad ”instabil angina”).

Brilique hjälper till så att blodplättarna inte klumpar ihop sig. Då minskar risken för att det ska bildas en blodpropp som kan minska blodflödet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Brilique

Ta inte Brilique

- om du är allergisk mot tikagrelor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har blödningar just nu.
- om du har haft en stroke där orsaken var en blödning i hjärnan.
- om du har svår leversjukdom.
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ketokonazol (används mot svampinfektioner)
 - klaritromycin (används mot bakterieinfektioner)
 - nefazodon (ett antidepressivt läkemedel)
 - ritonavir och atazanavir (används mot HIV-infektion och AIDS).

Använd inte Brilique om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker ska du tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Brilique

- om du har en ökad risk för blödningar på grund av
 - att du nyligen har skadats allvarligt
 - att du nyligen har opererats (även ingrepp som rör tänderna, fråga din tandläkare om detta)
 - att du har en sjukdom som påverkar blodkoagulationen
 - att du nyligen har haft blödningar från mage eller tarm (till exempel magsår eller tjocktarmspolyper)
- om du ska opereras (även ingrepp som rör tänderna) vid något tillfälle medan du tar Brilique. Anledningen är den ökade risken för blödning. Det kan hända att din läkare vill att du ska sluta ta detta läkemedel 7 dagar före operationen.
- om din puls är onormalt låg (vanligen under 60 slag per minut) och du inte redan har fått inopererat en liten apparat som gör att hjärtat slår i rätt takt (en pacemaker).
- om du har astma eller andra lungproblem eller andningsbesvär.
- om du har haft problem med levern eller har tidigare haft en sjukdom som kan ha påverkat din lever.
- om ett blodprov har visat att du har mer urinsyra i blodet än vad som är vanligt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du inte är alldeles säker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Brilique rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Brilique

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Orsaken är att Brilique kan påverka hur vissa läkemedel fungerar och vissa läkemedel kan påverka Brilique.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- mer än 40 mg dagligen av antingen simvastatin eller lovastatin (läkemedel som används mot höga kolesterolvärden)
- rifampicin (ett antibiotikum)
- fenytoin, karbamazepin och fenobarbital (används mot krampanfall)
- digoxin (används mot hjärtsvikt)
- cyklosporin (används för att minska kroppens försvarsmekanismer)
- kinidin och diltiazem (används mot onormal hjärtrytm)
- betablockerare och verapamil (används mot högt blodtryck).

Tala i synnerhet om för din läkare eller apotekspersonal om du tar några av följande läkemedel som ökar blödningsrisken:

- ”orala antikoagulantia” – kallas ofta ”blodförtunnande medel” och omfattar bland annat warfarin.
- ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (förkortas ofta NSAID), som ofta används som smärtstillande medel, till exempel ibuprofen och naproxen.
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (förkortas SSRI) som används som antidepressiva läkemedel, till exempel paroxetin, sertralin och citalopram
- andra läkemedel, som ketokonazol (används mot svampinfektioner), klaritromycin (används mot bakterieinfektioner), nefazodon (ett antidepressivt läkemedel), ritonavir och atazanavir (används mot HIV-infektion och AIDS), cisaprid (används mot halsbränna), ergotalkaloider (används mot migrän och huvudvärk).

På grund av att du tar Brilique kan du ha en ökad risk för blödningar. Därför ska du tala om för din läkare att du tar Brilique om han eller hon ger dig fibrinolytika (kallas ofta ”blodproppslösande medel”), till exempel streptokinas eller alteplas.

Graviditet och amning

Användning av Brilique rekommenderas inte om man är gravid eller kan bli gravid. Kvinnor ska använda lämpliga preventivmedel för att undvika graviditet medan de tar det här läkemedlet.

Innan du tar detta läkemedel ska du tala med din läkare om du ammar. Läkaren kommer att diskutera nyttan och riskerna med att ta Brilique under denna tid med dig.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Brilique påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du känner dig yr eller förvirrad när du tar detta läkemedel ska du vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

3. Hur du tar Brilique

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Så här mycket ska du ta

- Startdosen är två tabletter samtidigt (en laddningsdos på 180 mg). Vanligen får du denna dos på sjukhuset.
- Efter denna startdos är den vanliga dosen en tablett à 90 mg två gånger dagligen under upp till 12 månader, om din läkare inte säger något annat.
- Ta detta läkemedel vid ungefär samma tid varje dag (till exempel en tablett på morgonen och en på kvällen).

Att ta Brilique med andra läkemedel för att förhindra blodproppar

Vanligtvis säger din läkare också till dig att ta acetylsalicylsyra. Det är ett ämne som finns i många läkemedel som används för att förhindra blodproppar. Din läkare talar om för dig hur mycket du ska ta (vanligen 75-150 mg om dagen).

Hur du tar Brilique

Öppna inte blistret förrän det är dags att ta läkemedlet

- Ta ut tablettens genom att riva upp blisterfolien – du ska inte trycka ut den genom folien eftersom tablettens kan gå sönder.
- Lägg tablettens på tungan och låt den lösas upp

- Du kan sedan svälja den med eller utan vatten

- Du kan ta tabletten med eller utan mat.

Om du är inlagd på sjukhus kan du få denna tablett, blandad med lite vatten, given med en slang via näsan (nasogastrisk sond) ned i magen.

Om du har tagit för stor mängd av Brilique

Om du har tagit för stor mängd av Brilique ska du kontakta en läkare eller åka till sjukhuset omedelbart. Ta med läkemedelsförpackningen. Du kan ha en ökad risk för blödning.

Om du har glömt att ta Brilique

- Om du har glömt att ta en dos ska du bara ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Brilique

Sluta inte att ta Brilique utan att ha talat med din läkare. Ta detta läkemedel regelbundet och så länge som din läkare fortsätter att skriva ut det. Om du slutar att ta Brilique kan det öka risken för att du får ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dör i hjärtkärlsjukdom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel:

Brilique påverkar blodets koagulering, så de flesta biverkningarna har att göra med blödning. Blödning kan uppkomma var som helst i kroppen. Viss blödning är vanlig (som blåmärken och näsblod). Svår blödning är mindre vanlig, men kan vara livshotande.

Kontakta läkare omedelbart om du märker något av följande – du kan behöva akut medicinsk vård:

- **Blödning i hjärnan eller på skallbenets insida är en mindre vanlig biverkan och kan vara tecken på stroke så som:**
 - plötslig domning eller svaghet i armen, benet eller ansiktet, speciellt om det bara berör ena sidan av kroppen
 - plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå andra
 - plötsliga svårigheter att gå eller försämrad balans eller koordination
 - plötslig yrsel eller plötslig svår huvudvärk utan någon känd orsak
- **Tecken på blödning som:**
 - allvarlig blödning eller blödning du inte får kontroll över
 - oväntad blödning eller blödning som varar länge
 - rosa, röd eller brun urin
 - kräkning av rött blod eller om uppkastningarna ser ut som kaffesump
 - röd eller svart avföring (tjärliknande)
 - hosta eller kräkning innehållande blod
- **Svimning (synkope)**
 - en tillfällig förlust av medvetandet på grund av plötsligt minskad blodtillförsel till hjärnan (vanligt)

Tala med din läkare om du märker något av nedanstående:

- **Andfåddhet – detta är mycket vanligt.** Den kan bero på din hjärtsjukdom eller på något annat, eller vara en biverkning av Brilique. Andfåddhet som beror på Brilique brukar vara lindrig och beskrivs som ett plötsligt, oväntat behov av luft. Detta uppkommer vanligtvis i vila och kan

förekomma under de första veckorna av behandlingen och kan gå över hos många. Om andfåddheten blir värre eller varar länge ska du tala med din läkare. Läkaren bestämmer om den behöver behandlas eller undersökas ytterligare.

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Hög nivå av urinsyra i blodet (ses vid blodprov)
- Blödning orsakad av blodrubbningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Blåmärken
- Huvudvärk
- Yrsel eller en känsla av att rummet snurrar
- Diarré eller matsmältningsbesvär
- Illamående
- Förstoppning
- Utslag
- Klåda
- Svår smärta och svullnad i lederna – tecken på gikt
- Känsla av yrsel eller svindel, eller dimsyn – tecken på lågt blodtryck
- Näsblood
- Kraftigare blödning än normalt efter en operation eller från skador (t.ex. vid rakning) eller sår
- Blödning från magsäckens insida (magsår)
- Blödande tandkött

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allergisk reaktion – hudutslag, klåda eller svullet ansikte eller svullna läppar/svullen tunga kan vara tecken på en allergisk reaktion
- Förvirring
- Synproblem på grund av blod i ögat
- Blödning från slidan som är kraftigare, eller kommer på annan tid, än din vanliga menstruationsblödning
- Blödning i leder och muskler som orsakar smärtsam svullnad
- Blod i örat
- Inre blödning, som kan orsaka yrsel eller svindelkänsla

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Brilique ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tikagrelor. Varje munsönderfallande tablett innehåller 90 mg tikagrelor.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460), krosopovidon (E1202), xylitol (E967), vattenfritt kalciumvätefosfat (E341), natriumstearylfumarat, hydroxipropylcellulosa (E463), kolloidal vattenfri kiseldioxid

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De munsönderfallande tablettorna är runda, platta med avfasade kanter, vita till blekt rosa märkta med ”90” ovanför ”TI” på ena sidan.

Brilique saluförs i:

- perforerade enhetsdosblister i kartong med 10 x 1, 56 x 1 och 60 x 1 munsönderfallande tabletter
- Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Tillverkare:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

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 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.