# ANHANG I

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 60 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 60 mg Ticagrelor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, bikonvexe, rosafarbene Tabletten, mit der Prägung „60“ über „T“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- akutem Koronarsyndrom *(acute coronary syndrome,* ACS) oder
- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Patienten, die Brilique einnehmen, sollten ebenfalls täglich eine niedrige ASS-Erhaltungsdosis von 75-150 mg einnehmen, sofern dies nicht ausdrücklich kontraindiziert ist.

*Akutes Koronarsyndrom*
Eine Therapie mit Brilique sollte mit einer einmaligen Initialdosis von 180 mg (zwei 90-mg-Tabletten) begonnen und dann mit 90 mg 2-mal täglich fortgesetzt werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Brilique 90 mg 2-mal täglich bei ACS-Patienten für die Dauer von 12 Monaten aufrechtzuerhalten, sofern nicht ein Abbruch der Therapie klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit ACS, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen haben und ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, kann ein Absetzen von ASS nach 3 Monaten in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sollte Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung über 9 Monate fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Myokardinfarkt in der Vorgeschichte*
Brilique 60 mg 2-mal täglich ist die empfohlene Dosierung, wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1) erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Zur

Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Wenn eine Umstellung erforderlich ist, sollte die erste Brilique-Dosis 24 Stunden nach der letzten Dosis des anderen thrombozytenhemmenden Arzneimittels gegeben werden.

*Ausgelassene Dosis*
Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Ein Patient, der eine Dosis Brilique versäumt hat, sollte nur eine Tablette (die nächste Dosis) zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

*Besondere Patientengruppen*
*Ältere Patienten*
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Über Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Informationen vor. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, Ticagrelor sollte jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt keine relevante Anwendung von Ticagrelor bei Kindern mit Sichelzellkrankheit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Brilique kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette(n) im Ganzen hinunterzuschlucken, können die Tabletten zu einem feinen Pulver zerstoßen werden. Dieses wird dann in ein halbvolles Glas mit Wasser gegeben und umgehend getrunken. Das Glas sollte mit einem weiteren halben Glas Wasser nachgespült und der Inhalt getrunken werden. Die Mischung kann auch über eine transnasale Magensonde gegeben werden (CH8 oder größer). Es ist wichtig, die transnasale Magensonde nach der Gabe der Mischung mit Wasser durchzuspülen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8).
- Aktive pathologische Blutung.
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).
- Gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir), da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko
Bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist, muss der Nutzen von Ticagrelor im Hinblick auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse gegenüber den Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Sofern klinisch indiziert, sollte Ticagrelor bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit Blutungsneigung (z. B. aufgrund eines kürzlich zurückliegenden Traumas, einer kürzlich durchgeführten Operation, Blutgerinnungsstörungen, einer aktiven oder vor Kurzem aufgetretenen gastrointestinalen Blutung) oder mit erhöhtem Traumarisiko. Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver pathologischer Blutung, bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Ticagrelor gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), orale Antikoagulanzien und/oder Fibrinolytika).

In zwei randomisierten kontrollierten Studien (TICO und TWILIGHT) bei Patienten mit ACS, die sich einem PCI-Eingriff mit einem Wirkstoff-freisetzenden Stent unterzogen hatten, konnte gezeigt werden, dass das Absetzen von ASS nach 3 Monaten dualer Thrombozytenaggregationshemmung (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) mit Ticagrelor und ASS und die Fortsetzung der Behandlung mit Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung (*single antiplatelet therapy*, SAPT) für 9 bzw. 12 Monate das Blutungsrisiko verringert, ohne dass ein Anstieg des Risikos schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*, MACE) im Vergleich zu einer fortgesetzten DAPT beobachtet wurde. Die Entscheidung, ASS nach 3 Monaten abzusetzen und Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung für 9 Monate bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko fortzusetzen, sollte auf einer klinischen Beurteilung unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos gegenüber dem Risiko thrombotischer Ereignisse basieren (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytentransfusionen konnten bei gesunden Probanden den thrombozytenfunktionshemmenden Effekt von Ticagrelor nicht aufheben und es ist unwahrscheinlich, dass diese von klinischem Nutzen bei Patienten mit Blutungen sind. Da die Blutungszeit durch die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Desmopressin nicht reduziert wurde, ist es unwahrscheinlich, dass klinische Blutungsereignisse mit Desmopressin wirksam behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Eine antifibrinolytische Therapie (Aminocapronsäure oder Tranexamsäure) und/oder die Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa können die Hämostase erhöhen. Die Anwendung von Ticagrelor kann wiederaufgenommen werden, wenn die Ursache der Blutung festgestellt und unter Kontrolle gebracht wurde.

Operation
Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Arzt oder Zahnarzt vor jeder geplanten Operation und bevor ein neues Arzneimittel eingenommen wird, über die Einnahme von Ticagrelor zu informieren.

Bei PLATO-Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen haben, zeigten sich unter Ticagrelor mehr Blutungen als unter Clopidogrel, wenn die Behandlung innerhalb 1 Tages vor der Operation abgesetzt wurde. Die Anzahl schwerer Blutungen war jedoch ähnlich im Vergleich mit Clopidogrel bei Beendigung der Therapie 2 oder mehr Tage vor der Operation (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und kein thrombozytenfunktionshemmender Effekt erwünscht ist, sollte Ticagrelor 5 Tage vor der Operation abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall
ACS-Patienten mit einem vorangegangenen ischämischen Schlaganfall können bis zu 12 Monate lang mit Ticagrelor behandelt werden (PLATO-Studie).

In PEGASUS waren Patienten mit MI in der Vorgeschichte mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall nicht eingeschlossen. Aufgrund fehlender Daten wird daher bei diesen Patienten eine Behandlung über ein Jahr hinaus nicht empfohlen.

Eingeschränke Leberfunktion
Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die Erfahrungen mit Ticagrelor bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt, deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einem Risiko für bradykarde Ereignisse
Die Überwachung mittels Holter-EKG hat während der Behandlung mit Ticagrelor, verglichen mit Clopidogrel, eine erhöhte Häufigkeit von meist asymptomatischen ventrikulären Pausen gezeigt. Patienten mit einem erhöhten Risiko für bradykarde Ereignisse (z. B. Patienten ohne Herzschrittmacher, die Sinusknotensyndrom, AV-Block II. oder III. Grades oder bradykardiebedingte Synkopen aufweisen) wurden von den Hauptstudien ausgeschlossen, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bewertet wurden. Daher sollte Ticagrelor aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zusätzlich sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen. Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Holter-Substudie im Rahmen von PLATO hatten unter Ticagrelor mehr Patienten während der akuten Phase ihres ACS ventrikuläre Pausen ≥ 3 Sekunden als unter Clopidogrel. Der durch das Holter-EKG ermittelte Anstieg von ventrikulären Pausen unter Ticagrelor war bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz *(chronic heart failure,* CHF) während der akuten Phase des Koronarsyndroms höher als in der Gesamtpopulation der Studie. Nach einem Monat Behandlung mit Ticagrelor zeigte sich kein Unterschied mehr zur Gesamtpopulation oder im Vergleich zu Clopidogrel. Bei dieser Patientenpopulation waren mit diesem Ungleichgewicht (einschließlich Synkope oder Implantation eines Herzschrittmachers) keine nachteiligen klinischen Folgen verbunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bradyarrhythmische Ereignisse und AV-Blöcke sind nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), vor allem bei Patienten mit ACS, bei denen eine kardiale Ischämie und begleitende Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken oder die kardiale Erregungsleitung beeinflussen, potenzielle Störfaktoren darstellen. Der klinische Zustand des Patienten und die Begleitmedikation sollten vor einer Anpassung der Behandlung als mögliche Ursachen bewertet werden.

Dyspnoe
Dyspnoe wurde bei Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, berichtet. Die Dyspnoe ist üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität und geht oft zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich ist. Patienten mit Asthma/chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung *(chronic obstructive pulmonary disease,* COPD) haben unter Ticagrelor möglicherweise ein erhöhtes absolutes Risiko, eine Dyspnoe zu erleiden. Ticagrelor sollte bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde noch nicht geklärt. Sollte ein Patient über eine neu aufgetretene Dyspnoe oder eine Verlängerung bzw. Verschlechterung einer bestehenden Dyspnoe berichten, so sollte dies vollständig abgeklärt werden. Wenn die Behandlung mit Ticagrelor nicht toleriert wird, sollte sie beendet werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.8.

Zentrale Schlafapnoe
Zentrale Schlafapnoe einschließlich Cheyne-Stokes-Atmung ist nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden. Bei Verdacht auf eine zentrale Schlafapnoe sollte eine weitere klinische Bewertung erwogen werden.

Kreatinin-Erhöhungen
Die Kreatinin-Werte können während der Behandlung mit Ticagrelor ansteigen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Die Nierenfunktion sollte gemäß der medizinischen Routine überprüft werden. Bei ACS-Patienten wird einen Monat nach Beginn der Ticagrelor-Behandlung außerdem eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, mit besonderer Aufmerksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit mäßigen/schweren Nierenfunktionsstörungen und denjenigen, die gleichzeitig mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden.

Harnsäure-Erhöhungen
Hyperurikämie kann während der Behandlung mit Ticagrelor auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Hyperurikämie oder arthritischer Gicht in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Als Vorsichtsmaßnahme wird von der Anwendung von Ticagrelor bei Patienten mit Harnsäure-Nephropathie abgeraten.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) wurde sehr selten unter Anwendung von Ticagrelor berichtet. Anzeichen hierfür sind Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie, die entweder mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber einhergehen. Eine TTP kann potenziell letal verlaufen und erfordert daher eine sofortige Behandlung einschließlich Plasmapherese.

Beeinflussung von Plättchen-Funktionstests zur Diagnose Heparin-induzierter Thrombozytopenien (HIT)
Beim Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungstest (HIPA), der zur Diagnose von HIT verwendet wird, aktivieren Anti-Plättchenfaktor 4/Heparin-Antikörper im Patientenserum Thrombozyten von gesunden Spendern in Gegenwart von Heparin.
Bei Patienten, die Ticagrelor eingenommen hatten, wurden falsch negative Ergebnisse für HIT mittels eines Plättchen-Funktionstests (einschließlich, aber möglicherweise nicht beschränkt auf den HIPA-Test) berichtet. Dies hängt mit der Hemmung des $P2Y_{12}$-Rezeptors auf den gesunden Spenderplättchen im Test durch Ticagrelor im Serum/Plasma des Patienten zusammen. Für die Interpretation der HIT-Plättchen-Funktionstests sind Informationen über die gleichzeitige Behandlung mit Ticagrelor erforderlich.

Bei Patienten, die eine HIT entwickelt haben, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Weiterbehandlung mit Ticagrelor abgewogen werden, wobei sowohl der prothrombotische Zustand von HIT als auch das erhöhte Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Antikoagulanz- und Ticagrelor-Behandlung berücksichtigt werden sollte.

Andere
Basierend auf der in PLATO beobachteten Beziehung zwischen der ASS-Erhaltungsdosis und der relativen Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel, wird eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und hohen ASS-Erhaltungsdosen (> 300 mg) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Vorzeitiger Abbruch
Der vorzeitige Abbruch einer thrombozytenhemmenden Therapie, einschließlich Brilique, könnte zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären (CV) Tod, MI oder Schlaganfall aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten führen. Daher sollte eine vorzeitige Beendigung der Therapie vermieden werden.

Natrium
Brilique enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ticagrelor ist vor allem ein CYP3A4-Substrat und ein leichter Inhibitor von CYP3A4. Ticagrelor ist ebenfalls ein P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor. Es erhöht möglicherweise die Konzentration von P-gp-Substraten. Ticagrelor ist ein *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP)-Inhibitor.

Wirkungen von Arzneimitteln und anderen Produkten auf Ticagrelor

*CYP3A4-Inhibitoren*

- Starke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,4- bzw. 7,3-Fache. Die $C_{max}$ und die AUC des aktiven Metaboliten wurden um 89 % bzw. 56 % reduziert. Es ist davon auszugehen, dass andere starke CYP3A4-Inhibitoren (Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ähnliche Wirkungen haben. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Ticagrelor kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ von Ticagrelor um 69 % und die AUC um das 2,7-Fache und verringerte die $C_{max}$ des aktiven Metaboliten um 38 % und die AUC war unverändert. Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Diltiazem. Da davon auszugehen ist, dass andere mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin und Fluconazol) ähnliche Wirkungen haben, können diese ebenfalls zusammen mit Ticagrelor angewendet werden.
- Eine 2-fache Erhöhung der Ticagrelor-Konzentration wurde nach täglichem Verzehr großer Mengen Grapefruitsaft (3 x 200 ml) beobachtet. Bei einer in diesem Ausmaß erhöhten Konzentration ist bei den meisten Patienten keine klinische Relevanz zu erwarten.

*CYP3A-Induktoren*
Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Ticagrelor verringerte die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor um 73 % bzw. 86 %. Die $C_{max}$ des aktiven Metaboliten war unverändert und die AUC war jeweils um 46 % verringert. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und potenten CYP3A-Induktoren führt möglicherweise zur Abnahme der Konzentration und Wirksamkeit von Ticagrelor. Daher wird von ihrer gleichzeitigen Anwendung mit Ticagrelor abgeraten.

*Ciclosporin (P-gp- und CYP3A4-Inhibitor)*
Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (600 mg) und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ und AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,3- bzw. 2,8-Fache. Die AUC des aktiven Metaboliten wurde in Gegenwart von Ciclosporin um 32 % erhöht und die $C_{max}$ um 15 % verringert.

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und anderen Wirkstoffen vor, die ebenfalls potente P-gp-Inhibitoren und mäßige CYP3A4-Inhibitoren sind (z. B. Verapamil, Chinidin), die möglicherweise die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls erhöhen. Wenn diese Kombination nicht vermieden werden kann, sollte deren gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

*Andere*
Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Heparin, Enoxaparin und ASS oder Desmopressin im Vergleich zu Ticagrelor allein keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ticagrelor, den aktiven Metaboliten oder auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation hatte. Sofern klinisch indiziert, sollten Arzneimittel, die die Hämostase verändern, in Kombination mit Ticagrelor mit Vorsicht angewendet werden.

Eine verzögerte und verringerte Konzentration oraler $P2Y_{12}$-Inhibitoren, einschließlich Ticagrelor und seinem aktiven Metabolit, wurde bei ACS-Patienten, die mit Morphin behandelt wurden, beobachtet (35 % Reduktion der Ticagrelor-Konzentration). Diese Wechselwirkung steht möglicherweise im Zusammenhang mit einer verminderten Magen-Darm-Motilität und betrifft auch andere Opioide. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, jedoch deuten Daten auf eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit von Ticagrelor bei Patienten hin, die gleichzeitig Ticagrelor und Morphin erhalten. Bei ACS-Patienten, bei denen Morphin nicht abgesetzt werden kann und eine schnelle $P2Y_{12}$-Inhibition als wichtig erachtet wird, sollte die Anwendung parenteraler $P2Y_{12}$-Inhibitoren in Betracht gezogen werden.

Wirkungen von Ticagrelor auf andere Arzneimittel

*Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden*

- *Simvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der $C_{max}$ von Simvastatin um 81 % und der AUC um 56 %. Die $C_{max}$ der Simvastatinsäure wurde um 64 % erhöht und die AUC um 52 %, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-Fache kam. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Ticagrelor hat möglicherweise ähnliche Wirkungen auf Lovastatin. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Dosen von Simvastatin oder Lovastatin, die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen.
- *Atorvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Ticagrelor kam es zu einer Erhöhung der $C_{max}$ von Atorvastatinsäure um 23 % und der AUC um 36 %. Eine vergleichbare Erhöhung der AUC und der $C_{max}$ wurde für alle Metaboliten der Atorvastatinsäure beobachtet. Diese Erhöhungen werden als nicht klinisch relevant angesehen.
- Ein ähnlicher Effekt auf andere Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. 93 % der Patienten der PLATO-Studie, die Ticagrelor erhielten, nahmen verschiedene Statine ein. Es kamen in dieser Kohorte keine Bedenken über die Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme mit Statinen auf.

Ticagrelor ist ein leichter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid oder Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen, da Ticagrelor die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann.

*P-gp-Substrate (einschließlich Digoxin, Ciclosporin)*

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ von Digoxin um 75 % und die AUC um 28 %. Der mittlere Talspiegel von Digoxin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor um 30 % erhöht, wobei es in Einzelfällen zu einer maximalen Erhöhung auf das 2-Fache kam. In Gegenwart von Digoxin wurden die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten nicht beeinflusst. Daher wird eine angemessene klinische und/oder laborchemische Überwachung empfohlen, wenn P-gp-abhängige Arzneimittel mit geringem therapeutischem Index, wie Digoxin, gleichzeitig mit Ticagrelor angewendet werden.

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Blutspiegel von Ciclosporin. Der Effekt von Ticagrelor auf andere P-gp-Substrate wurde nicht untersucht.

*Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden*

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Tolbutamid führte bei keinem der Arzneimittel zu einer Veränderung der Plasmaspiegel, was darauf hindeutet, dass Ticagrelor kein CYP2C9-Inhibitor ist. Somit ist eine Veränderung des CYP2C9 vermittelten Metabolismus von Arzneimitteln wie Warfarin und Tolbutamid unwahrscheinlich.

*Rosuvastatin (BCRP-Substrat)*

Es wurde gezeigt, dass Ticagrelor die Konzentration von Rosuvastatin erhöht, was zu einem erhöhten Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen kann. Der Nutzen der Prävention

schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse durch die Anwendung von Rosuvastatin muss gegenüber den Risiken erhöhter Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen abgewogen werden.

*Orale Kontrazeptiva*
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol erhöhte die Konzentration von Ethinylestradiol um ungefähr 20 %, veränderte jedoch nicht die Pharmakokinetik von Levonorgestrel. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol mit Ticagrelor einen klinisch relevanten Effekt auf die Wirksamkeit dieser oralen Kontrazeptiva hat.

*Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen*
Aufgrund der Beobachtung meist asymptomatischer ventrikulärer Pausen und Bradykardie sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante Nebenwirkungen beobachtet.

*Andere Begleittherapien*
In klinischen Studien wurde Ticagrelor je nach Bedarf aufgrund von Begleiterkrankungen häufig langfristig zusammen mit ASS, Protonenpumpenhemmern, Statinen, Betablockern, Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern und kurzfristig auch mit Heparin, niedermolekularem Heparin und intravenösen GP-IIb/IIIa-Inhibitoren angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden keine Anzeichen für klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Heparin, Enoxaparin oder Desmopressin hatte keine Auswirkung auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (Activated Coagulation Time, ACT) oder auf die Bestimmung des Faktors Xa. Wegen potenzieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Hämostase verändern, jedoch mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund von Berichten über abnormale kutane Blutungen mit SSRI (z. B. Paroxetin, Sertralin und Citalopram) wird bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI mit Ticagrelor zur Vorsicht geraten, da dies das Blutungsrisiko erhöhen kann.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ticagrelor zu verhindern.

Schwangerschaft
Es gibt keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ticagrelor bei Schwangeren.
In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ticagrelor wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit
Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Ticagrelor und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Ticagrelor abgesetzt/nicht durchgeführt werden soll. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität
Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ticagrelor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Ticagrelor wurde über Schwindel und Verwirrtheit berichtet. Daher sollten Patienten, die diese Symptome bemerken, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Ticagrelor wurde in zwei großen Phase-3-Outcome-Studien (PLATO und PEGASUS) mit mehr als 39 000 Patienten evaluiert (siehe Abschnitt 5.1).

In PLATO kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Clopidogrel-Patienten (7,4 % *versus* 5,4 %). In PEGASUS kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Patienten, die die ASS-Monotherapie erhielten (16,1 % unter Ticagrelor 60 mg mit ASS *versus* 8,5 % unter ASS-Monotherapie). Die von den mit Ticagrelor behandelten Patienten am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Blutungen und Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von Studien mit Ticagrelor festgestellt worden oder wurden aufgrund von Erfahrungen nach Markteinführung gemeldet (Tabelle 1).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) aufgeführt. Für jede SOC werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den folgenden Kategorien definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, <1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1 – Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC)**

| SOC | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|---|
| *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)* | | | Tumorblutungen[a] | |
| *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | Blutungs-störungen, Blutungen[b] | | | Thrombotisch-thrombozyto-penische Purpura[c] |
| *Erkrankungen des Immunsystems* | | | Überempfindlich-keit, einschließlich Angioödem[c] | |
| *Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen* | Hyperurikämie[d] | Gicht/ Gichtarthritis | | |

| SOC | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|---|
| *Psychiatrische Erkrankungen* | | | Verwirrtheit | |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | | Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen | Intrakranielle Blutungen[m] | |
| *Augenerkrankungen* | | | Blutungen im Auge[e] | |
| *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* | | Vertigo | Blutungen im Ohr | |
| *Herzerkrankungen* | | | | Brady-arrhythmie, AV-Block[c] |
| *Gefäßerkrankungen* | | Hypotonie | | |
| *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* | Dyspnoe | Blutungen im respiratorischen System[f] | | |
| *Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes* | | Gastrointestinale Blutungen[g], Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Verstopfung | Retroperitoneale Blutungen | |
| *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes* | | Subkutane oder dermale Blutungen[h], Hautausschlag, Juckreiz | | |
| *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen* | | | Muskelblutungen[i] | |
| *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | | Harnwegs-blutungen[j] | | |
| *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* | | | Blutungen im Bereich der Geschlechts-organe[k] | |
| *Untersuchungen* | | Erhöhte Serumkreatinin-Werte[d] | | |
| *Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* | | Blutungen nach Eingriffen, traumatische Blutungen[l] | | |

[a] z. B. Blutungen aufgrund von Blasenkrebs, Magenkrebs, Darmkrebs
[b] z. B. erhöhte Neigung zu Blutergüssen, spontane Hämatome, hämorrhagische Diathese
[c] Nach Markteinführung identifiziert
[d] Häufigkeiten abgeleitet aus Laborbeobachtungen (Harnsäureanstiege >Obergrenze des Normwertes gegenüber einem Ausgangswert unterhalb oder innerhalb des Referenzbereiches. Kreatinin-Anstieg von > 50% gegenüber dem Ausgangswert.) und nicht Häufigkeit aus gemeldeten Nebenwirkungen anhand von Rohdaten.

[e] z. B. konjunktivale, renitale, intraokulare Blutungen
[f] z. B. Epistaxis, Hämoptysis
[g] z. B. Blutungen des Zahnfleisches, rektale Blutung, Blutung eines Magengeschwürs
[h] z. B. Ekchymose, Hautblutung, Petechien
[i] z. B. Hämarthrose, Muskelblutungen
[j] z. B. Hämaturie, hämorrhagische Zystitis
[k] z. B. vaginale Blutung, Hämatospermie, postmenopausale Blutungen
[l] z. B. Kontusion, traumatisches Hämatom, traumatische Blutungen
[m] d. h. spontane, interventionsbezogene oder traumatische intrakranielle Blutungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Blutungen*
*Ergebnisse zu Blutungen aus PLATO*
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PLATO-Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 12 (PLATO)**

| | **Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich N=9235** | **Clopidogrel 75 mg N=9186** | ***p*-Wert*** |
|---|---|---|---|
| PLATO gesamt schwerwiegend | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Nicht-CABG-bedingt PLATO schwerwiegend | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| PLATO gesamt schwerwiegend + leicht | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend + leicht | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| TIMI-definiert schwerwiegend | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| TIMI-definiert schwerwiegend + leicht | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

**Definition der Blutungskategorien:**
**Schwerwiegende tödliche/lebensbedrohliche Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder bei ≥ 4 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder tödlich; oder intrakraniell; oder intraperikardial mit kardialer Tamponade; oder mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten.
**Schwerwiegende andere:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l oder 2-3 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder erheblicher Behinderung.
**Leichte Blutung:** Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.
**TIMI schwerwiegende Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder intrakranieller Blutung.
**TIMI leichte Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l.
**p*-Wert ermittelt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen.

Es bestanden keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich des Anteils an PLATO schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen, PLATO gesamt schwerwiegenden Blutungen, TIMI schwerwiegenden Blutungen bzw. TIMI leichten Blutungen (Tabelle 2). Es traten jedoch unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel mehr kombinierte PLATO schwerwiegende + leichte Blutungen auf. Wenige Patienten in PLATO erlitten tödliche Blutungen: 20 (0,2 %) unter Ticagrelor und 23 (0,3 %) unter Clopidogrel (siehe Abschnitt 4.4).

Weder Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie noch Krankheitsgeschichte, einschließlich Schlaganfall in der Vorgeschichte oder transitorische ischämische Attacke, ließen auf eine allgemeine oder nicht-eingriffsbedingte PLATO schwerwiegende Blutung schließen. Deshalb wurde keine bestimmte Gruppe identifiziert, bei der ein Risiko für eine der Blutungskategorien bestand.

CABG-bedingte Blutungen:
In PLATO hatten 42 % der 1584 Patienten (12 % der Kohorte), die sich einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) unterzogen, eine PLATO schwerwiegend tödliche/lebensbedrohliche Blutung, wobei es keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen gab. Tödliche CABG-bedingte Blutungen traten in jeder der Therapiegruppen bei je 6 Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-CABG-bedingte und nicht-eingriffsbedingte Blutungen:
Es gab keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich der Nicht-CABG-bedingten PLATO-definierten schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen. Allerdings traten PLATO-definierte gesamt schwerwiegende, TIMI schwerwiegende und TIMI schwerwiegend + leichte Blutungen häufiger unter Ticagrelor auf. Gleichermaßen traten, wenn alle eingriffsbedingten Blutungen herausgerechnet wurden, unter Ticagrelor mehr Blutungen auf als unter Clopidogrel (Tabelle 2). Ein Absetzen der Therapie aufgrund von nicht durch einen Eingriff bedingten Blutungen war unter Ticagrelor häufiger (2,9 %) als unter Clopidogrel (1,2 %; p < 0,001).

Intrakranielle Blutungen:
Es traten unter Ticagrelor mehr intrakranielle, nicht durch einen Eingriff bedingte Blutungen (N=27 Blutungen bei 26 Patienten, 0,3 %) als unter Clopidogrel (N=14 Blutungen, 0,2 %) auf, wobei 11 Blutungen unter Ticagrelor und 1 unter Clopidogrel tödlich waren. Es gab keinen Unterschied bei den tödlichen Blutungen insgesamt.

*Ergebnisse zu Blutungen aus PEGASUS*
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PEGASUS-Studie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 36 (PEGASUS)**

| | **Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N=6958** | | **ASS-Monotherapie N=6996** | |
|---|---|---|---|---|
| **Sicherheitsendpunkte** | **KM %** | **Hazard-Ratio (95%-KI)** | **KM %** | ***p*-Wert** |
| **TIMI-definierte Blutungskategorien** | | | | |
| TIMI schwerwiegend | 2,3 | 2,32 (1,68; 3,21) | 1,1 | <0,0001 |
| tödlich | 0,3 | 1,00 (0,44; 2,27) | 0,3 | 1,0000 |
| ICH | 0,6 | 1,33 (0,77; 2,31) | 0,5 | 0,3130 |
| Andere TIMI schwerwiegend | 1,6 | 3,61 (2,31; 5,65) | 0,5 | <0,0001 |
| TIMI schwerwiegend oder leicht | 3,4 | 2,54 (1,93; 3,35) | 1,4 | <0,0001 |
| TIMI schwerwiegend oder leicht oder medizinischer Handlungsbedarf | 16,6 | 2,64 (2,35; 2,97) | 7,0 | <0,0001 |
| **PLATO-definierte Blutungskategorien** | | | | |
| PLATO schwerwiegend | 3,5 | 2,57 (1,95; 3,37) | 1,4 | <0,0001 |
| tödlich/lebensbedrohlich | 2,4 | 2,38 (1,73; 3,26) | 1,1 | <0,0001 |
| Andere PLATO schwerwiegend | 1,1 | 3,37 (1,95; 5,83) | 0,3 | <0,0001 |
| PLATO schwerwiegend oder leicht | 15,2 | 2,71 (2,40; 3,08) | 6,2 | <0,0001 |

**Definition der Blutungskategorien:**

**TIMI schwerwiegende Blutung:** Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER klinisch offensichtliche Anzeichen einer Blutung in Verbindung mit einer Verringerung des Hämoglobins (Hb) um ≥ 50 g/l oder, wenn Hb nicht feststeht, ein Abfall des Hämatokrit (Hct) um 15 %.
**Tödlich:** Blutungsereignis, das innerhalb von 7 Tagen direkt zum Tod führte.
**ICH:** Intrakranielle Blutung.
**Andere TIMI schwerwiegend:** Nicht tödliche, nicht-ICH TIMI schwerwiegende Blutung
**TIMI leichte Blutung:** Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l.
**TIMI medizinischer Handlungsbedarf:** Notwendigkeit der Intervention ODER Hospitalisierung ODER Evaluationsbedarf.
**PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich:** Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER intraperikardial mit kardialer Tamponade ODER mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten, ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder ≥ 4 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
**Andere PLATO schwerwiegend:** Erhebliche Behinderung ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l ODER 2-3 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
**PLATO leicht:** Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.

In PEGASUS waren TIMI schwerwiegende Blutungen unter Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich höher als unter ASS allein. Es wurde kein erhöhtes Blutungsrisiko für tödliche Blutungen und nur eine leichte Erhöhung für intrakranielle Blutungen im Vergleich zur ASS-Monotherapie beobachtet. In der Studie traten wenige Fälle von tödlicher Blutung auf, 11 (0,3 %) unter Ticagrelor 60 mg und 12 (0,3 %) unter ASS-Monotherapie. Das beobachtete erhöhte Risiko für TIMI schwerwiegende Blutung unter Ticagrelor 60 mg war in erster Linie auf eine erhöhte Häufigkeit von anderen TIMI schwerwiegenden Blutungen durch Ereignisse im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen.

Erhöhte Blutungsmuster, die TIMI schwerwiegend glichen, wurden in den Blutungskategorien TIMI schwerwiegend oder leicht und PLATO schwerwiegend und PLATO schwerwiegend oder leicht beobachtet (siehe Tabelle 3). Unter Ticagrelor 60 mg wurde die Behandlung aufgrund von Blutungen häufiger abgesetzt als unter ASS-Monotherapie (6,2 % bzw. 1,5 %). Die Mehrzahl dieser Blutungen waren von geringerem Schweregrad (klassifiziert als TIMI medizinischer Handlungsbedarf), z. B. Nasenbluten, Blutergüsse und Hämatome.

Das Blutungsprofil von Ticagrelor 60 mg war über eine Vielzahl von vordefinierten Subgruppen konsistent (z. B. über Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie und Krankengeschichte) in Bezug auf TIMI schwerwiegende Blutung, TIMI schwerwiegende oder leichte Blutung und PLATO schwerwiegende Blutungsereignisse.

Intrakranielle Blutung:
Spontane ICH wurden in ähnlicher Häufigkeit für Ticagrelor 60 mg und ASS-Monotherapie (n=13, 0,2 % in beiden Behandlungsgruppen) gemeldet. Traumatische und eingriffsbedingte ICH zeigten sich mit einer geringfügigen Erhöhung unter der Behandlung mit Ticagrelor 60 mg (n=15; 0,2 %) im Vergleich zur ASS-Monotherapie (n=10; 0,1 %). Es traten 6 tödliche ICH unter Ticagrelor 60 mg und 5 tödliche ICH unter ASS-Monotherapie auf. Bei Betrachtung der gegebenen signifikanten Komorbidität und den CV-Risikofaktoren der Studienpopulation war die Häufigkeit intrakranieller Blutung in beiden Behandlungsgruppen gering.

*Dyspnoe*
Dyspnoe, ein Gefühl von Atemnot, wird von mit Ticagrelor behandelten Patienten berichtet. In PLATO wurden Dyspnoen als unerwünschte Ereignisse (UAWs) zusammengefasst (Dyspnoe, Dyspnoe im Ruhezustand, Dyspnoe bei Belastung, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und nächtliche Dyspnoe) und von 13,8 % der Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, und von 7,8 % der Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, berichtet. Bei 2,2 % der Patienten, die Ticagrelor einnahmen, und bei 0,6 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen, wurde Dyspnoe von den Prüfärzten in einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung in der PLATO-Studie gebracht, wobei wenige schwerwiegend waren (0,14 % Ticagrelor; 0,02 % Clopidogrel) (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten der berichteten Dyspnoe-Symptome waren von leichter bis mittelschwerer Intensität und wurden meistens als Einzelepisode kurz nach Beginn der Therapie beobachtet.

Im Vergleich zu Clopidogrel können Patienten, die an Asthma/COPD leiden und mit Ticagrelor behandelt werden, ein erhöhtes Risiko haben, eine nicht schwerwiegende Dyspnoe (3,29 % Ticagrelor

*versus* 0,53 % Clopidogrel) und eine schwerwiegende Dyspnoe (0,38 % Ticagrelor *versus* 0,00 % Clopidogrel) zu erleiden. Absolut gesehen, war dieses Risiko höher als in der gesamten PLATO-Population. Ticagrelor sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ungefähr 30 % der Episoden gingen innerhalb von 7 Tagen zurück. In PLATO wurden Patienten aufgenommen, die bereits zu Studienbeginn an kongestiver Herzinsuffizienz, COPD oder Asthma litten; diese und ältere Patienten berichteten mit größerer Wahrscheinlichkeit über Dyspnoe. Bei der Behandlung mit Ticagrelor setzten 0,9 % der Patienten die Studienmedikation aufgrund von Dyspnoe ab, im Vergleich zu 0,1 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen. Die höhere Inzidenz von Dyspnoe unter Ticagrelor ist nicht mit einem neuen Auftreten oder der Verschlechterung einer bestehenden Herz- oder Lungenerkrankung verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Ticagrelor hat keinen Einfluss auf Lungenfunktionstests.

In PEGASUS wurde Dyspnoe bei 14,2 % der Patienten gemeldet, die Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich einnahmen, und bei 5,5 % der Patienten, die ASS allein einnahmen. Wie in der PLATO-Studie waren die meisten der gemeldeten Fälle von Dyspnoe von leichter bis mittelschwerer Intensität (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten, die Dyspnoe meldeten, waren in der Regel älter und hatten häufiger bereits Dyspnoe, COPD oder Asthma zu Studienbeginn.

*Untersuchungen*
Harnsäure-Erhöhungen: In PLATO erhöhte sich die Harnsäure im Serum über den oberen Normwert bei 22 % der Patienten, die Ticagrelor erhielten, im Vergleich zu 13 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten. Die Häufigkeit in PEGASUS betrug entsprechend 9,1 %, 8,8 % und 5,5 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo. Die mittlere Harnsäure im Serum erhöhte sich um ca. 15 % unter Ticagrelor im Vergleich zu ca. 7,5 % unter Clopidogrel und sank unter Ticagrelor nach Absetzen der Therapie auf ca. 7 %, wobei unter Clopidogrel kein Absinken beobachtet wurde. In PEGASUS wurde eine reversible Erhöhung in Bezug auf den mittleren Harnsäurespiegel im Serum von 6,3 % und 5,6 % unter Ticagrelor 90 mg bzw. 60 mg beobachtet, im Vergleich zu einer 1,5%igen Reduktion in der Placebo-Gruppe. In PLATO betrug die Häufigkeit von arthritischer Gicht 0,2 % unter Ticagrelor *versus* 0,1 % unter Clopidogrel. Die Häufigkeit in Bezug auf arthritische Gicht in PEGASUS betrug entsprechend 1,6 %, 1,5 % und 1,1 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Ticagrelor wird in Einzeldosen bis zu 900 mg gut vertragen. In einer Studie mit ansteigenden Einzeldosen erwies sich eine gastrointestinale Toxizität als dosislimitierend. Andere klinisch bedeutsame Nebenwirkungen, die bei einer Überdosierung auftreten können, sind Dyspnoe und ventrikuläre Pausen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung können die oben genannten potenziellen Nebenwirkungen auftreten und eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt derzeit kein bekanntes Antidot, mit dem die Wirkungen von Ticagrelor aufgehoben werden könnten und Ticagrelor ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung einer Überdosierung sollte entsprechend der ortsüblichen medizinischen Praxis erfolgen. Die erwartete Wirkung einer übermäßigen Dosierung von Ticagrelor ist die mit der Thrombozytenaggregationshemmung verbundene verlängerte Dauer des Blutungsrisikos. Es ist unwahrscheinlich, dass Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Blutungen von klinischem Nutzen sind (siehe Abschnitt 4.4). Wenn es zu einer Blutung kommt, sollten andere angemessene unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC24

Wirkmechanismus
Brilique enthält Ticagrelor, einen Vertreter der chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), welches ein oraler, direkt wirkender, selektiv und reversibel bindender $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonist ist, der die ADP-vermittelte $P2Y_{12}$-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation unterbindet. Ticagrelor verhindert nicht die Bindung von ADP, unterbindet jedoch die ADP-induzierte Signalübertragung, wenn es an den $P2Y_{12}$-Rezeptor gebunden ist. Da Thrombozyten an der Auslösung und/oder Entstehung thrombotischer Komplikationen bei einer Atherosklerose beteiligt sind, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der Thrombozytenfunktion das Risiko für CV-Ereignisse wie Tod, MI oder Schlaganfall reduziert.

Ticagrelor erhöht auch die lokalen endogenen Adenosin-Spiegel durch Hemmung des equilibrativen Nukleosid-Transporters-1 (ENT-1).

Es wurde belegt, dass Ticagrelor die folgenden Adenosin-induzierten Wirkungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit ACS verstärkt: Vasodilatation (gemessen anhand der Zunahme des koronaren Blutflusses bei gesunden Probanden und bei ACS-Patienten; Kopfschmerzen), Hemmung der Thrombozytenfunktion (in humanem Vollblut *in vitro*) und Dyspnoe. Ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Adenosin-Erhöhungen und den klinischen Ergebnissen (z. B. Morbidität-Mortalität) wurde jedoch nicht eindeutig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen
*Wirkungseintritt*
Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) unter ASS zeigt Ticagrelor ein rasches Einsetzen der pharmakologischen Wirkung, was sich 0,5 Stunden nach einer Initialdosis von 180 mg in einer mittleren Hemmung der Thrombozytenaggregation (IPA = *inhibition of platelet aggregation*) für Ticagrelor von ca. 41 % zeigte, mit einem maximalen IPA-Effekt von 89 %, der bis zu 2-4 Stunden nach Dosierung erreicht wurde und zwischen 2-8 Stunden anhielt. Bei 90 % der Patienten betrug 2 Stunden nach Dosierung das endgültige Ausmaß der IPA > 70 %.

*Abklingen der Wirkung*
Wenn eine CABG geplant ist, ist das Blutungsrisiko durch Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erhöht, wenn es weniger als 96 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt wird.

*Umstellungsdaten*
Eine Umstellung von Clopidogrel 75 mg auf Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich führt zu einer absoluten Erhöhung der IPA um 26,4 % und die Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel führt zu einer absoluten Verringerung der IPA um 24,5 %. Die Patienten können von Clopidogrel auf Ticagrelor umgestellt werden, ohne dass es zu einer Unterbrechung der thrombozytenhemmenden Wirkung kommt (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor wurde in zwei Phase-III-Studien klinisch nachgewiesen:

- Die PLATO-[*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS und anderer Standardtherapie gegeben.

- Die PEGASUS-TIMI-54-[*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor, kombiniert mit ASS, gegenüber ASS als Monotherapie.

*PLATO-Studie (Akutes Koronarsyndrom)*

Die PLATO-Studie untersuchte 18 624 Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten von Symptomen einer instabilen Angina pectoris (IA), eines Myokardinfarktes ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder eines Myokardinfarktes mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) vorstellig wurden und die bereits medizinisch behandelt wurden, oder bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder CABG durchgeführt worden war.

*Klinische Wirksamkeit*
Vor dem Hintergrund einer täglichen ASS-Einnahme zeigte Ticagrelor 90 mg bei 2-mal täglicher Einnahme eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel 75 mg täglich im Hinblick auf die Prävention des kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI oder Schlaganfall, wobei die Differenz hauptsächlich durch CV-Tod und MI bedingt war. Die Patienten erhielten eine 300-mg-Initialdosis von Clopidogrel (600 mg möglich im Falle von PCI) oder 180 mg Ticagrelor.

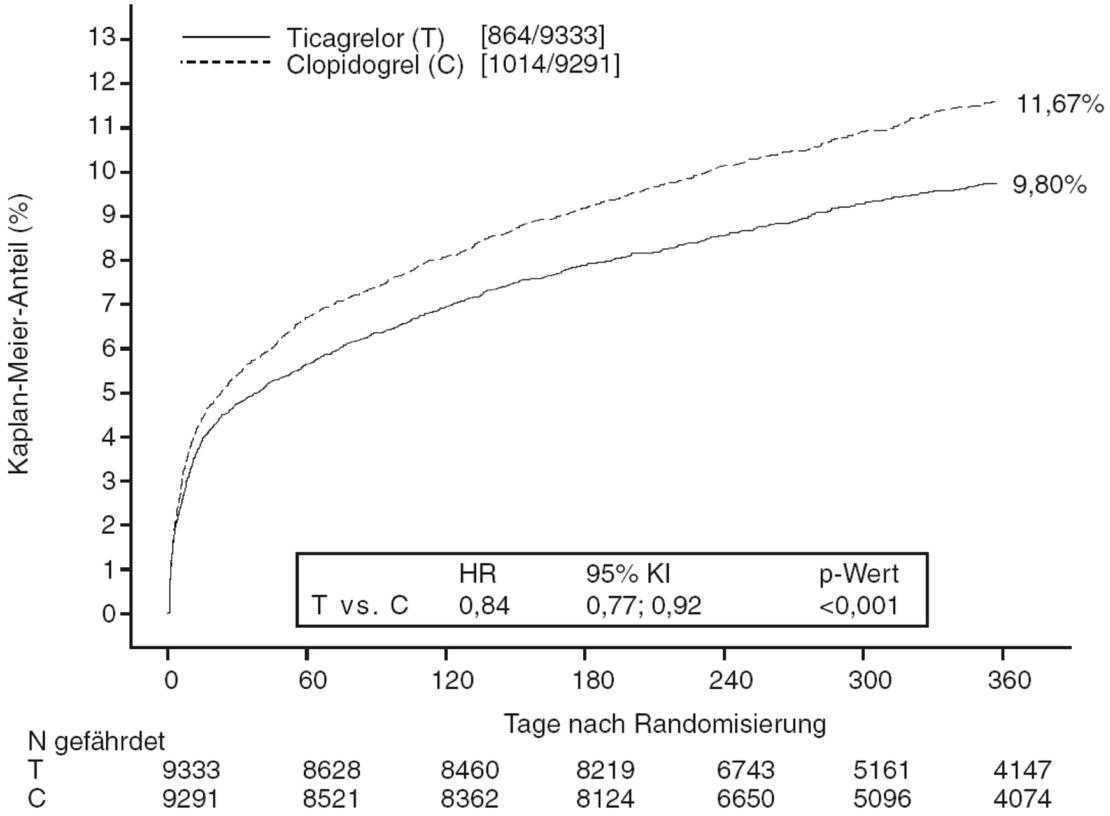
Das Ergebnis zeichnete sich früh ab (absolute Risikoreduktion [ARR] 0,6 % und relative Risikoreduktion [RRR] von 12 % nach 30 Tagen) und ergab aufgrund einer konstanten Wirkung der Therapie während des gesamten Zeitraums von 12 Monaten eine ARR von 1,9 % pro Jahr mit einer RRR von 16 %. Dies legt nahe, dass es zweckmäßig ist, die Patienten 12 Monate lang mit Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2). Wenn 54 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Ticagrelor anstelle von Clopidogrel behandelt werden, so verhindert dies 1 atherothrombotisches Ereignis; die Behandlung von 91 Patienten verhindert 1 CV-Tod (siehe Abbildung 1 und Tabelle 4).

Die Wirkung der Behandlung mit Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erscheint durchgängig in vielen Subgruppen, einschließlich Gewicht; Geschlecht; medizinischer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, transitorischer ischämischer Attacke oder nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls oder Revaskularisierung; Begleittherapien einschließlich Heparin, GP-IIb/IIIa-Hemmern und Protonenpumpenhemmern (siehe Abschnitt 4.5); abschließende Diagnose des Indexereignisses (STEMI, NSTEMI oder instabile Angina pectoris) und geplante Behandlungsmethode bei der Randomisierung (invasiv oder medikamentös).

Eine leicht signifikante Interaktion zwischen der Therapie und der Region wurde beobachtet. Die Hazard Ratio (HR) zum primären Endpunkt war in Nordamerika, das ungefähr 10 % der gesamten untersuchten Studienpopulation darstellt, für Clopidogrel günstiger, während weltweit in allen anderen Regionen Ticagrelor günstiger war (*p*-Wert für die Interaktion = 0,045). Explorative Analysen deuten auf einen möglichen Zusammenhang mit der ASS-Dosis hin, da eine reduzierte Wirksamkeit bei Ticagrelor mit erhöhten ASS-Dosen beobachtet wurde. Dauerhafte, Ticagrelor begleitende ASS-Tagesdosen sollten 75-150 mg betragen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Abbildung 1 zeigt die Schätzung des Risikos bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse aus dem kombinierten Wirksamkeitsendpunkt.

**Abbildung 1 – Analyse des primären kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI und Schlaganfall (PLATO)**




Ticagrelor reduzierte das Auftreten des primären kombinierten Endpunkts im Vergleich zu Clopidogrel sowohl in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris/NSTEMI als auch in der Gruppe mit STEMI (Tabelle 4). Deshalb kann Brilique 90 mg 2-mal täglich zusammen mit niedrig dosiertem ASS bei ACS-Patienten angewendet werden (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), einschließlich medikamentös behandelter Patienten und Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

**Tabelle 4 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PLATO)**

| | **Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N=9333** | **Clopidogrel 75 mg 1-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N=9291** | **ARR[a] (%/J)** | **RRR[a] (%) (95 % KI)** | ***p*-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| CV-Tod, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall | 9,3 | 10,9 | 1,9 | 16 (8; 23) | 0,0003 |
| Geplante invasive Therapie | 8,5 | 10,0 | 1,7 | 16 (6; 25) | 0,0025 |
| Geplante medikamentöse Therapie | 11,3 | 13,2 | 2,3 | 15 (0,3; 27) | 0,0444[d] |
| CV-Tod | 3,8 | 4,8 | 1,1 | 21 (9; 31) | 0,0013 |
| MI (außer stummer MI)[b] | 5,4 | 6,4 | 1,1 | 16 (5; 25) | 0,0045 |
| Schlaganfall | 1,3 | 1,1 | -0,2 | -17 (-52; 9) | 0,2249 |
| Mortalität jeglicher Ursache, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall | 9,7 | 11,5 | 2,1 | 16 (8; 23) | 0,0001 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| CV-Tod, MI gesamt, Schlaganfall, SRI, RI, TIA oder andere ATE[c] | 13,8 | 15,7 | 2,1 | 12 (5; 19) | 0,0006 |
| Mortalität jeglicher Ursache | 4,3 | 5,4 | 1,4 | 22 (11; 31) | 0,0003[d] |
| Gesicherte Stentthrombose | 1,2 | 1,7 | 0,6 | 32 (8; 49) | 0,0123[d] |

[a] ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion = (1-Hazard Ratio) x 100 %. Eine negative RRR bedeutet eine Zunahme des relativen Risikos.
[b] Stummer MI ausgenommen.
[c] SRI = schwerwiegende rezidivierende Ischämie; RI = rezidivierende Ischämie; TIA = Transitorische ischämische Attacke; ATE = arterielles thrombotisches Ereignis. MI gesamt schließt auch die stummen MI mit ein, wobei das Datum des Auftretens dem Datum entspricht, an dem der Infarkt entdeckt wurde.
[d] Nominaler Signifikanzwert; alle anderen sind formal statistisch signifikant durch ein vorher festgelegtes hierarchisches Testverfahren.

*PLATO genetische Substudie*
Die CYP2C19- und ABCB1-Genotypisierung von 10 285 Patienten in PLATO ergab Zusammenhänge zwischen Genotypgruppen und PLATO-Ergebnissen. Die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch den CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp der Patienten nicht signifikant beeinflusst. Ähnlich wie in der PLATO-Studie insgesamt gab es im Hinblick auf PLATO gesamt schwerwiegende Blutungen, unabhängig vom CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp, keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel. Nicht-CABG-bedingte PLATO schwerwiegende Blutungen traten bei Patienten mit einem oder mehreren *„Loss of function“*-Allelen für CYP2C19 unter Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel häufiger auf, aber vergleichbar zu Clopidogrel bei Patienten mit keinem *„Loss of function“*-Allel.

*Kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit*
Ein kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder PLATO-definierte „gesamt schwerwiegende“ Blutung) zeigt, dass der Wirksamkeitsvorteil von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel während der 12 Monate nach einem ACS nicht durch schwerwiegende Blutungsereignisse aufgehoben wird (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p = 0,0257).

*Klinische Sicherheit*

Holter-Substudie:
Um das Auftreten ventrikulärer Pausen und anderer arrhythmischer Episoden während PLATO zu untersuchen, führten die Prüfärzte ein Holter-Monitoring in einer Untergruppe von annähernd 3000 Patienten durch. Bei ca. 2000 dieser Patienten wurde ein EKG sowohl während der akuten Phase des ACS als auch nach einem Monat durchgeführt. Die primär interessierende Variable war das Auftreten ventrikulärer Pausen ≥ 3 Sekunden. In der akuten Phase hatten unter Ticagrelor mehr Patienten ventrikuläre Pausen (6,0 %) als unter Clopidogrel (3,5 %); nach 1 Monat traf dies für 2,2 % bzw. 1,6 % zu (siehe Abschnitt 4.4). Der Anstieg von ventrikulären Pausen in der akuten Phase eines ACS war ausgeprägter bei Ticagrelor-Patienten mit CHF in der Vorgeschichte (9,2 % *versus* 5,4 % bei Patienten ohne CHF in der Vorgeschichte; bei Clopidogrel-Patienten 4,0 % bei denen mit *versus* 3,6 % bei denen ohne CHF in der Vorgeschichte). Dieses Ungleichgewicht trat nicht nach einem Monat auf: 2,0 % *versus* 2,1 % für Ticagrelor-Patienten mit bzw. ohne CHF in der Vorgeschichte; und 3,8 % *versus* 1,4 % bei Clopidogrel. Bei dieser Patientengruppe waren mit diesem Ungleichgewicht keine negativen klinischen Folgen verbunden (einschließlich Implantation eines Schrittmachers).

*PEGASUS-Studie (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte)*

Die PEGASUS-TIMI-54-Studie war eine ereignisgesteuerte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit 21 162 Patienten zur Bewertung der Prävention von atherothrombotischen Ereignissen mit Ticagrelor, gegeben in 2 Dosen (entweder 90 mg 2-mal täglich oder 60 mg 2-mal täglich) zusammen mit niedrig dosiertem ASS (75-150 mg) im Vergleich zu ASS als Monotherapie bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren für eine Atherothrombose.

Die Patienten waren zur Teilnahme berechtigt, wenn sie 50 Jahre oder älter waren, einen MI in der Vorgeschichte hatten (1 bis 3 Jahre vor Randomisierung) und zumindest einen der folgenden Risikofaktoren für eine Atherothrombose hatten: Alter ≥ 65, medikationsbedürftigen Diabetes mellitus, zweiten vorangegangenen MI, Vorliegen von Mehrgefäß-KHK oder chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten waren nicht zur Teilnahme berechtigt, wenn bei ihnen eine Anwendung eines $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Cilostazol oder eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern während der Studienperiode geplant war; wenn sie eine Blutungsstörung hatten oder wenn sie in der Vorgeschichte einen ischämischen Schlaganfall oder eine intrakranielle Blutung, einen Tumor des zentralen Nervensystems oder eine intrakranielle Gefäßabnormalität hatten; wenn bei ihnen gastrointestinale Blutungen innerhalb der vorhergehenden 6 Monate auftraten oder sie sich innerhalb der vorhergehenden 30 Tage einer größeren Operation unterzogen hatten.

*Klinische Wirksamkeit*

**Abbildung 2 – Analyse des primären kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI und Schlaganfall (PEGASUS)**

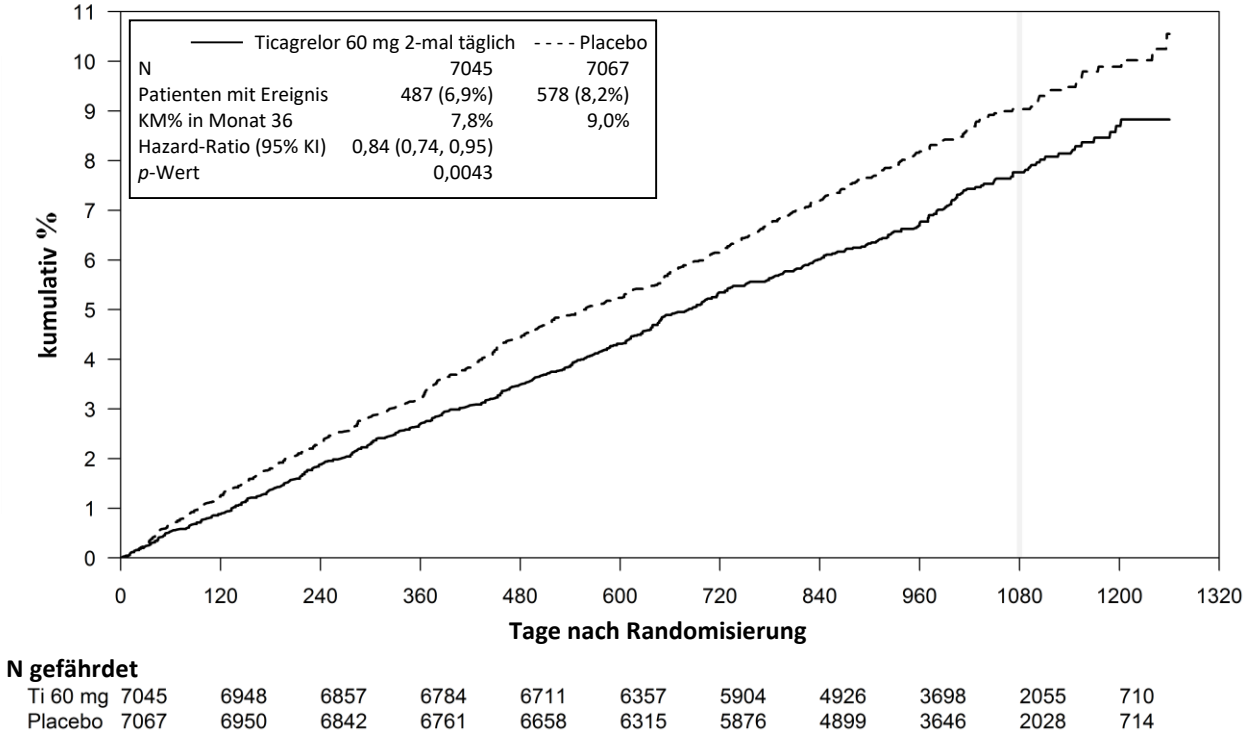


**Tabelle 5 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PEGASUS)**

| | Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N=7045 | | | ASS-Monotherapie N=7067 | | *p*-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkte** | **Patienten mit Ereignissen** | **KM %** | **HR (95%-KI)** | **Patienten mit Ereignissen** | **KM %** | |
| Primärer Endpunkt | | | | | | |
| Kombiniert CV-Tod/MI/ Schlaganfall | 487 (6,9%) | 7,8% | 0,84 (0,74; 0,95) | 578 (8,2%) | 9,0% | 0,0043 (s) |
| CV-Tod | 174 (2,5%) | 2,9% | 0,83 (0,68; 1,01) | 210 (3,0%) | 3,4% | 0,0676 |
| MI | 285 (4,0%) | 4,5% | 0,84 (0,72; 0,98) | 338 (4,8%) | 5,2% | 0,0314 |
| Schlaganfall | 91 (1,3%) | 1,5% | 0,75 (0,57; 0,98) | 122 (1,7%) | 1,9% | 0,0337 |
| Sekundärer Endpunkt | | | | | | |
| CV-Tod | 174 (2,5%) | 2,9% | 0,83 (0,68; 1,01) | 210 (3,0%) | 3,4% | - |
| Mortalität jeglicher Ursache | 289 (4,1%) | 4,7% | 0,89 (0,76; 1,04) | 326 (4,6%) | 5,2% | - |

Hazard-Ratio und *p*-Werte wurden für Ticagrelor *versus* ASS-Monotherapie separat anhand des Cox-Regressionsmodells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe die einzige erklärende Variable war.
KM-Prozentsatz berechnet in Monat 36.
Hinweis: Die Häufigkeit von Erstereignissen in Bezug auf die Komponenten CV-Tod, MI und Schlaganfall ist die tatsächliche Häufigkeit von Erstereignissen bezogen auf jede Komponente für sich und ist nicht addiert zur Häufigkeit von Ereignissen bezogen auf den kombinierten Endpunkt.
(s) Weist auf statistische Signifikanz hin.
KI = Konfidenzintervall; CV = kardiovaskulär, HR = Hazard-Ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myokardinfarkt; N = Anzahl von Patienten.

Sowohl Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich als auch 90 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS waren als Behandlungsregime in Bezug auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse (kombinierter Endpunkt: CV-Tod, MI und Schlaganfall) ASS allein überlegen, mit einem konsistenten Behandlungseffekt über die gesamte Studienperiode, der eine relative Risikoreduktion (RRR) von 16 % und eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 1,27 % für Ticagrelor 60 mg und eine RRR von 15 % bzw. eine ARR von 1,19 % für Ticagrelor 90 mg erreichte.

Obwohl die Wirksamkeitsprofile von 90 mg und 60 mg ähnlich waren, gibt es Hinweise darauf, dass die geringere Dosierung eine bessere Verträglichkeit und ein besseres Sicherheitsprofil in Relation zum Blutungs- und Dyspnoe-Risiko mit sich bringt. Daher wird lediglich Brilique 60 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen (CV-Tod, MI und Schlaganfall) bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses empfohlen.

Gemessen an ASS allein reduzierte Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich signifikant den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall. Jede dieser Komponente trug zur Reduzierung des kombinierten Endpunktes (CV-Tod 17 % RRR, MI 16 % RRR und Schlaganfall 25 % RRR) bei.

Die RRR für den kombinierten Endpunkt von Tag 1 bis Tag 360 (17 % RRR) und ab Tag 361 (16 % RRR) war ähnlich. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Es gab keine Hinweise auf einen Nutzen (keine Reduktion in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall, aber eine Erhöhung in Bezug auf schwere Blutungen), wenn Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich bei klinisch stabilen Patienten >2 Jahre nach dem MI oder mehr als ein Jahr nach Absetzen der vorangegangenen ADP-Rezeptorinhibitor-Behandlung initiiert wurde (siehe auch Abschnitt 4.2).

*Klinische Sicherheit*
Die Abbruchrate unter Ticagrelor 60 mg aufgrund von Blutungen und Dyspnoe war höher bei Patienten >75 Jahre (42 %) als bei jüngeren Patienten (Bereich: 23-31 %), mit einer Differenz gegenüber Placebo, die höher als 10 % (42 % *versus* 29 %) bei Patienten >75 Jahre war.

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie der Phase III (HESTIA 3) wurden 193 pädiatrische Patienten (im Alter von 2 bis unter 18 Jahren) mit Sichelzellkrankheit entweder auf Placebo oder Ticagrelor in Dosen von 15 mg bis 45 mg zweimal täglich in Abhängigkeit vom Körpergewicht randomisiert. Im *Steady state* führte Ticagrelor zu einer medianen Thrombozytenhemmung von 35 % vor der Dosis und 56 % 2 Stunden nach der Dosis.

Im Vergleich zu Placebo gab es keinen Behandlungsvorteil für Ticagrelor in Bezug auf die Rate der vasookklusiven Krisen.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Brilique eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Anwendung bei akutem Koronarsyndrom (ACS) oder einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ticagrelor zeigt eine lineare Pharmakokinetik und die Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten (AR-C124910XX) ist bis 1260 mg annähernd proportional zur Dosis.

Absorption
Ticagrelor wird schnell absorbiert mit einer medianen $t_{max}$ von ungefähr 1,5 Stunden. Die Bildung des zirkulierenden Hauptmetaboliten AR-C124910XX (ebenfalls wirksam) aus Ticagrelor erfolgt schnell mit einer medianen $t_{max}$ von ungefähr 2,5 Stunden. Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis Ticagrelor 90 mg von gesunden Probanden im nüchternen Zustand beträgt die $C_{max}$ 529 ng/ml und die AUC 3451 ng*h/ml. Das Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz beträgt 0,28 für die $C_{max}$ und 0,42 für die AUC. Die Pharmakokinetik von Ticagrelor und AR-C124910XX bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte war im Allgemeinen vergleichbar mit der Pharmakokinetik der ACS-Population. Basierend auf den Daten einer pharmakologischen Populationsanalyse aus der PEGASUS-Studie, betrug die mediane $C_{max}$ von Ticagrelor 391 ng/ml und die AUC 3801 ng*h/ml im *Steady state* unter Ticagrelor 60 mg. Unter Ticagrelor 90 mg betrug die $C_{max}$ 627 ng/ml und die AUC 6255 ng*h/ml im *Steady state*.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Ticagrelor wurde auf 36 % geschätzt. Die Nahrungsaufnahme einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer Zunahme der AUC von Ticagrelor um 21 % und zu einer Verringerung der $C_{max}$ des aktiven Metaboliten um 22 %, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die $C_{max}$ von Ticagrelor oder die AUC des aktiven Metaboliten. Es wird angenommen, dass diese geringfügigen Veränderungen von minimaler klinischer Signifikanz sind. Daher kann Ticagrelor zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit angewendet werden. Sowohl Ticagrelor als auch der aktive Metabolit sind P-gp-Substrate.

Ticagrelor, das als zerstoßene und in Wasser gegebene Tabletten oral oder über eine transnasale Magensonde gegeben wird, hat für Ticagrelor und den aktiven Metaboliten eine mit den ganzen Tabletten vergleichbare Bioverfügbarkeit in Bezug auf die AUC und $C_{max}$. Die anfängliche Konzentration (0,5 und 1 Stunde nach der Einnahme) war bei den zerstoßenen und in Wasser

gegebenen Tabletten höher verglichen mit den ganzen Tabletten, wobei das Konzentrationsprofil danach (2 bis 48 Stunden) im Allgemeinen identisch war.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Ticagrelor im *Steady state* beträgt 87,5 l. Ticagrelor und sein aktiver Metabolit werden beim Menschen in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (> 99,0 %).

Biotransformation
CYP3A4 ist das Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Ticagrelor und die Bildung des aktiven Metaboliten verantwortlich ist und ihre Wechselwirkungen mit anderen CYP3A-Substraten reichen von der Aktivierung bis zur Inhibierung.

Der Hauptmetabolit von Ticagrelor ist AR-C124910XX, der ebenfalls aktiv ist, was durch *in-vitro*-Bindung an den $P2Y_{12}$ ADP-Rezeptor nachgewiesen wurde. Die systemische Konzentration des aktiven Metaboliten beträgt ca. 30-40 % der für Ticagrelor erreichten.

Elimination
Der primäre Eliminationsweg von Ticagrelor ist die Ausscheidung über hepatische Metabolisierung. Wenn radiomarkiertes Ticagrelor angewendet wird, beträgt die mittlere Wiederfindungsrate ca. 84 % der Radioaktivität (57,8 % in den Fäzes, 26,5 % im Urin). Die Wiederfindungsrate von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten im Urin betrug jeweils weniger als 1 % der Dosis. Der primäre Ausscheidungsweg für den aktiven Metaboliten ist höchstwahrscheinlich die biliäre Sekretion. Die mittlere $t_{1/2}$ betrug ungefähr 7 Stunden für Ticagrelor und 8,5 Stunden für den aktiven Metaboliten.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei älteren ACS-Patienten (≥ 75 Jahre) im Vergleich mit jüngeren Patienten eine höhere Konzentration von Ticagrelor (ungefähr 25 % sowohl bei der $C_{max}$ als auch bei der AUC) und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).

*Kinder und Jugendliche*
Es liegen begrenzte Daten bei Kindern mit Sichelzellkrankheit vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

In der HESTIA-3-Studie erhielten Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 12 bis ≤ 24 kg, > 24 bis ≤ 48 kg und > 48 kg Ticagrelor als kindgerechte dispergierbare 15-mg-Tabletten in Dosen von 15, 30 bzw. 45 mg zweimal täglich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse reichte die mittlere AUC von 1095 ng*h/ml bis 1458 ng*h/ml und die mittlere $C_{max}$ von 143 ng/ml bis 206 ng/ml im *Steady state*.

*Geschlecht*
Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine höhere Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Die Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Konzentration von Ticagrelor ungefähr 20 % geringer und die Konzentration seines aktiven Metaboliten ungefähr 17 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium waren die AUC und $C_{max}$ von Ticagrelor 90 mg, an einem dialysefreien Tag verabreicht, im Vergleich um 38 % bzw. 51 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine ähnliche Erhöhung der Exposition wurde beobachtet, wenn Ticagrelor unmittelbar vor der Dialyse verabreicht wurde (49 % bzw. 61 %); dies zeigt, dass Ticagrelor nicht dialysierbar ist. Die Konzentration des aktiven Metaboliten stieg in geringerem Ausmaß (AUC 13-14 % und $C_{max}$ 17-36 %). Die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmung (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) durch Ticagrelor war unabhängig von der Dialyse bei

Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium und ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Die $C_{max}$ und die AUC für Ticagrelor waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 12 % bzw. 23 % höher im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden, jedoch war der IPA-Effekt von Ticagrelor bei beiden Gruppen ähnlich. Bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht, und es liegen keine pharmakokinetischen Informationen zu Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion vor. Bei Patienten, bei denen Leberfunktionstests zu Studienbeginn eine mäßige bis schwerwiegende Erhöhung ergaben, waren die Plasmakonzentrationen von Ticagrelor im Durchschnitt ähnlich oder leicht erhöht im Vergleich zu den Patienten, deren Tests zu Studienbeginn keine Erhöhung aufwiesen. Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Ethnische Zugehörigkeit*
Patienten asiatischer Abstammung haben eine um 39 % höhere mittlere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu kaukasischen Patienten. Bei Patienten, die sich selbst als Schwarze bezeichneten, war die Bioverfügbarkeit von Ticagrelor im Vergleich zu kaukasischen Patienten um 18 % geringer. In klinischen Pharmakologiestudien war die Konzentration ($C_{max}$ und AUC) von Ticagrelor bei japanischen Probanden ungefähr 40 % höher (20 % nach Anpassung an das Körpergewicht) als bei Kaukasiern. Die Konzentration bei Patienten, die sich selbst als Hispano-Amerikaner oder Lateinamerikaner bezeichneten, war im Vergleich zu Kaukasiern ähnlich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Grundlage der konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach Einfach- und Mehrfachgabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten für Ticagrelor und seinen Hauptmetaboliten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Unter klinisch relevanter Konzentration wurden bei mehreren Tierspezies gastrointestinale Störungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei weiblichen Ratten zeigte hochdosiertes Ticagrelor eine erhöhte Inzidenz von Uterustumoren (Adenokarzinome) und eine erhöhte Inzidenz von Leberadenomen. Der Mechanismus für Uterustumoren ist wahrscheinlich ein hormonelles Ungleichgewicht, das bei Ratten zu Tumoren führen kann. Der Mechanismus für die hepatischen Adenome ist wahrscheinlich auf eine Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen, die Nagetier-spezifisch ist. Daher wird es als unwahrscheinlich erachtet, dass diese karzinogenen Befunde für Menschen relevant sind.

Bei Ratten wurden bei für die Mutter toxischen Dosen geringfügige Entwicklungsanomalien beobachtet (Sicherheitsabstand von 5,1). Bei Kaninchen wurde eine leichte Verzögerung der hepatischen Reife und der Skelettentwicklung bei Föten beobachtet, deren Muttertiere hohe Dosen erhalten hatten, ohne dass diese Dosen toxisch beim Muttertier waren (Sicherheitsabstand von 4,5).

Studien mit Ratten und Kaninchen haben Reproduktionstoxizität gezeigt, bei leicht reduzierter Zunahme des Körpergewichts der Mutter und reduzierter Lebensfähigkeit und verringertem Geburtsgewicht der Neugeborenen sowie verzögertem Wachstum. Ticagrelor führte bei weiblichen Ratten zu Zyklusunregelmäßigkeiten (meistens verlängerte Zyklen), hatte aber keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten insgesamt. Mit radiomarkiertem Ticagrelor durchgeführte pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Muttersubstanz und ihre Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hyprolose (E463)

Filmüberzug
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Macrogol 400
Hypromellose (E464)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Blisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 10 Tabletten; Umkartons mit 60 Tabletten (6 Blisterpackungen) und 180 Tabletten (18 Blisterpackungen).
- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Kalenderblisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 14 Tabletten; Umkartons mit 14 Tabletten (1 Blisterpackung), 56 Tabletten (4 Blisterpackungen) und 168 Tabletten (12 Blisterpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/655/007-011

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Dezember 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, bikonvexe, gelbe Tabletten, mit der Prägung „90“ über „T“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- akutem Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*, ACS) oder
- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Patienten, die Brilique einnehmen, sollten ebenfalls täglich eine niedrige ASS-Erhaltungsdosis von 75-150 mg einnehmen, sofern dies nicht ausdrücklich kontraindiziert ist.

*Akutes Koronarsyndrom*
Eine Therapie mit Brilique sollte mit einer einmaligen Initialdosis von 180 mg (zwei 90-mg-Tabletten) begonnen und dann mit 90 mg 2-mal täglich fortgesetzt werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Brilique 90 mg 2-mal täglich bei ACS-Patienten für die Dauer von 12 Monaten aufrechtzuerhalten, sofern nicht ein Abbruch der Therapie klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit ACS, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen haben und ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, kann ein Absetzen von ASS nach 3 Monaten in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sollte Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung über 9 Monate fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Myokardinfarkt in der Vorgeschichte*
Brilique 60 mg 2-mal täglich ist die empfohlene Dosierung, wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1) erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Zur

Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Wenn eine Umstellung erforderlich ist, sollte die erste Brilique-Dosis 24 Stunden nach der letzten Dosis des anderen thrombozytenhemmenden Arzneimittels gegeben werden.

*Ausgelassene Dosis*
Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Ein Patient, der eine Dosis Brilique versäumt hat, sollte nur eine Tablette (die nächste Dosis) zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

*Besondere Patientengruppen*
*Ältere Patienten*
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Über Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Informationen vor. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, Ticagrelor sollte jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt keine relevante Anwendung von Ticagrelor bei Kindern mit Sichelzellkrankheit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Brilique kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette(n) im Ganzen hinunterzuschlucken, können die Tabletten zu einem feinen Pulver zerstoßen werden. Dieses wird dann in ein halbvolles Glas mit Wasser gegeben und umgehend getrunken. Das Glas sollte mit einem weiteren halben Glas Wasser nachgespült und der Inhalt getrunken werden. Die Mischung kann auch über eine transnasale Magensonde gegeben werden (CH8 oder größer). Es ist wichtig, die transnasale Magensonde nach der Gabe der Mischung mit Wasser durchzuspülen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8).
- Aktive pathologische Blutung.
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).
- Gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir), da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko
Bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist, muss der Nutzen von Ticagrelor im Hinblick auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse gegenüber den Risiken abgewogen

werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Sofern klinisch indiziert, sollte Ticagrelor bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit Blutungsneigung (z. B. aufgrund eines kürzlich zurückliegenden Traumas, einer kürzlich durchgeführten Operation, Blutgerinnungsstörungen, einer aktiven oder vor Kurzem aufgetretenen gastrointestinalen Blutung) oder mit erhöhtem Traumarisiko. Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver pathologischer Blutung, bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Ticagrelor gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), orale Antikoagulanzien und/oder Fibrinolytika).

In zwei randomisierten kontrollierten Studien (TICO und TWILIGHT) bei Patienten mit ACS, die sich einem PCI-Eingriff mit einem Wirkstoff-freisetzenden Stent unterzogen hatten, konnte gezeigt werden, dass das Absetzen von ASS nach 3 Monaten dualer Thrombozytenaggregationshemmung (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) mit Ticagrelor und ASS und die Fortsetzung der Behandlung mit Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung (*single antiplatelet therapy*, SAPT) für 9 bzw. 12 Monate das Blutungsrisiko verringert, ohne dass ein Anstieg des Risikos schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*, MACE) im Vergleich zu einer fortgesetzten DAPT beobachtet wurde. Die Entscheidung, ASS nach 3 Monaten abzusetzen und Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung für 9 Monate bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko fortzusetzen, sollte auf einer klinischen Beurteilung unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos gegenüber dem Risiko thrombotischer Ereignisse basieren (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytentransfusionen konnten bei gesunden Probanden den thrombozytenfunktionshemmenden Effekt von Ticagrelor nicht aufheben und es ist unwahrscheinlich, dass diese von klinischem Nutzen bei Patienten mit Blutungen sind. Da die Blutungszeit durch die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Desmopressin nicht reduziert wurde, ist es unwahrscheinlich, dass klinische Blutungsereignisse mit Desmopressin wirksam behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Eine antifibrinolytische Therapie (Aminocapronsäure oder Tranexamsäure) und/oder die Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa können die Hämostase erhöhen. Die Anwendung von Ticagrelor kann wiederaufgenommen werden, wenn die Ursache der Blutung festgestellt und unter Kontrolle gebracht wurde.

<u>Operation</u>
Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Arzt oder Zahnarzt vor jeder geplanten Operation und bevor ein neues Arzneimittel eingenommen wird, über die Einnahme von Ticagrelor zu informieren.

Bei PLATO-Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen haben, zeigten sich unter Ticagrelor mehr Blutungen als unter Clopidogrel, wenn die Behandlung innerhalb 1 Tages vor der Operation abgesetzt wurde. Die Anzahl schwerer Blutungen war jedoch ähnlich im Vergleich mit Clopidogrel bei Beendigung der Therapie 2 oder mehr Tage vor der Operation (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und kein thrombozytenfunktionshemmender Effekt erwünscht ist, sollte Ticagrelor 5 Tage vor der Operation abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

<u>Patienten mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall</u>
ACS-Patienten mit einem vorangegangenen ischämischen Schlaganfall können bis zu 12 Monate lang mit Ticagrelor behandelt werden (PLATO-Studie).

In PEGASUS waren Patienten mit MI in der Vorgeschichte mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall nicht eingeschlossen. Aufgrund fehlender Daten wird daher bei diesen Patienten eine Behandlung über ein Jahr hinaus nicht empfohlen.

Eingeschränke Leberfunktion
Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die Erfahrungen mit Ticagrelor bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt, deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einem Risiko für bradykarde Ereignisse
Die Überwachung mittels Holter-EKG hat während der Behandlung mit Ticagrelor, verglichen mit Clopidogrel, eine erhöhte Häufigkeit von meist asymptomatischen ventrikulären Pausen gezeigt. Patienten mit einem erhöhten Risiko für bradykarde Ereignisse (z. B. Patienten ohne Herzschrittmacher, die Sinusknotensyndrom, AV-Block II. oder III. Grades oder bradykardiebedingte Synkopen aufweisen) wurden von den Hauptstudien ausgeschlossen, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bewertet wurden. Daher sollte Ticagrelor aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zusätzlich sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen. Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Holter-Substudie im Rahmen von PLATO hatten unter Ticagrelor mehr Patienten während der akuten Phase ihres ACS ventrikuläre Pausen ≥ 3 Sekunden als unter Clopidogrel. Der durch das Holter-EKG ermittelte Anstieg von ventrikulären Pausen unter Ticagrelor war bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz *(chronic heart failure*, CHF) während der akuten Phase des Koronarsyndroms höher als in der Gesamtpopulation der Studie. Nach einem Monat Behandlung mit Ticagrelor zeigte sich kein Unterschied mehr zur Gesamtpopulation oder im Vergleich zu Clopidogrel. Bei dieser Patientenpopulation waren mit diesem Ungleichgewicht (einschließlich Synkope oder Implantation eines Herzschrittmachers) keine nachteiligen klinischen Folgen verbunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bradyarrhythmische Ereignisse und AV-Blöcke sind nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), vor allem bei Patienten mit ACS, bei denen eine kardiale Ischämie und begleitende Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken oder die kardiale Erregungsleitung beeinflussen, potenzielle Störfaktoren darstellen. Der klinische Zustand des Patienten und die Begleitmedikation sollten vor einer Anpassung der Behandlung als mögliche Ursachen bewertet werden.

Dyspnoe
Dyspnoe wurde bei Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, berichtet. Die Dyspnoe ist üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität und geht oft zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich ist. Patienten mit Asthma/chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung *(chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) haben unter Ticagrelor möglicherweise ein erhöhtes absolutes Risiko, eine Dyspnoe zu erleiden. Ticagrelor sollte bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde noch nicht geklärt. Sollte ein Patient über eine neu aufgetretene Dyspnoe oder eine Verlängerung bzw. Verschlechterung einer bestehenden Dyspnoe berichten, so sollte dies vollständig abgeklärt werden. Wenn die Behandlung mit Ticagrelor nicht toleriert wird, sollte sie beendet werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.8.

Zentrale Schlafapnoe
Zentrale Schlafapnoe einschließlich Cheyne-Stokes-Atmung ist nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden. Bei Verdacht auf eine zentrale Schlafapnoe sollte eine weitere klinische Bewertung erwogen werden.

Kreatinin-Erhöhungen
Die Kreatinin-Werte können während der Behandlung mit Ticagrelor ansteigen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Die Nierenfunktion sollte gemäß der medizinischen Routine überprüft werden. Bei ACS-Patienten wird einen Monat nach Beginn der Ticagrelor-Behandlung außerdem eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, mit besonderer Aufmerksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit mäßigen/schweren Nierenfunktionsstörungen und denjenigen, die gleichzeitig mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden.

Harnsäure-Erhöhungen
Hyperurikämie kann während der Behandlung mit Ticagrelor auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Hyperurikämie oder arthritischer Gicht in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Als Vorsichtsmaßnahme wird von der Anwendung von Ticagrelor bei Patienten mit Harnsäure-Nephropathie abgeraten.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) wurde sehr selten unter Anwendung von Ticagrelor berichtet. Anzeichen hierfür sind Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie, die entweder mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber einhergehen. Eine TTP kann potenziell letal verlaufen und erfordert daher eine sofortige Behandlung einschließlich Plasmapherese.

Beeinflussung von Plättchen-Funktionstests zur Diagnose Heparin-induzierter Thrombozytopenien (HIT)
Beim Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungstest (HIPA), der zur Diagnose von HIT verwendet wird, aktivieren Anti-Plättchenfaktor 4/Heparin-Antikörper im Patientenserum Thrombozyten von gesunden Spendern in Gegenwart von Heparin.
Bei Patienten, die Ticagrelor eingenommen hatten, wurden falsch negative Ergebnisse für HIT mittels eines Plättchen-Funktionstests (einschließlich, aber möglicherweise nicht beschränkt auf den HIPA-Test) berichtet. Dies hängt mit der Hemmung des $P2Y_{12}$-Rezeptors auf den gesunden Spenderplättchen im Test durch Ticagrelor im Serum/Plasma des Patienten zusammen. Für die Interpretation der HIT-Plättchen-Funktionstests sind Informationen über die gleichzeitige Behandlung mit Ticagrelor erforderlich.

Bei Patienten, die eine HIT entwickelt haben, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Weiterbehandlung mit Ticagrelor abgewogen werden, wobei sowohl der prothrombotische Zustand von HIT als auch das erhöhte Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Antikoagulanz- und Ticagrelor-Behandlung berücksichtigt werden sollte.

Andere
Basierend auf der in PLATO beobachteten Beziehung zwischen der ASS-Erhaltungsdosis und der relativen Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel, wird eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und hohen ASS-Erhaltungsdosen (> 300 mg) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Vorzeitiger Abbruch
Der vorzeitige Abbruch einer thrombozytenhemmenden Therapie, einschließlich Brilique, könnte zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären (CV) Tod, MI oder Schlaganfall aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten führen. Daher sollte eine vorzeitige Beendigung der Therapie vermieden werden.

Natrium
Brilique enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ticagrelor ist vor allem ein CYP3A4-Substrat und ein leichter Inhibitor von CYP3A4. Ticagrelor ist ebenfalls ein P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor. Es erhöht möglicherweise die Konzentration von P-gp-Substraten. Ticagrelor ist ein *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP)-Inhibitor.

Wirkungen von Arzneimitteln und anderen Produkten auf Ticagrelor

*CYP3A4-Inhibitoren*

- Starke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,4- bzw. 7,3-Fache. Die $C_{max}$ und die AUC des aktiven Metaboliten wurden um 89 % bzw. 56 % reduziert. Es ist davon auszugehen, dass andere starke CYP3A4-Inhibitoren (Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ähnliche Wirkungen haben. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Ticagrelor kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ von Ticagrelor um 69 % und die AUC um das 2,7-Fache und verringerte die $C_{max}$ des aktiven Metaboliten um 38 % und die AUC war unverändert. Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Diltiazem. Da davon auszugehen ist, dass andere mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin und Fluconazol) ähnliche Wirkungen haben, können diese ebenfalls zusammen mit Ticagrelor angewendet werden
- Eine 2-fache Erhöhung der Ticagrelor-Konzentration wurde nach täglichem Verzehr großer Mengen Grapefruitsaft (3 x 200 ml) beobachtet. Bei einer in diesem Ausmaß erhöhten Konzentration ist bei den meisten Patienten keine klinische Relevanz zu erwarten.

*CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Ticagrelor verringerte die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor um 73 % bzw. 86 %. Die $C_{max}$ des aktiven Metaboliten war unverändert und die AUC war jeweils um 46 % verringert. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und potenten CYP3A-Induktoren führt möglicherweise zur Abnahme der Konzentration und Wirksamkeit von Ticagrelor. Daher wird von ihrer gleichzeitigen Anwendung mit Ticagrelor abgeraten.

*Ciclosporin (P-gp- und CYP3A4-Inhibitor)*

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (600 mg) und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ und AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,3- bzw. 2,8-Fache. Die AUC des aktiven Metaboliten wurde in Gegenwart von Ciclosporin um 32 % erhöht und die $C_{max}$ um 15 % verringert.

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und anderen Wirkstoffen vor, die ebenfalls potente P-gp-Inhibitoren und mäßige CYP3A4-Inhibitoren sind (z. B. Verapamil, Chinidin), die möglicherweise die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls erhöhen. Wenn diese Kombination nicht vermieden werden kann, sollte deren gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

*Andere*

Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Heparin, Enoxaparin und ASS oder Desmopressin im Vergleich zu Ticagrelor allein keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ticagrelor, den aktiven Metaboliten oder auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation hatte. Sofern klinisch indiziert, sollten Arzneimittel, die die Hämostase verändern, in Kombination mit Ticagrelor mit Vorsicht angewendet werden.

Eine verzögerte und verringerte Konzentration oraler $P2Y_{12}$-Inhibitoren, einschließlich Ticagrelor und seinem aktiven Metabolit, wurde bei ACS-Patienten, die mit Morphin behandelt wurden, beobachtet

(35 % Reduktion der Ticagrelor-Konzentration). Diese Wechselwirkung steht möglicherweise im Zusammenhang mit einer verminderten Magen-Darm-Motilität und betrifft auch andere Opioide. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, jedoch deuten Daten auf eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit von Ticagrelor bei Patienten hin, die gleichzeitig Ticagrelor und Morphin erhalten. Bei ACS-Patienten, bei denen Morphin nicht abgesetzt werden kann und eine schnelle $P2Y_{12}$-Inhibition als wichtig erachtet wird, sollte die Anwendung parenteraler $P2Y_{12}$-Inhibitoren in Betracht gezogen werden.

Wirkungen von Ticagrelor auf andere Arzneimittel

*Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden*

- *Simvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der $C_{max}$ von Simvastatin um 81 % und der AUC um 56 %. Die $C_{max}$ der Simvastatinsäure wurde um 64 % erhöht und die AUC um 52 %, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-Fache kam. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Ticagrelor hat möglicherweise ähnliche Wirkungen auf Lovastatin. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Dosen von Simvastatin oder Lovastatin, die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen.
- *Atorvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Ticagrelor kam es zu einer Erhöhung der $C_{max}$ von Atorvastatinsäure um 23 % und der AUC um 36 %. Eine vergleichbare Erhöhung der AUC und der $C_{max}$ wurde für alle Metaboliten der Atorvastatinsäure beobachtet. Diese Erhöhungen werden als nicht klinisch relevant angesehen.
- Ein ähnlicher Effekt auf andere Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. 93 % der Patienten der PLATO-Studie, die Ticagrelor erhielten, nahmen verschiedene Statine ein. Es kamen in dieser Kohorte keine Bedenken über die Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme mit Statinen auf.

Ticagrelor ist ein leichter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid oder Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen, da Ticagrelor die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann.

*P-gp-Substrate (einschließlich Digoxin, Ciclosporin)*
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ von Digoxin um 75 % und die AUC um 28 %. Der mittlere Talspiegel von Digoxin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor um 30 % erhöht, wobei es in Einzelfällen zu einer maximalen Erhöhung auf das 2-Fache kam. In Gegenwart von Digoxin wurden die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten nicht beeinflusst. Daher wird eine angemessene klinische und/oder laborchemische Überwachung empfohlen, wenn P-gp-abhängige Arzneimittel mit geringem therapeutischem Index, wie Digoxin, gleichzeitig mit Ticagrelor angewendet werden.

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Blutspiegel von Ciclosporin. Der Effekt von Ticagrelor auf andere P-gp-Substrate wurde nicht untersucht.

*Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden*
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Tolbutamid führte bei keinem der Arzneimittel zu einer Veränderung der Plasmaspiegel, was darauf hindeutet, dass Ticagrelor kein CYP2C9-Inhibitor ist. Somit ist eine Veränderung des CYP2C9 vermittelten Metabolismus von Arzneimitteln wie Warfarin und Tolbutamid unwahrscheinlich.

*Rosuvastatin (BCRP-Substrat)*
Es wurde gezeigt, dass Ticagrelor die Konzentration von Rosuvastatin erhöht, was zu einem erhöhten Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen kann. Der Nutzen der Prävention schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse durch die Anwendung von Rosuvastatin muss gegenüber den Risiken erhöhter Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen abgewogen werden.

*Orale Kontrazeptiva*
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol erhöhte die Konzentration von Ethinylestradiol um ungefähr 20 %, veränderte jedoch nicht die Pharmakokinetik von Levonorgestrel. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol mit Ticagrelor einen klinisch relevanten Effekt auf die Wirksamkeit dieser oralen Kontrazeptiva hat.

*Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen*
Aufgrund der Beobachtung meist asymptomatischer ventrikulärer Pausen und Bradykardie sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante Nebenwirkungen beobachtet.

*Andere Begleittherapien*
In klinischen Studien wurde Ticagrelor je nach Bedarf aufgrund von Begleiterkrankungen häufig langfristig zusammen mit ASS, Protonenpumpenhemmern, Statinen, Betablockern, Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern und kurzfristig auch mit Heparin, niedermolekularem Heparin und intravenösen GP-IIb/IIIa-Inhibitoren angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden keine Anzeichen für klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Heparin, Enoxaparin oder Desmopressin hatte keine Auswirkung auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit *(Activated Coagulation Time,* ACT) oder auf die Bestimmung des Faktors Xa. Wegen potenzieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Hämostase verändern, jedoch mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund von Berichten über abnormale kutane Blutungen mit SSRI (z. B. Paroxetin, Sertralin und Citalopram) wird bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI mit Ticagrelor zur Vorsicht geraten, da dies das Blutungsrisiko erhöhen kann.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ticagrelor zu verhindern.

Schwangerschaft
Es gibt keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ticagrelor bei Schwangeren.
In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ticagrelor wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit
Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Ticagrelor und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Ticagrelor abgesetzt/nicht durchgeführt werden soll. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität
Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ticagrelor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Ticagrelor wurde über Schwindel und Verwirrtheit berichtet. Daher sollten Patienten, die diese Symptome bemerken, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Ticagrelor wurde in zwei großen Phase-3-Outcome-Studien (PLATO und PEGASUS) mit mehr als 39 000 Patienten evaluiert (siehe Abschnitt 5.1).

In PLATO kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Clopidogrel-Patienten (7,4 % *versus* 5,4 %). In PEGASUS kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Patienten, die die ASS-Monotherapie erhielten (16,1 % unter Ticagrelor 60 mg mit ASS *versus* 8,5 % unter ASS-Monotherapie). Die von den mit Ticagrelor behandelten Patienten am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Blutungen und Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von Studien mit Ticagrelor festgestellt worden oder wurden aufgrund von Erfahrungen nach Markteinführung gemeldet (Tabelle 1).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen *(System Organ Class*, SOC) aufgeführt. Für jede SOC werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den folgenden Kategorien definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, <1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1 – Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC)**

| SOC | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|---|
| *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)* | | | Tumorblutungen[a] | |
| *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | Blutungs-störungen, Blutungen[b] | | | Thrombotisch-thrombozyto-penische Purpura[c] |
| *Erkrankungen des Immunsystems* | | | Überempfindlich-keit, einschließlich Angioödem[c] | |
| *Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen* | Hyperurikämie[d] | Gicht/ Gichtarthritis | | |
| *Psychiatrische Erkrankungen* | | | Verwirrtheit | |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | | Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen | Intrakranielle Blutungen[m] | |

| SOC | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|---|
| *Augenerkrankungen* | | | Blutungen im Auge[e] | |
| *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* | | Vertigo | Blutungen im Ohr | |
| *Herzerkrankungen* | | | | Brady-arrhythmie, AV-Block[c] |
| *Gefäßerkrankungen* | | Hypotonie | | |
| *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* | Dyspnoe | Blutungen im respiratorischen System[f] | | |
| *Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes* | | Gastrointestinale Blutungen[g], Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Verstopfung | Retroperitoneale Blutungen | |
| *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes* | | Subkutane oder dermale Blutungen[h], Hautausschlag, Juckreiz | | |
| *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen* | | | Muskelblutungen[i] | |
| *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | | Harnwegs-blutungen[j] | | |
| *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* | | | Blutungen im Bereich der Geschlechts-organe[k] | |
| *Untersuchungen* | | Erhöhte Serumkreatinin-Werte[d] | | |
| *Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* | | Blutungen nach Eingriffen, traumatische Blutungen[l] | | |

[a] z. B. Blutungen aufgrund von Blasenkrebs, Magenkrebs, Darmkrebs
[b] z. B. erhöhte Neigung zu Blutergüssen, spontane Hämatome, hämorrhagische Diathese
[c] Nach Markteinführung identifiziert
[d] Häufigkeiten abgeleitet aus Laborbeobachtungen (Harnsäureanstiege >Obergrenze des Normwertes gegenüber einem Ausgangswert unterhalb oder innerhalb des Referenzbereiches. Kreatinin-Anstieg von >50 % gegenüber dem Ausgangswert.) und nicht Häufigkeit aus gemeldeten Nebenwirkungen anhand von Rohdaten.
[e] z. B. konjunktivale, renitale, intraokulare Blutungen
[f] z. B. Epistaxis, Hämoptysis
[g] z. B. Blutungen des Zahnfleisches, rektale Blutung, Blutung eines Magengeschwürs
[h] z. B. Ekchymose, Hautblutung, Petechien
[i] z. B. Hämarthrose, Muskelblutungen
[j] z. B. Hämaturie, hämorrhagische Zystitis
[k] z. B. vaginale Blutung, Hämatospermie, postmenopausale Blutungen

[l] z. B. Kontusion, traumatisches Hämatom, traumatische Blutungen
[m] d. h. spontane, interventionsbezogene oder traumatische intrakranielle Blutungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Blutungen*
*Ergebnisse zu Blutungen aus PLATO*
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PLATO-Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 12 (PLATO)**

| | **Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich N=9235** | **Clopidogrel 75 mg N=9186** | ***p*-Wert*** |
|---|---|---|---|
| PLATO gesamt schwerwiegend | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Nicht-CABG-bedingt PLATO schwerwiegend | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| PLATO gesamt schwerwiegend + leicht | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend + leicht | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| TIMI-definiert schwerwiegend | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| TIMI-definiert schwerwiegend + leicht | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

**Definition der Blutungskategorien:**
**Schwerwiegende tödliche/lebensbedrohliche Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder bei ≥ 4 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder tödlich; oder intrakraniell; oder intraperikardial mit kardialer Tamponade; oder mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten.
**Schwerwiegende andere:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l oder 2-3 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder erheblicher Behinderung.
**Leichte Blutung:** Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.
**TIMI schwerwiegende Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder intrakranieller Blutung.
**TIMI leichte Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l.
**p*-Wert ermittelt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen.

Es bestanden keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich des Anteils an PLATO schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen, PLATO gesamt schwerwiegenden Blutungen, TIMI schwerwiegenden Blutungen bzw. TIMI leichten Blutungen (Tabelle 2). Es traten jedoch unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel mehr kombinierte PLATO schwerwiegende + leichte Blutungen auf. Wenige Patienten in PLATO erlitten tödliche Blutungen: 20 (0,2 %) unter Ticagrelor und 23 (0,3 %) unter Clopidogrel (siehe Abschnitt 4.4).

Weder Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie noch Krankheitsgeschichte, einschließlich Schlaganfall in der Vorgeschichte oder transitorische ischämische Attacke, ließen auf eine allgemeine oder nicht-eingriffsbedingte PLATO schwerwiegende Blutung schließen. Deshalb wurde keine bestimmte Gruppe identifiziert, bei der ein Risiko für eine der Blutungskategorien bestand.

CABG-bedingte Blutungen:
In PLATO hatten 42 % der 1584 Patienten (12 % der Kohorte), die sich einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) unterzogen, eine PLATO schwerwiegend tödliche/lebensbedrohliche Blutung, wobei es keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen gab. Tödliche CABG-bedingte Blutungen traten in jeder der Therapiegruppen bei je 6 Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-CABG-bedingte und nicht-eingriffsbedingte Blutungen:
Es gab keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich der Nicht-CABG-bedingten PLATO-definierten schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen. Allerdings traten PLATO-definierte gesamt schwerwiegende, TIMI schwerwiegende und TIMI schwerwiegend + leichte Blutungen häufiger unter Ticagrelor auf. Gleichermaßen traten, wenn alle eingriffsbedingten Blutungen herausgerechnet wurden, unter Ticagrelor mehr Blutungen auf als unter Clopidogrel (Tabelle 2). Ein Absetzen der Therapie aufgrund von nicht durch einen Eingriff bedingten Blutungen war unter Ticagrelor häufiger (2,9 %) als unter Clopidogrel (1,2 %; $p < 0{,}001$).

Intrakranielle Blutungen:
Es traten unter Ticagrelor mehr intrakranielle, nicht durch einen Eingriff bedingte Blutungen (N=27 Blutungen bei 26 Patienten, 0,3 %) als unter Clopidogrel (N=14 Blutungen, 0,2 %) auf, wobei 11 Blutungen unter Ticagrelor und 1 unter Clopidogrel tödlich waren. Es gab keinen Unterschied bei den tödlichen Blutungen insgesamt.

*Ergebnisse zu Blutungen aus PEGASUS*
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PEGASUS-Studie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 36 (PEGASUS)**

| | **Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N=6958** | | **ASS-Monotherapie N=6996** | |
|---|---|---|---|---|
| **Sicherheitsendpunkte** | **KM %** | **Hazard-Ratio (95%-KI)** | **KM %** | ***p*-Wert** |
| **TIMI-definierte Blutungskategorien** | | | | |
| TIMI schwerwiegend | 2,3 | 2,32 (1,68; 3,21) | 1,1 | <0,0001 |
| tödlich | 0,3 | 1,00 (0,44; 2,27) | 0,3 | 1,0000 |
| ICH | 0,6 | 1,33 (0,77; 2,31) | 0,5 | 0,3130 |
| Andere TIMI schwerwiegend | 1,6 | 3,61 (2,31; 5,65) | 0,5 | <0,0001 |
| TIMI schwerwiegend oder leicht | 3,4 | 2,54 (1,93; 3,35) | 1,4 | <0,0001 |
| TIMI schwerwiegend oder leicht oder medizinischer Handlungsbedarf | 16,6 | 2,64 (2,35; 2,97) | 7,0 | <0,0001 |
| **PLATO-definierte Blutungskategorien** | | | | |
| PLATO schwerwiegend | 3,5 | 2,57 (1,95; 3,37) | 1,4 | <0,0001 |
| tödlich/lebensbedrohlich | 2,4 | 2,38 (1,73; 3,26) | 1,1 | <0,0001 |
| Andere PLATO schwerwiegend | 1,1 | 3,37 (1,95; 5,83) | 0,3 | <0,0001 |
| PLATO schwerwiegend oder leicht | 15,2 | 2,71 (2,40; 3,08) | 6,2 | <0,0001 |

**Definition der Blutungskategorien:**
**TIMI schwerwiegende Blutung:** Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER klinisch offensichtliche Anzeichen einer Blutung in Verbindung mit einer Verringerung des Hämoglobins (Hb) um ≥ 50 g/l oder, wenn Hb nicht feststeht, ein Abfall des Hämatokrit (Hct) um 15 %.
**Tödlich:** Blutungsereignis, das innerhalb von 7 Tagen direkt zum Tod führte.
**ICH:** Intrakranielle Blutung.
**Andere TIMI schwerwiegend:** Nicht tödliche, nicht-ICH TIMI schwerwiegende Blutung
**TIMI leichte Blutung:** Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l.
**TIMI medizinischer Handlungsbedarf:** Notwendigkeit der Intervention ODER Hospitalisierung ODER Evaluationsbedarf.

**PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich:** Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER intraperikardial mit kardialer Tamponade ODER mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten, ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder ≥ 4 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
**Andere PLATO schwerwiegend:** Erhebliche Behinderung ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l ODER 2-3 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
**PLATO leicht:** Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.

In PEGASUS waren TIMI schwerwiegende Blutungen unter Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich höher als unter ASS allein. Es wurde kein erhöhtes Blutungsrisiko für tödliche Blutungen und nur eine leichte Erhöhung für intrakranielle Blutungen im Vergleich zur ASS-Monotherapie beobachtet. In der Studie traten wenige Fälle von tödlicher Blutung auf, 11 (0,3 %) unter Ticagrelor 60 mg und 12 (0,3 %) unter ASS-Monotherapie. Das beobachtete erhöhte Risiko für TIMI schwerwiegende Blutung unter Ticagrelor 60 mg war in erster Linie auf eine erhöhte Häufigkeit von anderen TIMI schwerwiegenden Blutungen durch Ereignisse im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen.

Erhöhte Blutungsmuster, die TIMI schwerwiegend glichen, wurden in den Blutungskategorien TIMI schwerwiegend oder leicht und PLATO schwerwiegend und PLATO schwerwiegend oder leicht beobachtet (siehe Tabelle 3). Unter Ticagrelor 60 mg wurde die Behandlung aufgrund von Blutungen häufiger abgesetzt als unter ASS-Monotherapie (6,2 % bzw. 1,5 %). Die Mehrzahl dieser Blutungen waren von geringerem Schweregrad (klassifiziert als TIMI medizinischer Handlungsbedarf), z. B. Nasenbluten, Blutergüsse und Hämatome.

Das Blutungsprofil von Ticagrelor 60 mg war über eine Vielzahl von vordefinierten Subgruppen konsistent (z. B. über Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie und Krankengeschichte) in Bezug auf TIMI schwerwiegende Blutung, TIMI schwerwiegende oder leichte Blutung und PLATO schwerwiegende Blutungsereignisse.

Intrakranielle Blutung:
Spontane ICH wurden in ähnlicher Häufigkeit für Ticagrelor 60 mg und ASS-Monotherapie (n=13, 0,2 % in beiden Behandlungsgruppen) gemeldet. Traumatische und eingriffsbedingte ICH zeigten sich mit einer geringfügigen Erhöhung unter der Behandlung mit Ticagrelor 60 mg (n=15; 0,2 %) im Vergleich zur ASS-Monotherapie (n=10; 0,1 %). Es traten 6 tödliche ICH unter Ticagrelor 60 mg und 5 tödliche ICH unter ASS-Monotherapie auf. Bei Betrachtung der gegebenen signifikanten Komorbidität und den CV-Risikofaktoren der Studienpopulation war die Häufigkeit intrakranieller Blutung in beiden Behandlungsgruppen gering.

*Dyspnoe*
Dyspnoe, ein Gefühl von Atemnot, wird von mit Ticagrelor behandelten Patienten berichtet. In PLATO wurden Dyspnoen als unerwünschte Ereignisse (UAWs) zusammengefasst (Dyspnoe, Dyspnoe im Ruhezustand, Dyspnoe bei Belastung, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und nächtliche Dyspnoe) und von 13,8 % der Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, und von 7,8 % der Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, berichtet. Bei 2,2 % der Patienten, die Ticagrelor einnahmen, und bei 0,6 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen, wurde Dyspnoe von den Prüfärzten in einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung in der PLATO-Studie gebracht, wobei wenige schwerwiegend waren (0,14 % Ticagrelor; 0,02 % Clopidogrel) (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten der berichteten Dyspnoe-Symptome waren von leichter bis mittelschwerer Intensität und wurden meistens als Einzelepisode kurz nach Beginn der Therapie beobachtet.

Im Vergleich zu Clopidogrel können Patienten, die an Asthma/COPD leiden und mit Ticagrelor behandelt werden, ein erhöhtes Risiko haben, eine nicht schwerwiegende Dyspnoe (3,29 % Ticagrelor *versus* 0,53 % Clopidogrel) und eine schwerwiegende Dyspnoe (0,38 % Ticagrelor *versus* 0,00 % Clopidogrel) zu erleiden. Absolut gesehen, war dieses Risiko höher als in der gesamten PLATO-Population. Ticagrelor sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ungefähr 30 % der Episoden gingen innerhalb von 7 Tagen zurück. In PLATO wurden Patienten aufgenommen, die bereits zu Studienbeginn an kongestiver Herzinsuffizienz, COPD oder Asthma litten; diese und ältere Patienten berichteten mit größerer Wahrscheinlichkeit über Dyspnoe. Bei der Behandlung mit Ticagrelor setzten 0,9 % der Patienten die Studienmedikation aufgrund von Dyspnoe ab, im Vergleich zu 0,1 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen. Die höhere Inzidenz von Dyspnoe unter Ticagrelor ist nicht mit einem neuen Auftreten oder der Verschlechterung einer bestehenden Herz- oder Lungenerkrankung verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Ticagrelor hat keinen Einfluss auf Lungenfunktionstests.

In PEGASUS wurde Dyspnoe bei 14,2 % der Patienten gemeldet, die Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich einnahmen, und bei 5,5 % der Patienten, die ASS allein einnahmen. Wie in der PLATO-Studie waren die meisten der gemeldeten Fälle von Dyspnoe von leichter bis mittelschwerer Intensität (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten, die Dyspnoe meldeten, waren in der Regel älter und hatten häufiger bereits Dyspnoe, COPD oder Asthma zu Studienbeginn.

*Untersuchungen*
Harnsäure-Erhöhungen: In PLATO erhöhte sich die Harnsäure im Serum über den oberen Normwert bei 22 % der Patienten, die Ticagrelor erhielten, im Vergleich zu 13 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten. Die Häufigkeit in PEGASUS betrug entsprechend 9,1 %, 8,8 % und 5,5 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo. Die mittlere Harnsäure im Serum erhöhte sich um ca. 15 % unter Ticagrelor im Vergleich zu ca. 7,5 % unter Clopidogrel und sank unter Ticagrelor nach Absetzen der Therapie auf ca. 7 %, wobei unter Clopidogrel kein Absinken beobachtet wurde. In PEGASUS wurde eine reversible Erhöhung in Bezug auf den mittleren Harnsäurespiegel im Serum von 6,3 % und 5,6 % unter Ticagrelor 90 mg bzw. 60 mg beobachtet, im Vergleich zu einer 1,5%igen Reduktion in der Placebo-Gruppe. In PLATO betrug die Häufigkeit von arthritischer Gicht 0,2 % unter Ticagrelor *versus* 0,1 % unter Clopidogrel. Die Häufigkeit in Bezug auf arthritische Gicht in PEGASUS betrug entsprechend 1,6 %, 1,5 % und 1,1 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Ticagrelor wird in Einzeldosen bis zu 900 mg gut vertragen. In einer Studie mit ansteigenden Einzeldosen erwies sich eine gastrointestinale Toxizität als dosislimitierend. Andere klinisch bedeutsame Nebenwirkungen, die bei einer Überdosierung auftreten können, sind Dyspnoe und ventrikuläre Pausen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung können die oben genannten potenziellen Nebenwirkungen auftreten und eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt derzeit kein bekanntes Antidot, mit dem die Wirkungen von Ticagrelor aufgehoben werden könnten und Ticagrelor ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung einer Überdosierung sollte entsprechend der ortsüblichen medizinischen Praxis erfolgen. Die erwartete Wirkung einer übermäßigen Dosierung von Ticagrelor ist die mit der Thrombozytenaggregationshemmung verbundene verlängerte Dauer des Blutungsrisikos. Es ist unwahrscheinlich, dass Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Blutungen von klinischem Nutzen sind (siehe Abschnitt 4.4). Wenn es zu einer Blutung kommt, sollten andere angemessene unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC24

Wirkmechanismus
Brilique enthält Ticagrelor, einen Vertreter der chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), welches ein oraler, direkt wirkender, selektiv und reversibel bindender $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonist ist, der die ADP-vermittelte $P2Y_{12}$-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation unterbindet. Ticagrelor verhindert nicht die Bindung von ADP, unterbindet jedoch die ADP-induzierte Signalübertragung, wenn es an den $P2Y_{12}$-Rezeptor gebunden ist. Da Thrombozyten an der Auslösung und/oder Entstehung thrombotischer Komplikationen bei einer Atherosklerose beteiligt sind, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der Thrombozytenfunktion das Risiko für CV-Ereignisse wie Tod, MI oder Schlaganfall reduziert.

Ticagrelor erhöht auch die lokalen endogenen Adenosin-Spiegel durch Hemmung des equilibrativen Nukleosid-Transporters-1 (ENT-1).

Es wurde belegt, dass Ticagrelor die folgenden Adenosin-induzierten Wirkungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit ACS verstärkt: Vasodilatation (gemessen anhand der Zunahme des koronaren Blutflusses bei gesunden Probanden und bei ACS-Patienten; Kopfschmerzen), Hemmung der Thrombozytenfunktion (in humanem Vollblut *in vitro*) und Dyspnoe. Ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Adenosin-Erhöhungen und den klinischen Ergebnissen (z. B. Morbidität-Mortalität) wurde jedoch nicht eindeutig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen
*Wirkungseintritt*
Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) unter ASS zeigt Ticagrelor ein rasches Einsetzen der pharmakologischen Wirkung, was sich 0,5 Stunden nach einer Initialdosis von 180 mg in einer mittleren Hemmung der Thrombozytenaggregation (IPA = *inhibition of platelet aggregation*) für Ticagrelor von ca. 41 % zeigte, mit einem maximalen IPA-Effekt von 89 %, der bis zu 2-4 Stunden nach Dosierung erreicht wurde und zwischen 2-8 Stunden anhielt. Bei 90 % der Patienten betrug 2 Stunden nach Dosierung das endgültige Ausmaß der IPA > 70 %.

*Abklingen der Wirkung*
Wenn eine CABG geplant ist, ist das Blutungsrisiko durch Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erhöht, wenn es weniger als 96 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt wird.

*Umstellungsdaten*
Eine Umstellung von Clopidogrel 75 mg auf Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich führt zu einer absoluten Erhöhung der IPA um 26,4 % und die Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel führt zu einer absoluten Verringerung der IPA um 24,5 %. Die Patienten können von Clopidogrel auf Ticagrelor umgestellt werden, ohne dass es zu einer Unterbrechung der thrombozytenhemmenden Wirkung kommt (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor wurde in zwei Phase-III-Studien klinisch nachgewiesen:

- Die PLATO-[*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS und anderer Standardtherapie gegeben.
- Die PEGASUS-TIMI-54-[*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor, kombiniert mit ASS, gegenüber ASS als Monotherapie.

*PLATO-Studie (Akutes Koronarsyndrom)*

Die PLATO-Studie untersuchte 18 624 Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten von Symptomen einer instabilen Angina pectoris (IA), eines Myokardinfarktes ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder eines Myokardinfarktes mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) vorstellig wurden und die bereits medizinisch behandelt wurden, oder bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder CABG durchgeführt worden war.

*Klinische Wirksamkeit*
Vor dem Hintergrund einer täglichen ASS-Einnahme zeigte Ticagrelor 90 mg bei 2-mal täglicher Einnahme eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel 75 mg täglich im Hinblick auf die Prävention des kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI oder Schlaganfall, wobei die Differenz hauptsächlich durch CV-Tod und MI bedingt war. Die Patienten erhielten eine 300-mg-Initialdosis von Clopidogrel (600 mg möglich im Falle von PCI) oder 180 mg Ticagrelor.

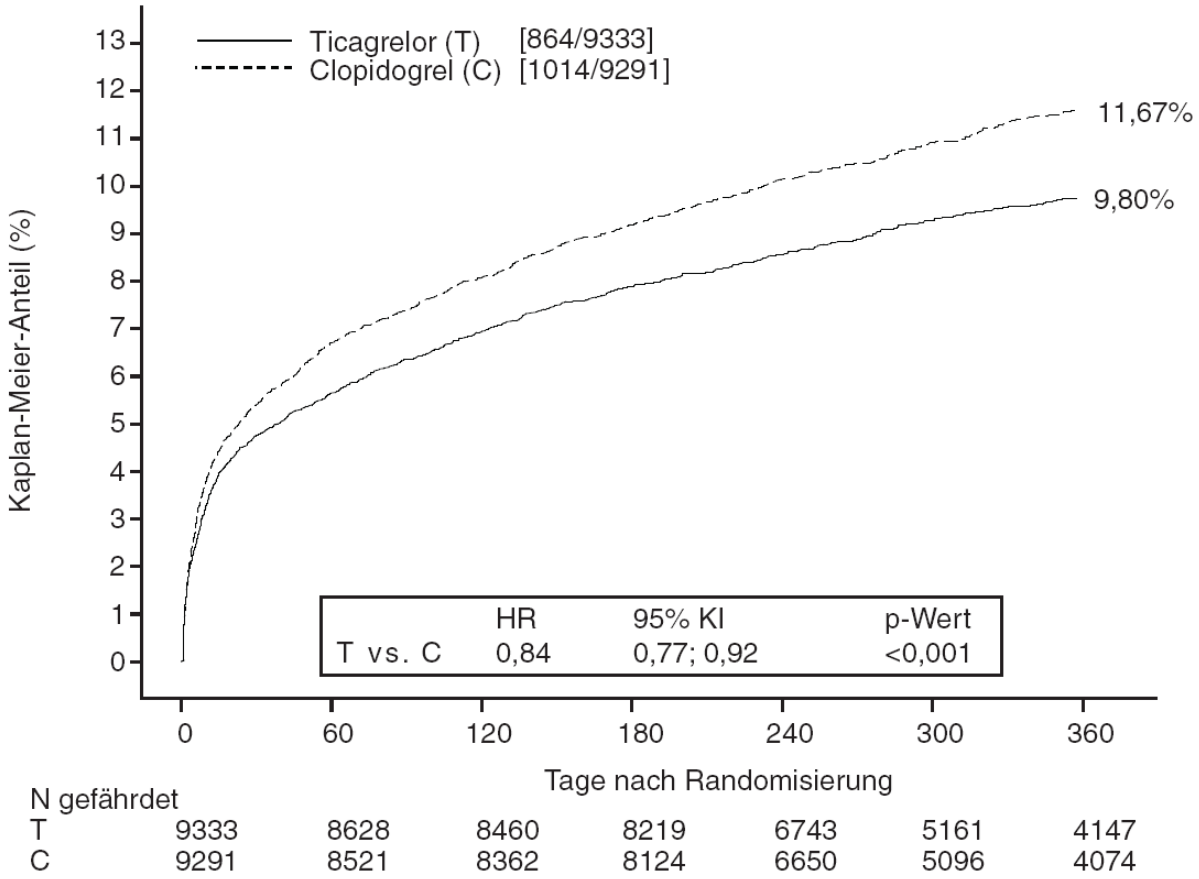
Das Ergebnis zeichnete sich früh ab (absolute Risikoreduktion [ARR] 0,6 % und relative Risikoreduktion [RRR] von 12 % nach 30 Tagen) und ergab aufgrund einer konstanten Wirkung der Therapie während des gesamten Zeitraums von 12 Monaten eine ARR von 1,9 % pro Jahr mit einer RRR von 16 %. Dies legt nahe, dass es zweckmäßig ist, die Patienten 12 Monate lang mit Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2). Wenn 54 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Ticagrelor anstelle von Clopidogrel behandelt werden, so verhindert dies 1 atherothrombotisches Ereignis; die Behandlung von 91 Patienten verhindert 1 CV-Tod (siehe Abbildung 1 und Tabelle 4).

Die Wirkung der Behandlung mit Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erscheint durchgängig in vielen Subgruppen, einschließlich Gewicht; Geschlecht; medizinischer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, transitorischer ischämischer Attacke oder nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls oder Revaskularisierung; Begleittherapien einschließlich Heparin, GP-IIb/IIIa-Hemmern und Protonenpumpenhemmern (siehe Abschnitt 4.5); abschließende Diagnose des Indexereignisses (STEMI, NSTEMI oder instabile Angina pectoris) und geplante Behandlungsmethode bei der Randomisierung (invasiv oder medikamentös).

Eine leicht signifikante Interaktion zwischen der Therapie und der Region wurde beobachtet. Die Hazard Ratio (HR) zum primären Endpunkt war in Nordamerika, das ungefähr 10 % der gesamten untersuchten Studienpopulation darstellt, für Clopidogrel günstiger, während weltweit in allen anderen Regionen Ticagrelor günstiger war (*p*-Wert für die Interaktion = 0,045). Explorative Analysen deuten auf einen möglichen Zusammenhang mit der ASS-Dosis hin, da eine reduzierte Wirksamkeit bei Ticagrelor mit erhöhten ASS-Dosen beobachtet wurde. Dauerhafte, Ticagrelor begleitende ASS-Tagesdosen sollten 75-150 mg betragen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Abbildung 1 zeigt die Schätzung des Risikos bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse aus dem kombinierten Wirksamkeitsendpunkt.

**Abbildung 1 – Analyse des primären kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI und Schlaganfall (PLATO)**




Ticagrelor reduzierte das Auftreten des primären kombinierten Endpunkts im Vergleich zu Clopidogrel sowohl in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris/NSTEMI als auch in der Gruppe mit STEMI (Tabelle 4). Deshalb kann Brilique 90 mg 2-mal täglich zusammen mit niedrig dosiertem ASS bei ACS-Patienten angewendet werden (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), einschließlich medikamentös behandelter Patienten und Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

**Tabelle 4 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PLATO)**

| | **Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N=9333** | **Clopidogrel 75 mg 1-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N=9291** | **ARR[a] (%/J)** | **RRR[a] (%) (95 % KI)** | ***p*-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| CV-Tod, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall | 9,3 | 10,9 | 1,9 | 16 (8; 23) | 0,0003 |
| Geplante invasive Therapie | 8,5 | 10,0 | 1,7 | 16 (6; 25) | 0,0025 |
| Geplante medikamentöse Therapie | 11,3 | 13,2 | 2,3 | 15 (0,3; 27) | 0,0444[d] |
| CV-Tod | 3,8 | 4,8 | 1,1 | 21 (9; 31) | 0,0013 |
| MI (außer stummer MI)[b] | 5,4 | 6,4 | 1,1 | 16 (5; 25) | 0,0045 |
| Schlaganfall | 1,3 | 1,1 | -0,2 | -17 (-52; 9) | 0,2249 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Mortalität jeglicher Ursache, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall | 9,7 | 11,5 | 2,1 | 16 (8; 23) | 0,0001 |
| CV-Tod, MI gesamt, Schlaganfall, SRI, RI, TIA oder andere ATE[c] | 13,8 | 15,7 | 2,1 | 12 (5; 19) | 0,0006 |
| Mortalität jeglicher Ursache | 4,3 | 5,4 | 1,4 | 22 (11; 31) | 0,0003[d] |
| Gesicherte Stentthrombose | 1,2 | 1,7 | 0,6 | 32 (8; 49) | 0,0123[d] |

[a] ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion = (1-Hazard Ratio) x 100 %. Eine negative RRR bedeutet eine Zunahme des relativen Risikos.
[b] Stummer MI ausgenommen.
[c] SRI = schwerwiegende rezidivierende Ischämie; RI = rezidivierende Ischämie; TIA = Transitorische ischämische Attacke; ATE = arterielles thrombotisches Ereignis. MI gesamt schließt auch die stummen MI mit ein, wobei das Datum des Auftretens dem Datum entspricht, an dem der Infarkt entdeckt wurde.
[d] Nominaler Signifikanzwert; alle anderen sind formal statistisch signifikant durch ein vorher festgelegtes hierarchisches Testverfahren.

*PLATO genetische Substudie*
Die CYP2C19- und ABCB1-Genotypisierung von 10 285 Patienten in PLATO ergab Zusammenhänge zwischen Genotypgruppen und PLATO-Ergebnissen. Die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch den CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp der Patienten nicht signifikant beeinflusst. Ähnlich wie in der PLATO-Studie insgesamt gab es im Hinblick auf PLATO gesamt schwerwiegende Blutungen, unabhängig vom CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp, keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel. Nicht-CABG-bedingte PLATO schwerwiegende Blutungen traten bei Patienten mit einem oder mehreren *„Loss of function“*-Allelen für CYP2C19 unter Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel häufiger auf, aber vergleichbar zu Clopidogrel bei Patienten mit keinem *„Loss of function“*-Allel.

*Kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit*
Ein kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder PLATO-definierte „gesamt schwerwiegende“ Blutung) zeigt, dass der Wirksamkeitsvorteil von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel während der 12 Monate nach einem ACS nicht durch schwerwiegende Blutungsereignisse aufgehoben wird (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p = 0,0257).

*Klinische Sicherheit*

Holter-Substudie:
Um das Auftreten ventrikulärer Pausen und anderer arrhythmischer Episoden während PLATO zu untersuchen, führten die Prüfärzte ein Holter-Monitoring in einer Untergruppe von annähernd 3000 Patienten durch. Bei ca. 2000 dieser Patienten wurde ein EKG sowohl während der akuten Phase des ACS als auch nach einem Monat durchgeführt. Die primär interessierende Variable war das Auftreten ventrikulärer Pausen ≥ 3 Sekunden. In der akuten Phase hatten unter Ticagrelor mehr Patienten ventrikuläre Pausen (6,0 %) als unter Clopidogrel (3,5 %); nach 1 Monat traf dies für 2,2 % bzw. 1,6 % zu (siehe Abschnitt 4.4). Der Anstieg von ventrikulären Pausen in der akuten Phase eines ACS war ausgeprägter bei Ticagrelor-Patienten mit CHF in der Vorgeschichte (9,2 % *versus* 5,4 % bei Patienten ohne CHF in der Vorgeschichte; bei Clopidogrel-Patienten 4,0 % bei denen mit *versus* 3,6 % bei denen ohne CHF in der Vorgeschichte). Dieses Ungleichgewicht trat nicht nach einem Monat auf: 2,0 % *versus* 2,1 % für Ticagrelor-Patienten mit bzw. ohne CHF in der Vorgeschichte; und 3,8 % *versus* 1,4 % bei Clopidogrel. Bei dieser Patientengruppe waren mit diesem Ungleichgewicht keine negativen klinischen Folgen verbunden (einschließlich Implantation eines Schrittmachers).

*PEGASUS-Studie (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte)*

Die PEGASUS-TIMI-54-Studie war eine ereignisgesteuerte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit 21 162 Patienten zur

Bewertung der Prävention von atherothrombotischen Ereignissen mit Ticagrelor, gegeben in 2 Dosen (entweder 90 mg 2-mal täglich oder 60 mg 2-mal täglich) zusammen mit niedrig dosiertem ASS (75-150 mg) im Vergleich zu ASS als Monotherapie bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren für eine Atherothrombose.

Die Patienten waren zur Teilnahme berechtigt, wenn sie 50 Jahre oder älter waren, einen MI in der Vorgeschichte hatten (1 bis 3 Jahre vor Randomisierung) und zumindest einen der folgenden Risikofaktoren für eine Atherothrombose hatten: Alter ≥ 65, medikationsbedürftigen Diabetes mellitus, zweiten vorangegangenen MI, Vorliegen von Mehrgefäß-KHK oder chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten waren nicht zur Teilnahme berechtigt, wenn bei ihnen eine Anwendung eines $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Cilostazol oder eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern während der Studienperiode geplant war; wenn sie eine Blutungsstörung hatten oder wenn sie in der Vorgeschichte einen ischämischen Schlaganfall oder eine intrakranielle Blutung, einen Tumor des zentralen Nervensystems oder eine intrakranielle Gefäßabnormalität hatten; wenn bei ihnen gastrointestinale Blutungen innerhalb der vorhergehenden 6 Monate auftraten oder sie sich innerhalb der vorhergehenden 30 Tage einer größeren Operation unterzogen hatten.

*Klinische Wirksamkeit*

**Abbildung 2 – Analyse des primären kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI und Schlaganfall (PEGASUS)**

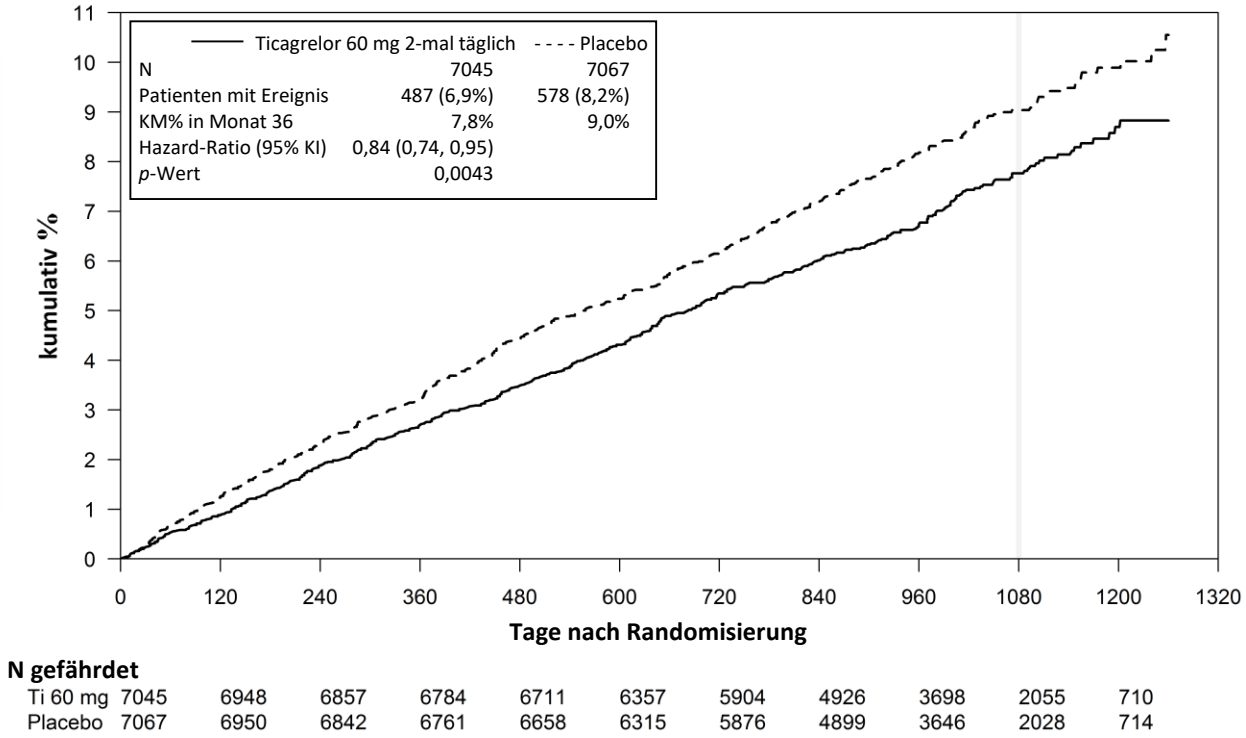


**Tabelle 5 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PEGASUS)**

| | **Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N=7045** | | | **ASS-Monotherapie N=7067** | | ***p*-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkte** | **Patienten mit Ereignissen** | **KM %** | **HR (95%-KI)** | **Patienten mit Ereignissen** | **KM %** | |
| Primärer Endpunkt | | | | | | |
| Kombiniert CV-Tod/MI/ Schlaganfall | 487 (6,9%) | 7,8% | 0,84 (0,74; 0,95) | 578 (8,2%) | 9,0% | 0,0043 (s) |
| CV-Tod | 174 (2,5%) | 2,9% | 0,83 (0,68; 1,01) | 210 (3,0%) | 3,4% | 0,0676 |
| MI | 285 (4,0%) | 4,5% | 0,84 (0,72; 0,98) | 338 (4,8%) | 5,2% | 0,0314 |
| Schlaganfall | 91 (1,3%) | 1,5% | 0,75 (0,57; 0,98) | 122 (1,7%) | 1,9% | 0,0337 |
| Sekundärer Endpunkt | | | | | | |
| CV-Tod | 174 (2,5%) | 2,9% | 0,83 (0,68; 1,01) | 210 (3,0%) | 3,4% | - |
| Mortalität jeglicher Ursache | 289 (4,1%) | 4,7% | 0,89 (0,76; 1,04) | 326 (4,6%) | 5,2% | - |

Hazard-Ratio und p-Werte wurden für Ticagrelor *versus* ASS-Monotherapie separat anhand des Cox-Regressionsmodells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe die einzige erklärende Variable war.
KM-Prozentsatz berechnet in Monat 36.
Hinweis: Die Häufigkeit von Erstereignissen in Bezug auf die Komponenten CV-Tod, MI und Schlaganfall ist die tatsächliche Häufigkeit von Erstereignissen bezogen auf jede Komponente für sich und ist nicht addiert zur Häufigkeit von Ereignissen bezogen auf den kombinierten Endpunkt.
(s) Weist auf statistische Signifikanz hin.
KI = Konfidenzintervall; CV = kardiovaskulär, HR = Hazard-Ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myokardinfarkt; N = Anzahl von Patienten.

Sowohl Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich als auch 90 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS waren als Behandlungsregime in Bezug auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse (kombinierter Endpunkt: CV-Tod, MI und Schlaganfall) ASS allein überlegen, mit einem konsistenten Behandlungseffekt über die gesamte Studienperiode, der eine relative Risikoreduktion (RRR) von 16 % und eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 1,27 % für Ticagrelor 60 mg und eine RRR von 15 % bzw. eine ARR von 1,19 % für Ticagrelor 90 mg erreichte.

Obwohl die Wirksamkeitsprofile von 90 mg und 60 mg ähnlich waren, gibt es Hinweise darauf, dass die geringere Dosierung eine bessere Verträglichkeit und ein besseres Sicherheitsprofil in Relation zum Blutungs- und Dyspnoe-Risiko mit sich bringt. Daher wird lediglich Brilique 60 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen (CV-Tod, MI und Schlaganfall) bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses empfohlen.

Gemessen an ASS allein reduzierte Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich signifikant den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall. Jede dieser Komponente trug zur Reduzierung des kombinierten Endpunktes (CV-Tod 17 % RRR, MI 16 % RRR und Schlaganfall 25 % RRR) bei.

Die RRR für den kombinierten Endpunkt von Tag 1 bis Tag 360 (17 % RRR) und ab Tag 361 (16 % RRR) war ähnlich. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Es gab keine Hinweise auf einen Nutzen (keine Reduktion in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall, aber eine Erhöhung in Bezug auf schwere Blutungen), wenn Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich bei klinisch stabilen Patienten >2 Jahre nach dem MI oder mehr als ein Jahr nach Absetzen der vorangegangenen ADP-Rezeptorinhibitor-Behandlung initiiert wurde (siehe auch Abschnitt 4.2).

*Klinische Sicherheit*
Die Abbruchrate unter Ticagrelor 60 mg aufgrund von Blutungen und Dyspnoe war höher bei Patienten >75 Jahre (42 %) als bei jüngeren Patienten (Bereich: 23-31 %), mit einer Differenz gegenüber Placebo, die höher als 10 % (42 % *versus* 29 %) bei Patienten >75 Jahre war.

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie der Phase III (HESTIA 3) wurden 193 pädiatrische Patienten (im Alter von 2 bis unter 18 Jahren) mit Sichelzellkrankheit entweder auf Placebo oder Ticagrelor in Dosen von 15 mg bis 45 mg zweimal täglich in Abhängigkeit vom Körpergewicht randomisiert. Im *Steady state* führte Ticagrelor zu einer medianen Thrombozytenhemmung von 35 % vor der Dosis und 56 % 2 Stunden nach der Dosis.

Im Vergleich zu Placebo gab es keinen Behandlungsvorteil für Ticagrelor in Bezug auf die Rate der vasookklusiven Krisen.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Brilique eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Anwendung bei akutem Koronarsyndrom (ACS) oder einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ticagrelor zeigt eine lineare Pharmakokinetik und die Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten (AR-C124910XX) ist bis 1260 mg annähernd proportional zur Dosis.

Absorption
Ticagrelor wird schnell absorbiert mit einer medianen $t_{max}$ von ungefähr 1,5 Stunden. Die Bildung des zirkulierenden Hauptmetaboliten AR-C124910XX (ebenfalls wirksam) aus Ticagrelor erfolgt schnell mit einer medianen $t_{max}$ von ungefähr 2,5 Stunden. Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis Ticagrelor 90 mg von gesunden Probanden im nüchternen Zustand beträgt die $C_{max}$ 529 ng/ml und die AUC 3451 ng*h/ml. Das Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz beträgt 0,28 für die $C_{max}$ und 0,42 für die AUC. Die Pharmakokinetik von Ticagrelor und AR-C124910XX bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte war im Allgemeinen vergleichbar mit der Pharmakokinetik der ACS-Population. Basierend auf den Daten einer pharmakologischen Populationsanalyse aus der PEGASUS-Studie, betrug die mediane $C_{max}$ von Ticagrelor 391 ng/ml und die AUC 3801 ng*h/ml im *Steady state* unter Ticagrelor 60 mg. Unter Ticagrelor 90 mg betrug die $C_{max}$ 627 ng/ml und die AUC 6255 ng*h/ml im *Steady state*.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Ticagrelor wurde auf 36 % geschätzt. Die Nahrungsaufnahme einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer Zunahme der AUC von Ticagrelor um 21 % und zu einer Verringerung der $C_{max}$ des aktiven Metaboliten um 22 %, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die $C_{max}$ von Ticagrelor oder die AUC des aktiven Metaboliten. Es wird

angenommen, dass diese geringfügigen Veränderungen von minimaler klinischer Signifikanz sind. Daher kann Ticagrelor zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit angewendet werden. Sowohl Ticagrelor als auch der aktive Metabolit sind P-gp-Substrate.

Ticagrelor, das als zerstoßene und in Wasser gegebene Tabletten oral oder über eine transnasale Magensonde gegeben wird, hat für Ticagrelor und den aktiven Metaboliten eine mit den ganzen Tabletten vergleichbare Bioverfügbarkeit in Bezug auf die AUC und $C_{max}$. Die anfängliche Konzentration (0,5 und 1 Stunde nach der Einnahme) war bei den zerstoßenen und in Wasser gegebenen Tabletten höher verglichen mit den ganzen Tabletten, wobei das Konzentrationsprofil danach (2 bis 48 Stunden) im Allgemeinen identisch war.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Ticagrelor im *Steady state* beträgt 87,5 l. Ticagrelor und sein aktiver Metabolit werden beim Menschen in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (> 99,0 %).

Biotransformation
CYP3A4 ist das Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Ticagrelor und die Bildung des aktiven Metaboliten verantwortlich ist und ihre Wechselwirkungen mit anderen CYP3A-Substraten reichen von der Aktivierung bis zur Inhibierung.

Der Hauptmetabolit von Ticagrelor ist AR-C124910XX, der ebenfalls aktiv ist, was durch *in-vitro*-Bindung an den $P2Y_{12}$ ADP-Rezeptor nachgewiesen wurde. Die systemische Konzentration des aktiven Metaboliten beträgt ca. 30-40 % der für Ticagrelor erreichten.

Elimination
Der primäre Eliminationsweg von Ticagrelor ist die Ausscheidung über hepatische Metabolisierung. Wenn radiomarkiertes Ticagrelor angewendet wird, beträgt die mittlere Wiederfindungsrate ca. 84 % der Radioaktivität (57,8 % in den Fäzes, 26,5 % im Urin). Die Wiederfindungsrate von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten im Urin betrug jeweils weniger als 1 % der Dosis. Der primäre Ausscheidungsweg für den aktiven Metaboliten ist höchstwahrscheinlich die biliäre Sekretion. Die mittlere $t_{1/2}$ betrug ungefähr 7 Stunden für Ticagrelor und 8,5 Stunden für den aktiven Metaboliten.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei älteren ACS-Patienten (≥ 75 Jahre) im Vergleich mit jüngeren Patienten eine höhere Konzentration von Ticagrelor (ungefähr 25 % sowohl bei der $C_{max}$ als auch bei der AUC) und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).

*Kinder und Jugendliche*
Es liegen begrenzte Daten bei Kindern mit Sichelzellkrankheit vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

In der HESTIA-3-Studie erhielten Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 12 bis ≤ 24 kg, > 24 bis ≤ 48 kg und > 48 kg Ticagrelor als kindgerechte dispergierbare 15-mg-Tabletten in Dosen von 15, 30 bzw. 45 mg zweimal täglich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse reichte die mittlere AUC von 1095 ng*h/ml bis 1458 ng*h/ml und die mittlere $C_{max}$ von 143 ng/ml bis 206 ng/ml im *Steady state*.

*Geschlecht*
Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine höhere Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Die Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Konzentration von Ticagrelor ungefähr 20 % geringer und die Konzentration seines aktiven Metaboliten ungefähr 17 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium waren die AUC und $C_{max}$ von Ticagrelor 90 mg, an einem dialysefreien Tag verabreicht, im Vergleich um 38 % bzw. 51 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine ähnliche Erhöhung der Exposition wurde beobachtet, wenn Ticagrelor unmittelbar vor der Dialyse verabreicht wurde (49 % bzw. 61 %); dies zeigt, dass Ticagrelor nicht dialysierbar ist. Die Konzentration des aktiven Metaboliten stieg in geringerem Ausmaß (AUC 13-14 % und $C_{max}$ 17-36 %). Die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmung (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) durch Ticagrelor war unabhängig von der Dialyse bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium und ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Die $C_{max}$ und die AUC für Ticagrelor waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 12 % bzw. 23 % höher im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden, jedoch war der IPA-Effekt von Ticagrelor bei beiden Gruppen ähnlich. Bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht, und es liegen keine pharmakokinetischen Informationen zu Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion vor. Bei Patienten, bei denen Leberfunktionstests zu Studienbeginn eine mäßige bis schwerwiegende Erhöhung ergaben, waren die Plasmakonzentrationen von Ticagrelor im Durchschnitt ähnlich oder leicht erhöht im Vergleich zu den Patienten, deren Tests zu Studienbeginn keine Erhöhung aufwiesen. Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Ethnische Zugehörigkeit*
Patienten asiatischer Abstammung haben eine um 39 % höhere mittlere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu kaukasischen Patienten. Bei Patienten, die sich selbst als Schwarze bezeichneten, war die Bioverfügbarkeit von Ticagrelor im Vergleich zu kaukasischen Patienten um 18 % geringer. In klinischen Pharmakologiestudien war die Konzentration ($C_{max}$ und AUC) von Ticagrelor bei japanischen Probanden ungefähr 40 % höher (20 % nach Anpassung an das Körpergewicht) als bei Kaukasiern. Die Konzentration bei Patienten, die sich selbst als Hispano-Amerikaner oder Lateinamerikaner bezeichneten, war im Vergleich zu Kaukasiern ähnlich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Grundlage der konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach Einfach- und Mehrfachgabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten für Ticagrelor und seinen Hauptmetaboliten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Unter klinisch relevanter Konzentration wurden bei mehreren Tierspezies gastrointestinale Störungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei weiblichen Ratten zeigte hochdosiertes Ticagrelor eine erhöhte Inzidenz von Uterustumoren (Adenokarzinome) und eine erhöhte Inzidenz von Leberadenomen. Der Mechanismus für Uterustumoren ist wahrscheinlich ein hormonelles Ungleichgewicht, das bei Ratten zu Tumoren führen kann. Der Mechanismus für die hepatischen Adenome ist wahrscheinlich auf eine Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen, die Nagetier-spezifisch ist. Daher wird es als unwahrscheinlich erachtet, dass diese karzinogenen Befunde für Menschen relevant sind.

Bei Ratten wurden bei für die Mutter toxischen Dosen geringfügige Entwicklungsanomalien beobachtet (Sicherheitsabstand von 5,1). Bei Kaninchen wurde eine leichte Verzögerung der hepatischen Reife und der Skelettentwicklung bei Föten beobachtet, deren Muttertiere hohe Dosen erhalten hatten, ohne dass diese Dosen toxisch beim Muttertier waren (Sicherheitsabstand von 4,5).

Studien mit Ratten und Kaninchen haben Reproduktionstoxizität gezeigt, bei leicht reduzierter Zunahme des Körpergewichts der Mutter und reduzierter Lebensfähigkeit und verringertem Geburtsgewicht der Neugeborenen sowie verzögertem Wachstum. Ticagrelor führte bei weiblichen

Ratten zu Zyklusunregelmäßigkeiten (meistens verlängerte Zyklen), hatte aber keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten insgesamt. Mit radiomarkiertem Ticagrelor durchgeführte pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Muttersubstanz und ihre Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hyprolose (E463)

Filmüberzug
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E172)
Macrogol 400
Hypromellose (E464)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Blisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 10 Tabletten; Umkartons mit 60 Tabletten (6 Blisterpackungen) und 180 Tabletten (18 Blisterpackungen).
- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Kalenderblisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 14 Tabletten; Umkartons mit 14 Tabletten (1 Blisterpackung), 56 Tabletten (4 Blisterpackungen) und 168 Tabletten (12 Blisterpackungen).
- durchsichtige, perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC-PVDC/Al mit 10 Tabletten; Umkartons mit 100x1 Tabletten (10 Blisterpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Schweden

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/655/001-006

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Dezember 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Schmelztabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 90 mg Ticagrelor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

Runde, flache, weiße bis hellrosa Schmelztabletten, mit schrägen Kanten, mit der Prägung „90“ über „TI“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- akutem Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS) oder
- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Patienten, die Brilique einnehmen, sollten ebenfalls täglich eine niedrige ASS-Erhaltungsdosis von 75-150 mg einnehmen, sofern dies nicht ausdrücklich kontraindiziert ist.

*Akutes Koronarsyndrom*
Eine Therapie mit Brilique sollte mit einer einmaligen Initialdosis von 180 mg (zwei 90-mg-Tabletten) begonnen und dann mit 90 mg 2-mal täglich fortgesetzt werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Brilique 90 mg 2-mal täglich bei ACS-Patienten für die Dauer von 12 Monaten aufrechtzuerhalten, sofern nicht ein Abbruch der Therapie klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit ACS, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterzogen haben und ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, kann ein Absetzen von ASS nach 3 Monaten in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sollte Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung über 9 Monate fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Myokardinfarkt in der Vorgeschichte*
Brilique 60 mg 2-mal täglich ist die empfohlene Dosierung, wenn eine Anschlussbehandlung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegendem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1) erforderlich ist. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses kann die Therapie ohne Unterbrechung als Anschlussbehandlung nach der einjährigen Anfangstherapie mit Brilique 90 mg oder anderen Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann auch bis zu 2 Jahre nach dem MI oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorherigen Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor initiiert werden. Zur

Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Wenn eine Umstellung erforderlich ist, sollte die erste Brilique-Dosis 24 Stunden nach der letzten Dosis des anderen thrombozytenhemmenden Arzneimittels gegeben werden.

*Ausgelassene Dosis*
Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Ein Patient, der eine Dosis Brilique versäumt hat, sollte nur eine Tablette (die nächste Dosis) zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

*Besondere Patientengruppen*
*Ältere Patienten*
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Über Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Informationen vor. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, Ticagrelor sollte jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt keine relevante Anwendung von Ticagrelor bei Kindern mit Sichelzellkrankheit (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Brilique kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.
Die Schmelztabletten können als Alternative zu Brilique 90 mg Filmtabletten bei Patienten angewendet werden, die Schwierigkeiten beim Schlucken der ganzen Tabletten haben, oder bei Patienten, für die Schmelztabletten besser geeignet sind. Die Tablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie sich schnell im Speichel auflöst. Sie kann dann mit oder ohne Wasser hinuntergeschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tablette kann auch in Wasser aufgelöst über eine transnasale Magensonde (CH8 oder größer) gegeben werden. Es ist wichtig, die transnasale Magensonde nach der Gabe der Mischung mit Wasser durchzuspülen. Eine 60-mg-Schmelztablette steht nicht zur Verfügung.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8).
- Aktive pathologische Blutung.
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).
- Gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir), da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko
Bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist, muss der Nutzen von Ticagrelor im Hinblick auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse gegenüber den Risiken abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Sofern klinisch indiziert, sollte Ticagrelor bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit Blutungsneigung (z. B. aufgrund eines kürzlich zurückliegenden Traumas, einer kürzlich durchgeführten Operation, Blutgerinnungsstörungen, einer aktiven oder vor Kurzem aufgetretenen gastrointestinalen Blutung) oder mit erhöhtem Traumarisiko. Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver pathologischer Blutung, bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Ticagrelor gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), orale Antikoagulanzien und/oder Fibrinolytika).

In zwei randomisierten kontrollierten Studien (TICO und TWILIGHT) bei Patienten mit ACS, die sich einem PCI-Eingriff mit einem Wirkstoff-freisetzenden Stent unterzogen hatten, konnte gezeigt werden, dass das Absetzen von ASS nach 3 Monaten dualer Thrombozytenaggregationshemmung (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) mit Ticagrelor und ASS und die Fortsetzung der Behandlung mit Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung (*single antiplatelet therapy*, SAPT) für 9 bzw. 12 Monate das Blutungsrisiko verringert, ohne dass ein Anstieg des Risikos schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*, MACE) im Vergleich zu einer fortgesetzten DAPT beobachtet wurde. Die Entscheidung, ASS nach 3 Monaten abzusetzen und Ticagrelor als einfache Thrombozytenaggregationshemmung für 9 Monate bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko fortzusetzen, sollte auf einer klinischen Beurteilung unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos gegenüber dem Risiko thrombotischer Ereignisse basieren (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytentransfusionen konnten bei gesunden Probanden den thrombozytenfunktionshemmenden Effekt von Ticagrelor nicht aufheben und es ist unwahrscheinlich, dass diese von klinischem Nutzen bei Patienten mit Blutungen sind. Da die Blutungszeit durch die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Desmopressin nicht reduziert wurde, ist es unwahrscheinlich, dass klinische Blutungsereignisse mit Desmopressin wirksam behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Eine antifibrinolytische Therapie (Aminocapronsäure oder Tranexamsäure) und/oder die Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa können die Hämostase erhöhen. Die Anwendung von Ticagrelor kann wiederaufgenommen werden, wenn die Ursache der Blutung festgestellt und unter Kontrolle gebracht wurde.

Operation
Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Arzt oder Zahnarzt vor jeder geplanten Operation und bevor ein neues Arzneimittel eingenommen wird, über die Einnahme von Ticagrelor zu informieren.

Bei PLATO-Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen haben, zeigten sich unter Ticagrelor mehr Blutungen als unter Clopidogrel, wenn die Behandlung innerhalb 1 Tages vor der Operation abgesetzt wurde. Die Anzahl schwerer Blutungen war jedoch ähnlich im Vergleich mit Clopidogrel bei Beendigung der Therapie 2 oder mehr Tage vor der Operation (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und kein thrombozytenfunktionshemmender Effekt erwünscht ist, sollte Ticagrelor 5 Tage vor der Operation abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall
ACS-Patienten mit einem vorangegangenen ischämischen Schlaganfall können bis zu 12 Monate lang mit Ticagrelor behandelt werden (PLATO-Studie).

In PEGASUS waren Patienten mit MI in der Vorgeschichte mit vorangegangenem ischämischem Schlaganfall nicht eingeschlossen. Aufgrund fehlender Daten wird daher bei diesen Patienten eine Behandlung über ein Jahr hinaus nicht empfohlen.

Eingeschränke Leberfunktion
Die Anwendung von Ticagrelor ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die Erfahrungen mit Ticagrelor bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt, deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit einem Risiko für bradykarde Ereignisse
Die Überwachung mittels Holter-EKG hat während der Behandlung mit Ticagrelor, verglichen mit Clopidogrel, eine erhöhte Häufigkeit von meist asymptomatischen ventrikulären Pausen gezeigt. Patienten mit einem erhöhten Risiko für bradykarde Ereignisse (z. B. Patienten ohne Herzschrittmacher, die Sinusknotensyndrom, AV-Block II. oder III. Grades oder bradykardiebedingte Synkopen aufweisen) wurden von den Hauptstudien ausgeschlossen, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ticagrelor bewertet wurden. Daher sollte Ticagrelor aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zusätzlich sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen. Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Holter-Substudie im Rahmen von PLATO hatten unter Ticagrelor mehr Patienten während der akuten Phase ihres ACS ventrikuläre Pausen ≥ 3 Sekunden als unter Clopidogrel. Der durch das Holter-EKG ermittelte Anstieg von ventrikulären Pausen unter Ticagrelor war bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz *(chronic heart failure,* CHF) während der akuten Phase des Koronarsyndroms höher als in der Gesamtpopulation der Studie. Nach einem Monat Behandlung mit Ticagrelor zeigte sich kein Unterschied mehr zur Gesamtpopulation oder im Vergleich zu Clopidogrel. Bei dieser Patientenpopulation waren mit diesem Ungleichgewicht (einschließlich Synkope oder Implantation eines Herzschrittmachers) keine nachteiligen klinischen Folgen verbunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bradyarrhythmische Ereignisse und AV-Blöcke sind nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), vor allem bei Patienten mit ACS, bei denen eine kardiale Ischämie und begleitende Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken oder die kardiale Erregungsleitung beeinflussen, potenzielle Störfaktoren darstellen. Der klinische Zustand des Patienten und die Begleitmedikation sollten vor einer Anpassung der Behandlung als mögliche Ursachen bewertet werden.

Dyspnoe
Dyspnoe wurde bei Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, berichtet. Die Dyspnoe ist üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität und geht oft zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich ist. Patienten mit Asthma/chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung *(chronic obstructive pulmonary disease,* COPD) haben unter Ticagrelor möglicherweise ein erhöhtes absolutes Risiko, eine Dyspnoe zu erleiden. Ticagrelor sollte bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde noch nicht geklärt. Sollte ein Patient über eine neu aufgetretene Dyspnoe oder eine Verlängerung bzw. Verschlechterung einer bestehenden Dyspnoe berichten, so sollte dies vollständig abgeklärt werden. Wenn die Behandlung mit Ticagrelor nicht toleriert wird, sollte sie beendet werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.8.

Zentrale Schlafapnoe
Zentrale Schlafapnoe einschließlich Cheyne-Stokes-Atmung ist nach Markteinführung bei Patienten unter der Einnahme von Ticagrelor berichtet worden. Bei Verdacht auf eine zentrale Schlafapnoe sollte eine weitere klinische Bewertung erwogen werden.

Kreatinin-Erhöhungen
Die Kreatinin-Werte können während der Behandlung mit Ticagrelor ansteigen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Die Nierenfunktion sollte gemäß der medizinischen Routine überprüft werden. Bei ACS-Patienten wird einen Monat nach Beginn der Ticagrelor-Behandlung außerdem eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, mit besonderer Aufmerksamkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit mäßigen/schweren Nierenfunktionsstörungen und denjenigen, die gleichzeitig mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden.

Harnsäure-Erhöhungen
Hyperurikämie kann während der Behandlung mit Ticagrelor auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Hyperurikämie oder arthritischer Gicht in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Als Vorsichtsmaßnahme wird von der Anwendung von Ticagrelor bei Patienten mit Harnsäure-Nephropathie abgeraten.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) wurde sehr selten unter Anwendung von Ticagrelor berichtet. Anzeichen hierfür sind Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie, die entweder mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber einhergehen. Eine TTP kann potenziell letal verlaufen und erfordert daher eine sofortige Behandlung einschließlich Plasmapherese.

Beeinflussung von Plättchen-Funktionstests zur Diagnose Heparin-induzierter Thrombozytopenien (HIT)
Beim Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungstest (HIPA), der zur Diagnose von HIT verwendet wird, aktivieren Anti-Plättchenfaktor 4/Heparin-Antikörper im Patientenserum Thrombozyten von gesunden Spendern in Gegenwart von Heparin.
Bei Patienten, die Ticagrelor eingenommen hatten, wurden falsch negative Ergebnisse für HIT mittels eines Plättchen-Funktionstests (einschließlich, aber möglicherweise nicht beschränkt auf den HIPA-Test) berichtet. Dies hängt mit der Hemmung des $P2Y_{12}$-Rezeptors auf den gesunden Spenderplättchen im Test durch Ticagrelor im Serum/Plasma des Patienten zusammen. Für die Interpretation der HIT-Plättchen-Funktionstests sind Informationen über die gleichzeitige Behandlung mit Ticagrelor erforderlich.

Bei Patienten, die eine HIT entwickelt haben, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Weiterbehandlung mit Ticagrelor abgewogen werden, wobei sowohl der prothrombotische Zustand von HIT als auch das erhöhte Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Antikoagulanz- und Ticagrelor-Behandlung berücksichtigt werden sollte.

Andere
Basierend auf der in PLATO beobachteten Beziehung zwischen der ASS-Erhaltungsdosis und der relativen Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel, wird eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und hohen ASS-Erhaltungsdosen (> 300 mg) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Vorzeitiger Abbruch
Der vorzeitige Abbruch einer thrombozytenhemmenden Therapie, einschließlich Brilique, könnte zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären (CV) Tod, MI oder Schlaganfall aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten führen. Daher sollte eine vorzeitige Beendigung der Therapie vermieden werden.

Natrium
Brilique enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ticagrelor ist vor allem ein CYP3A4-Substrat und ein leichter Inhibitor von CYP3A4. Ticagrelor ist ebenfalls ein P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor. Es erhöht möglicherweise die Konzentration von P-gp-Substraten. Ticagrelor ist ein *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP)-Inhibitor.

Wirkungen von Arzneimitteln und anderen Produkten auf Ticagrelor

*CYP3A4-Inhibitoren*

- Starke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,4- bzw. 7,3-Fache. Die $C_{max}$ und die AUC des aktiven Metaboliten wurden um 89 % bzw. 56 % reduziert. Es ist davon auszugehen, dass andere starke CYP3A4-Inhibitoren (Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ähnliche Wirkungen haben. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Ticagrelor kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ von Ticagrelor um 69 % und die AUC um das 2,7-Fache und verringerte die $C_{max}$ des aktiven Metaboliten um 38 % und die AUC war unverändert. Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Diltiazem. Da davon auszugehen ist, dass andere mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin und Fluconazol) ähnliche Wirkungen haben, können diese ebenfalls zusammen mit Ticagrelor angewendet werden.
- Eine 2-fache Erhöhung der Ticagrelor-Konzentration wurde nach täglichem Verzehr großer Mengen Grapefruitsaft (3 x 200 ml) beobachtet. Bei einer in diesem Ausmaß erhöhten Konzentration ist bei den meisten Patienten keine klinische Relevanz zu erwarten.

*CYP3A-Induktoren*
Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Ticagrelor verringerte die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor um 73 % bzw. 86 %. Die $C_{max}$ des aktiven Metaboliten war unverändert und die AUC war jeweils um 46 % verringert. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und potenten CYP3A-Induktoren führt möglicherweise zur Abnahme der Konzentration und Wirksamkeit von Ticagrelor. Daher wird von ihrer gleichzeitigen Anwendung mit Ticagrelor abgeraten.

*Ciclosporin (P-gp- und CYP3A4-Inhibitor)*
Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (600 mg) und Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ und AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,3- bzw. 2,8-Fache. Die AUC des aktiven Metaboliten wurde in Gegenwart von Ciclosporin um 32 % erhöht und die $C_{max}$ um 15 % verringert.

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und anderen Wirkstoffen vor, die ebenfalls potente P-gp-Inhibitoren und mäßige CYP3A4-Inhibitoren sind (z. B. Verapamil, Chinidin), die möglicherweise die Konzentration von Ticagrelor ebenfalls erhöhen. Wenn diese Kombination nicht vermieden werden kann, sollte deren gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

*Andere*
Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Heparin, Enoxaparin und ASS oder Desmopressin im Vergleich zu Ticagrelor allein keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ticagrelor, den aktiven Metaboliten oder auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation hatte. Sofern klinisch indiziert, sollten Arzneimittel, die die Hämostase verändern, in Kombination mit Ticagrelor mit Vorsicht angewendet werden.

Eine verzögerte und verringerte Konzentration oraler $P2Y_{12}$-Inhibitoren, einschließlich Ticagrelor und seinem aktiven Metabolit, wurde bei ACS-Patienten, die mit Morphin behandelt wurden, beobachtet (35 % Reduktion der Ticagrelor-Konzentration). Diese Wechselwirkung steht möglicherweise im Zusammenhang mit einer verminderten Magen-Darm-Motilität und betrifft auch andere Opioide. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, jedoch deuten Daten auf eine möglicherweise reduzierte Wirksamkeit von Ticagrelor bei Patienten hin, die gleichzeitig Ticagrelor und Morphin erhalten. Bei ACS-Patienten, bei denen Morphin nicht abgesetzt werden kann und eine schnelle $P2Y_{12}$-Inhibition als wichtig erachtet wird, sollte die Anwendung parenteraler $P2Y_{12}$-Inhibitoren in Betracht gezogen werden.

Wirkungen von Ticagrelor auf andere Arzneimittel

*Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden*

- *Simvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der $C_{max}$ von Simvastatin um 81 % und der AUC um 56 %. Die $C_{max}$ der Simvastatinsäure wurde um 64 % erhöht und die AUC um 52 %, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-Fache kam. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Ticagrelor hat möglicherweise ähnliche Wirkungen auf Lovastatin. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Dosen von Simvastatin oder Lovastatin, die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen.
- *Atorvastatin* – Bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Ticagrelor kam es zu einer Erhöhung der $C_{max}$ von Atorvastatinsäure um 23 % und der AUC um 36 %. Eine vergleichbare Erhöhung der AUC und der $C_{max}$ wurde für alle Metaboliten der Atorvastatinsäure beobachtet. Diese Erhöhungen werden als nicht klinisch relevant angesehen.
- Ein ähnlicher Effekt auf andere Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. 93 % der Patienten der PLATO-Studie, die Ticagrelor erhielten, nahmen verschiedene Statine ein. Es kamen in dieser Kohorte keine Bedenken über die Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme mit Statinen auf.

Ticagrelor ist ein leichter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid oder Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen, da Ticagrelor die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann.

*P-gp-Substrate (einschließlich Digoxin, Ciclosporin)*
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor erhöhte die $C_{max}$ von Digoxin um 75 % und die AUC um 28 %. Der mittlere Talspiegel von Digoxin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor um 30 % erhöht, wobei es in Einzelfällen zu einer maximalen Erhöhung auf das 2-Fache kam. In Gegenwart von Digoxin wurden die $C_{max}$ und die AUC von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten nicht beeinflusst. Daher wird eine angemessene klinische und/oder laborchemische Überwachung empfohlen, wenn P-gp-abhängige Arzneimittel mit geringem therapeutischem Index, wie Digoxin, gleichzeitig mit Ticagrelor angewendet werden.

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Blutspiegel von Ciclosporin. Der Effekt von Ticagrelor auf andere P-gp-Substrate wurde nicht untersucht.

*Arzneimittel, die über CYP2C9 metabolisiert werden*
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Tolbutamid führte bei keinem der Arzneimittel zu einer Veränderung der Plasmaspiegel, was darauf hindeutet, dass Ticagrelor kein CYP2C9-Inhibitor

ist. Somit ist eine Veränderung des CYP2C9 vermittelten Metabolismus von Arzneimitteln wie Warfarin und Tolbutamid unwahrscheinlich.

*Rosuvastatin (BCRP-Substrat)*
Es wurde gezeigt, dass Ticagrelor die Konzentration von Rosuvastatin erhöht, was zu einem erhöhten Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen kann. Der Nutzen der Prävention schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse durch die Anwendung von Rosuvastatin muss gegenüber den Risiken erhöhter Rosuvastatin-Plasmakonzentrationen abgewogen werden.

*Orale Kontrazeptiva*
Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol erhöhte die Konzentration von Ethinylestradiol um ungefähr 20 %, veränderte jedoch nicht die Pharmakokinetik von Levonorgestrel. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol mit Ticagrelor einen klinisch relevanten Effekt auf die Wirksamkeit dieser oralen Kontrazeptiva hat.

*Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen*
Aufgrund der Beobachtung meist asymptomatischer ventrikulärer Pausen und Bradykardie sollte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante Nebenwirkungen beobachtet.

*Andere Begleittherapien*
In klinischen Studien wurde Ticagrelor je nach Bedarf aufgrund von Begleiterkrankungen häufig langfristig zusammen mit ASS, Protonenpumpenhemmern, Statinen, Betablockern, Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern und kurzfristig auch mit Heparin, niedermolekularem Heparin und intravenösen GP-IIb/IIIa-Inhibitoren angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden keine Anzeichen für klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Heparin, Enoxaparin oder Desmopressin hatte keine Auswirkung auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit *(Activated Coagulation Time,* ACT) oder auf die Bestimmung des Faktors Xa. Wegen potenzieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte eine gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Hämostase verändern, jedoch mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund von Berichten über abnormale kutane Blutungen mit SSRI (z. B. Paroxetin, Sertralin und Citalopram) wird bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI mit Ticagrelor zur Vorsicht geraten, da dies das Blutungsrisiko erhöhen kann.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ticagrelor zu verhindern.

Schwangerschaft
Es gibt keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ticagrelor bei Schwangeren.
In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ticagrelor wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit
Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Ticagrelor und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für

Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Ticagrelor abgesetzt/nicht durchgeführt werden soll. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität
Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ticagrelor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Ticagrelor wurde über Schwindel und Verwirrtheit berichtet. Daher sollten Patienten, die diese Symptome bemerken, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Ticagrelor wurde in zwei großen Phase-3-Outcome-Studien (PLATO und PEGASUS) mit mehr als 39 000 Patienten evaluiert (siehe Abschnitt 5.1).

In PLATO kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Clopidogrel-Patienten (7,4 % *versus* 5,4 %). In PEGASUS kam es bei den Ticagrelor-Patienten zu einer höheren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen als bei den Patienten, die die ASS-Monotherapie erhielten (16,1 % unter Ticagrelor 60 mg mit ASS *versus* 8,5 % unter ASS-Monotherapie). Die von den mit Ticagrelor behandelten Patienten am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Blutungen und Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von Studien mit Ticagrelor festgestellt worden oder wurden aufgrund von Erfahrungen nach Markteinführung gemeldet (Tabelle 1).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen *(System Organ Class,* SOC) aufgeführt. Für jede SOC werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den folgenden Kategorien definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, <1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1 – Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC)**

| SOC | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|---|
| *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)* | | | Tumorblutungen[a] | |
| *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | Blutungs-störungen, Blutungen[b] | | | Thrombotisch-thrombozyto-penische Purpura[c] |
| *Erkrankungen des Immunsystems* | | | Überempfindlich-keit, einschließlich Angioödem[c] | |

| SOC | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|---|
| *Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen* | Hyperurikämie[d] | Gicht/ Gichtarthritis | | |
| *Psychiatrische Erkrankungen* | | | Verwirrtheit | |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | | Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen | Intrakranielle Blutungen[m] | |
| *Augenerkrankungen* | | | Blutungen im Auge[e] | |
| *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* | | Vertigo | Blutungen im Ohr | |
| *Herzerkrankungen* | | | | Brady-arrhythmie, AV-Block[c] |
| *Gefäßerkrankungen* | | Hypotonie | | |
| *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* | Dyspnoe | Blutungen im respiratorischen System[f] | | |
| *Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes* | | Gastrointestinale Blutungen[g], Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Verstopfung | Retroperitoneale Blutungen | |
| *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes* | | Subkutane oder dermale Blutungen[h], Hautausschlag, Juckreiz | | |
| *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen* | | | Muskelblutungen[i] | |
| *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* | | Harnwegs-blutungen[j] | | |
| *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* | | | Blutungen im Bereich der Geschlechts-organe[k] | |
| *Untersuchungen* | | Erhöhte Serumkreatinin-Werte[d] | | |
| *Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* | | Blutungen nach Eingriffen, traumatische Blutungen[l] | | |

[a] z. B. Blutungen aufgrund von Blasenkrebs, Magenkrebs, Darmkrebs
[b] z. B. erhöhte Neigung zu Blutergüssen, spontane Hämatome, hämorrhagische Diathese
[c] Nach Markteinführung identifiziert

[d] Häufigkeiten abgeleitet aus Laborbeobachtungen (Harnsäureanstiege >Obergrenze des Normwertes gegenüber einem Ausgangswert unterhalb oder innerhalb des Referenzbereiches. Kreatinin-Anstieg von >50 % gegenüber dem Ausgangswert.) und nicht Häufigkeit aus gemeldeten Nebenwirkungen anhand von Rohdaten.
[e] z. B. konjunktivale, renitale, intraokulare Blutungen
[f] z. B. Epistaxis, Hämoptysis
[g] z. B. Blutungen des Zahnfleisches, rektale Blutung, Blutung eines Magengeschwürs
[h] z. B. Ekchymose, Hautblutung, Petechien
[i] z. B. Hämarthrose, Muskelblutungen
[j] z. B. Hämaturie, hämorrhagische Zystitis
[k] z. B. vaginale Blutung, Hämatospermie, postmenopausale Blutungen
[l] z. B. Kontusion, traumatisches Hämatom, traumatische Blutungen
[m] d. h. spontane, interventionsbezogene oder traumatische intrakranielle Blutungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Blutungen*
*Ergebnisse zu Blutungen aus PLATO*
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PLATO-Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 12 (PLATO)**

| | **Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich N=9235** | **Clopidogrel 75 mg N=9186** | ***p*-Wert*** |
|---|---|---|---|
| PLATO gesamt schwerwiegend | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Nicht-CABG-bedingt PLATO schwerwiegend | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| PLATO gesamt schwerwiegend + leicht | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend + leicht | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| TIMI-definiert schwerwiegend | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| TIMI-definiert schwerwiegend + leicht | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

**Definition der Blutungskategorien:**
**Schwerwiegende tödliche/lebensbedrohliche Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder bei ≥ 4 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder tödlich; oder intrakraniell; oder intraperikardial mit kardialer Tamponade; oder mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten.
**Schwerwiegende andere:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l oder 2-3 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder erheblicher Behinderung.
**Leichte Blutung:** Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.
**TIMI schwerwiegende Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder intrakranieller Blutung.
**TIMI leichte Blutung:** Klinisch erkennbar an einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l.
**p*-Wert ermittelt anhand des Cox-Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe als einziger erklärender Variablen.

Es bestanden keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich des Anteils an PLATO schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen, PLATO gesamt schwerwiegenden Blutungen, TIMI schwerwiegenden Blutungen bzw. TIMI leichten Blutungen (Tabelle 2). Es traten jedoch unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel mehr kombinierte PLATO schwerwiegende + leichte Blutungen auf. Wenige Patienten in PLATO erlitten tödliche Blutungen: 20 (0,2 %) unter Ticagrelor und 23 (0,3 %) unter Clopidogrel (siehe Abschnitt 4.4).

Weder Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie noch Krankheitsgeschichte, einschließlich Schlaganfall in der Vorgeschichte oder transitorische ischämische Attacke, ließen auf eine allgemeine oder

nicht-eingriffsbedingte PLATO schwerwiegende Blutung schließen. Deshalb wurde keine bestimmte Gruppe identifiziert, bei der ein Risiko für eine der Blutungskategorien bestand.

CABG-bedingte Blutungen:
In PLATO hatten 42 % der 1584 Patienten (12 % der Kohorte), die sich einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) unterzogen, eine PLATO schwerwiegend tödliche/lebensbedrohliche Blutung, wobei es keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen gab. Tödliche CABG-bedingte Blutungen traten in jeder der Therapiegruppen bei je 6 Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-CABG-bedingte und nicht-eingriffsbedingte Blutungen:
Es gab keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel hinsichtlich der Nicht-CABG-bedingten PLATO-definierten schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen. Allerdings traten PLATO-definierte gesamt schwerwiegende, TIMI schwerwiegende und TIMI schwerwiegend + leichte Blutungen häufiger unter Ticagrelor auf. Gleichermaßen traten, wenn alle eingriffsbedingten Blutungen herausgerechnet wurden, unter Ticagrelor mehr Blutungen auf als unter Clopidogrel (Tabelle 2). Ein Absetzen der Therapie aufgrund von nicht durch einen Eingriff bedingten Blutungen war unter Ticagrelor häufiger (2,9 %) als unter Clopidogrel (1,2 %; p < 0,001).

Intrakranielle Blutungen:
Es traten unter Ticagrelor mehr intrakranielle, nicht durch einen Eingriff bedingte Blutungen (N=27 Blutungen bei 26 Patienten, 0,3 %) als unter Clopidogrel (N=14 Blutungen, 0,2 %) auf, wobei 11 Blutungen unter Ticagrelor und 1 unter Clopidogrel tödlich waren. Es gab keinen Unterschied bei den tödlichen Blutungen insgesamt.

*Ergebnisse zu Blutungen aus PEGASUS*
Gesamtergebnisse zu Blutungshäufigkeiten in der PEGASUS-Studie sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3 – Analyse der gesamten Blutungsereignisse, Kaplan-Meier-Schätzungen in Monat 36 (PEGASUS)**

| | **Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N=6958** | | **ASS-Monotherapie N=6996** | |
|---|---|---|---|---|
| **Sicherheitsendpunkte** | **KM %** | **Hazard-Ratio (95%-KI)** | **KM %** | ***p*-Wert** |
| **TIMI-definierte Blutungskategorien** | | | | |
| TIMI schwerwiegend | 2,3 | 2,32 (1,68; 3,21) | 1,1 | <0,0001 |
| tödlich | 0,3 | 1,00 (0,44; 2,27) | 0,3 | 1,0000 |
| ICH | 0,6 | 1,33 (0,77; 2,31) | 0,5 | 0,3130 |
| Andere TIMI schwerwiegend | 1,6 | 3,61 (2,31; 5,65) | 0,5 | <0,0001 |
| TIMI schwerwiegend oder leicht | 3,4 | 2,54 (1,93; 3,35) | 1,4 | <0,0001 |
| TIMI schwerwiegend oder leicht oder medizinischer Handlungsbedarf | 16,6 | 2,64 (2,35; 2,97) | 7,0 | <0,0001 |
| **PLATO-definierte Blutungskategorien** | | | | |
| PLATO schwerwiegend | 3,5 | 2,57 (1,95; 3,37) | 1,4 | <0,0001 |
| tödlich/lebensbedrohlich | 2,4 | 2,38 (1,73; 3,26) | 1,1 | <0,0001 |
| Andere PLATO schwerwiegend | 1,1 | 3,37 (1,95; 5,83) | 0,3 | <0,0001 |
| PLATO schwerwiegend oder leicht | 15,2 | 2,71 (2,40; 3,08) | 6,2 | <0,0001 |

**Definition der Blutungskategorien:**
**TIMI schwerwiegende Blutung:** Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER klinisch offensichtliche Anzeichen einer Blutung in Verbindung mit einer Verringerung des Hämoglobins (Hb) um ≥ 50 g/l oder, wenn Hb nicht feststeht, ein Abfall des Hämatokrit (Hct) um 15 %.
**Tödlich:** Blutungsereignis, das innerhalb von 7 Tagen direkt zum Tod führte.
**ICH:** Intrakranielle Blutung.
**Andere TIMI schwerwiegend:** Nicht tödliche, nicht-ICH TIMI schwerwiegende Blutung
**TIMI leichte Blutung:** Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l.
**TIMI medizinischer Handlungsbedarf:** Notwendigkeit der Intervention ODER Hospitalisierung ODER Evaluationsbedarf.
**PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich:** Tödliche Blutung ODER jegliche intrakranielle Blutung ODER intraperikardial mit kardialer Tamponade ODER mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten, ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um > 50 g/l oder ≥ 4 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
**Andere PLATO schwerwiegend:** Erhebliche Behinderung ODER klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30-50 g/l ODER 2-3 transfundierte Erythrozytenkonzentrate.
**PLATO leicht:** Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.

In PEGASUS waren TIMI schwerwiegende Blutungen unter Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich höher als unter ASS allein. Es wurde kein erhöhtes Blutungsrisiko für tödliche Blutungen und nur eine leichte Erhöhung für intrakranielle Blutungen im Vergleich zur ASS-Monotherapie beobachtet. In der Studie traten wenige Fälle von tödlicher Blutung auf, 11 (0,3 %) unter Ticagrelor 60 mg und 12 (0,3 %) unter ASS-Monotherapie. Das beobachtete erhöhte Risiko für TIMI schwerwiegende Blutung unter Ticagrelor 60 mg war in erster Linie auf eine erhöhte Häufigkeit von anderen TIMI schwerwiegenden Blutungen durch Ereignisse im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen.

Erhöhte Blutungsmuster, die TIMI schwerwiegend glichen, wurden in den Blutungskategorien TIMI schwerwiegend oder leicht und PLATO schwerwiegend und PLATO schwerwiegend oder leicht beobachtet (siehe Tabelle 3). Unter Ticagrelor 60 mg wurde die Behandlung aufgrund von Blutungen häufiger abgesetzt als unter ASS-Monotherapie (6,2 % bzw. 1,5 %). Die Mehrzahl dieser Blutungen waren von geringerem Schweregrad (klassifiziert als TIMI medizinischer Handlungsbedarf), z. B. Nasenbluten, Blutergüsse und Hämatome.

Das Blutungsprofil von Ticagrelor 60 mg war über eine Vielzahl von vordefinierten Subgruppen konsistent (z. B. über Alter, Geschlecht, Gewicht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie und Krankengeschichte) in Bezug auf TIMI schwerwiegende Blutung, TIMI schwerwiegende oder leichte Blutung und PLATO schwerwiegende Blutungsereignisse.

Intrakranielle Blutung:
Spontane ICH wurden in ähnlicher Häufigkeit für Ticagrelor 60 mg und ASS-Monotherapie (n=13, 0,2 % in beiden Behandlungsgruppen) gemeldet. Traumatische und eingriffsbedingte ICH zeigten sich mit einer geringfügigen Erhöhung unter der Behandlung mit Ticagrelor 60 mg (n=15; 0,2 %) im Vergleich zur ASS-Monotherapie (n=10; 0,1 %). Es traten 6 tödliche ICH unter Ticagrelor 60 mg und 5 tödliche ICH unter ASS-Monotherapie auf. Bei Betrachtung der gegebenen signifikanten Komorbidität und den CV-Risikofaktoren der Studienpopulation war die Häufigkeit intrakranieller Blutung in beiden Behandlungsgruppen gering.

*Dyspnoe*
Dyspnoe, ein Gefühl von Atemnot, wird von mit Ticagrelor behandelten Patienten berichtet. In PLATO wurden Dyspnoen als unerwünschte Ereignisse (UAWs) zusammengefasst (Dyspnoe, Dyspnoe im Ruhezustand, Dyspnoe bei Belastung, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und nächtliche Dyspnoe) und von 13,8 % der Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden, und von 7,8 % der Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, berichtet. Bei 2,2 % der Patienten, die Ticagrelor einnahmen, und bei 0,6 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen, wurde Dyspnoe von den Prüfärzten in einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung in der PLATO-Studie gebracht, wobei wenige schwerwiegend waren (0,14 % Ticagrelor; 0,02 % Clopidogrel) (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten der berichteten Dyspnoe-Symptome waren von leichter bis mittelschwerer Intensität und wurden meistens als Einzelepisode kurz nach Beginn der Therapie beobachtet.

Im Vergleich zu Clopidogrel können Patienten, die an Asthma/COPD leiden und mit Ticagrelor behandelt werden, ein erhöhtes Risiko haben, eine nicht schwerwiegende Dyspnoe (3,29 % Ticagrelor *versus* 0,53 % Clopidogrel) und eine schwerwiegende Dyspnoe (0,38 % Ticagrelor *versus* 0,00 % Clopidogrel) zu erleiden. Absolut gesehen, war dieses Risiko höher als in der gesamten PLATO-Population. Ticagrelor sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ungefähr 30 % der Episoden gingen innerhalb von 7 Tagen zurück. In PLATO wurden Patienten aufgenommen, die bereits zu Studienbeginn an kongestiver Herzinsuffizienz, COPD oder Asthma litten; diese und ältere Patienten berichteten mit größerer Wahrscheinlichkeit über Dyspnoe. Bei der Behandlung mit Ticagrelor setzten 0,9 % der Patienten die Studienmedikation aufgrund von Dyspnoe ab, im Vergleich zu 0,1 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen. Die höhere Inzidenz von Dyspnoe unter Ticagrelor ist nicht mit einem neuen Auftreten oder der Verschlechterung einer bestehenden Herz- oder Lungenerkrankung verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Ticagrelor hat keinen Einfluss auf Lungenfunktionstests.

In PEGASUS wurde Dyspnoe bei 14,2 % der Patienten gemeldet, die Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich einnahmen, und bei 5,5 % der Patienten, die ASS allein einnahmen. Wie in der PLATO-Studie waren die meisten der gemeldeten Fälle von Dyspnoe von leichter bis mittelschwerer Intensität (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten, die Dyspnoe meldeten, waren in der Regel älter und hatten häufiger bereits Dyspnoe, COPD oder Asthma zu Studienbeginn.

*Untersuchungen*
Harnsäure-Erhöhungen: In PLATO erhöhte sich die Harnsäure im Serum über den oberen Normwert bei 22 % der Patienten, die Ticagrelor erhielten, im Vergleich zu 13 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten. Die Häufigkeit in PEGASUS betrug entsprechend 9,1 %, 8,8 % und 5,5 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo. Die mittlere Harnsäure im Serum erhöhte sich um ca. 15 % unter Ticagrelor im Vergleich zu ca. 7,5 % unter Clopidogrel und sank unter Ticagrelor nach Absetzen der Therapie auf ca. 7 %, wobei unter Clopidogrel kein Absinken beobachtet wurde. In PEGASUS wurde eine reversible Erhöhung in Bezug auf den mittleren Harnsäurespiegel im Serum von 6,3 % und 5,6 % unter Ticagrelor 90 mg bzw. 60 mg beobachtet, im Vergleich zu einer 1,5%igen Reduktion in der Placebo-Gruppe. In PLATO betrug die Häufigkeit von arthritischer Gicht 0,2 % unter Ticagrelor *versus* 0,1 % unter Clopidogrel. Die Häufigkeit in Bezug auf arthritische Gicht in PEGASUS betrug entsprechend 1,6 %, 1,5 % und 1,1 % unter Ticagrelor 90 mg, 60 mg bzw. Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Ticagrelor wird in Einzeldosen bis zu 900 mg gut vertragen. In einer Studie mit ansteigenden Einzeldosen erwies sich eine gastrointestinale Toxizität als dosislimitierend. Andere klinisch bedeutsame Nebenwirkungen, die bei einer Überdosierung auftreten können, sind Dyspnoe und ventrikuläre Pausen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung können die oben genannten potenziellen Nebenwirkungen auftreten und eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt derzeit kein bekanntes Antidot, mit dem die Wirkungen von Ticagrelor aufgehoben werden könnten und Ticagrelor ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2). Die Behandlung einer Überdosierung sollte entsprechend der ortsüblichen medizinischen Praxis erfolgen. Die erwartete Wirkung einer übermäßigen Dosierung von Ticagrelor ist die mit der Thrombozytenaggregationshemmung verbundene verlängerte Dauer des Blutungsrisikos. Es ist unwahrscheinlich, dass Thrombozytentransfusionen bei Patienten mit Blutungen von klinischem

Nutzen sind (siehe Abschnitt 4.4). Wenn es zu einer Blutung kommt, sollten andere angemessene unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC24

Wirkmechanismus
Brilique enthält Ticagrelor, einen Vertreter der chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), welches ein oraler, direkt wirkender, selektiv und reversibel bindender $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonist ist, der die ADP-vermittelte $P2Y_{12}$-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation unterbindet. Ticagrelor verhindert nicht die Bindung von ADP, unterbindet jedoch die ADP-induzierte Signalübertragung, wenn es an den $P2Y_{12}$-Rezeptor gebunden ist. Da Thrombozyten an der Auslösung und/oder Entstehung thrombotischer Komplikationen bei einer Atherosklerose beteiligt sind, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der Thrombozytenfunktion das Risiko für CV-Ereignisse wie Tod, MI oder Schlaganfall reduziert.

Ticagrelor erhöht auch die lokalen endogenen Adenosin-Spiegel durch Hemmung des equilibrativen Nukleosid-Transporters-1 (ENT-1).

Es wurde belegt, dass Ticagrelor die folgenden Adenosin-induzierten Wirkungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit ACS verstärkt: Vasodilatation (gemessen anhand der Zunahme des koronaren Blutflusses bei gesunden Probanden und bei ACS-Patienten; Kopfschmerzen), Hemmung der Thrombozytenfunktion (in humanem Vollblut *in vitro*) und Dyspnoe. Ein Zusammenhang zwischen den beobachteten Adenosin-Erhöhungen und den klinischen Ergebnissen (z. B. Morbidität-Mortalität) wurde jedoch nicht eindeutig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen
*Wirkungseintritt*
Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) unter ASS zeigt Ticagrelor ein rasches Einsetzen der pharmakologischen Wirkung, was sich 0,5 Stunden nach einer Initialdosis von 180 mg in einer mittleren Hemmung der Thrombozytenaggregation (IPA = *inhibition of platelet aggregation*) für Ticagrelor von ca. 41 % zeigte, mit einem maximalen IPA-Effekt von 89 %, der bis zu 2-4 Stunden nach Dosierung erreicht wurde und zwischen 2-8 Stunden anhielt. Bei 90 % der Patienten betrug 2 Stunden nach Dosierung das endgültige Ausmaß der IPA > 70 %.

*Abklingen der Wirkung*
Wenn eine CABG geplant ist, ist das Blutungsrisiko durch Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erhöht, wenn es weniger als 96 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt wird.

*Umstellungsdaten*
Eine Umstellung von Clopidogrel 75 mg auf Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich führt zu einer absoluten Erhöhung der IPA um 26,4 % und die Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel führt zu einer absoluten Verringerung der IPA um 24,5 %. Die Patienten können von Clopidogrel auf Ticagrelor umgestellt werden, ohne dass es zu einer Unterbrechung der thrombozytenhemmenden Wirkung kommt (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor wurde in zwei Phase-III-Studien klinisch nachgewiesen:

- Die PLATO-[*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel, jeweils in Kombination mit ASS und anderer Standardtherapie gegeben.

- Die PEGASUS-TIMI-54-[*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*]-Studie, ein Vergleich von Ticagrelor, kombiniert mit ASS, gegenüber ASS als Monotherapie.

*PLATO-Studie (Akutes Koronarsyndrom)*

Die PLATO-Studie untersuchte 18 624 Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten von Symptomen einer instabilen Angina pectoris (IA), eines Myokardinfarktes ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder eines Myokardinfarktes mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) vorstellig wurden und die bereits medizinisch behandelt wurden, oder bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder CABG durchgeführt worden war.

*Klinische Wirksamkeit*
Vor dem Hintergrund einer täglichen ASS-Einnahme zeigte Ticagrelor 90 mg bei 2-mal täglicher Einnahme eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel 75 mg täglich im Hinblick auf die Prävention des kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI oder Schlaganfall, wobei die Differenz hauptsächlich durch CV-Tod und MI bedingt war. Die Patienten erhielten eine 300-mg-Initialdosis von Clopidogrel (600 mg möglich im Falle von PCI) oder 180 mg Ticagrelor.

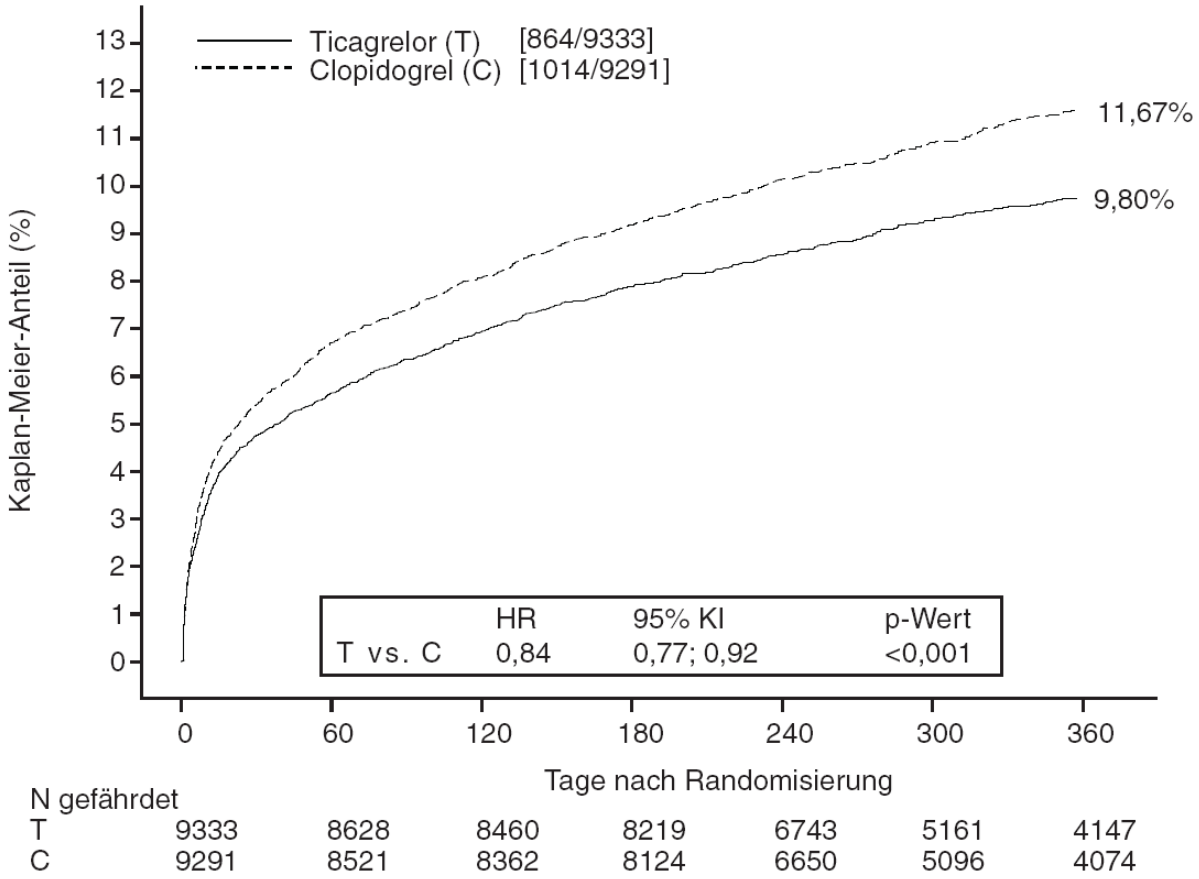
Das Ergebnis zeichnete sich früh ab (absolute Risikoreduktion [ARR] 0,6 % und relative Risikoreduktion [RRR] von 12 % nach 30 Tagen) und ergab aufgrund einer konstanten Wirkung der Therapie während des gesamten Zeitraums von 12 Monaten eine ARR von 1,9 % pro Jahr mit einer RRR von 16 %. Dies legt nahe, dass es zweckmäßig ist, die Patienten 12 Monate lang mit Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2). Wenn 54 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Ticagrelor anstelle von Clopidogrel behandelt werden, so verhindert dies 1 atherothrombotisches Ereignis; die Behandlung von 91 Patienten verhindert 1 CV-Tod (siehe Abbildung 1 und Tabelle 4).

Die Wirkung der Behandlung mit Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erscheint durchgängig in vielen Subgruppen, einschließlich Gewicht; Geschlecht; medizinischer Vorgeschichte von Diabetes mellitus, transitorischer ischämischer Attacke oder nicht-hämorrhagischen Schlaganfalls oder Revaskularisierung; Begleittherapien einschließlich Heparin, GP-IIb/IIIa-Hemmern und Protonenpumpenhemmern (siehe Abschnitt 4.5); abschließende Diagnose des Indexereignisses (STEMI, NSTEMI oder instabile Angina pectoris) und geplante Behandlungsmethode bei der Randomisierung (invasiv oder medikamentös).

Eine leicht signifikante Interaktion zwischen der Therapie und der Region wurde beobachtet. Die Hazard Ratio (HR) zum primären Endpunkt war in Nordamerika, das ungefähr 10 % der gesamten untersuchten Studienpopulation darstellt, für Clopidogrel günstiger, während weltweit in allen anderen Regionen Ticagrelor günstiger war (*p*-Wert für die Interaktion = 0,045). Explorative Analysen deuten auf einen möglichen Zusammenhang mit der ASS-Dosis hin, da eine reduzierte Wirksamkeit bei Ticagrelor mit erhöhten ASS-Dosen beobachtet wurde. Dauerhafte, Ticagrelor begleitende ASS-Tagesdosen sollten 75-150 mg betragen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Abbildung 1 zeigt die Schätzung des Risikos bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse aus dem kombinierten Wirksamkeitsendpunkt.

**Abbildung 1 – Analyse des primären kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI und Schlaganfall (PLATO)**




Ticagrelor reduzierte das Auftreten des primären kombinierten Endpunkts im Vergleich zu Clopidogrel sowohl in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris/NSTEMI als auch in der Gruppe mit STEMI (Tabelle 4). Deshalb kann Brilique 90 mg 2-mal täglich zusammen mit niedrig dosiertem ASS bei ACS-Patienten angewendet werden (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), einschließlich medikamentös behandelter Patienten und Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

**Tabelle 4 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PLATO)**

| | **Ticagrelor 90 mg 2-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N=9333** | **Clopidogrel 75 mg 1-mal täglich (% Patienten mit Ereignis) N=9291** | **ARR[a] (%/J)** | **RRR[a] (%) (95 % KI)** | ***p*-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|
| CV-Tod, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall | 9,3 | 10,9 | 1,9 | 16 (8; 23) | 0,0003 |
| Geplante invasive Therapie | 8,5 | 10,0 | 1,7 | 16 (6; 25) | 0,0025 |
| Geplante medikamentöse Therapie | 11,3 | 13,2 | 2,3 | 15 (0,3; 27) | 0,0444[d] |
| CV-Tod | 3,8 | 4,8 | 1,1 | 21 (9; 31) | 0,0013 |
| MI (außer stummer MI)[b] | 5,4 | 6,4 | 1,1 | 16 (5; 25) | 0,0045 |
| Schlaganfall | 1,3 | 1,1 | -0,2 | -17 (-52; 9) | 0,2249 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Mortalität jeglicher Ursache, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall | 9,7 | 11,5 | 2,1 | 16 (8; 23) | 0,0001 |
| CV-Tod, MI gesamt, Schlaganfall, SRI, RI, TIA oder andere ATE[c] | 13,8 | 15,7 | 2,1 | 12 (5; 19) | 0,0006 |
| Mortalität jeglicher Ursache | 4,3 | 5,4 | 1,4 | 22 (11; 31) | 0,0003[d] |
| Gesicherte Stentthrombose | 1,2 | 1,7 | 0,6 | 32 (8; 49) | 0,0123[d] |

[a] ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion = (1-Hazard Ratio) x 100 %. Eine negative RRR bedeutet eine Zunahme des relativen Risikos.
[b] Stummer MI ausgenommen.
[c] SRI = schwerwiegende rezidivierende Ischämie; RI = rezidivierende Ischämie; TIA = Transitorische ischämische Attacke; ATE = arterielles thrombotisches Ereignis. MI gesamt schließt auch die stummen MI mit ein, wobei das Datum des Auftretens dem Datum entspricht, an dem der Infarkt entdeckt wurde.
[d] Nominaler Signifikanzwert; alle anderen sind formal statistisch signifikant durch ein vorher festgelegtes hierarchisches Testverfahren.

*PLATO genetische Substudie*
Die CYP2C19- und ABCB1-Genotypisierung von 10 285 Patienten in PLATO ergab Zusammenhänge zwischen Genotypgruppen und PLATO-Ergebnissen. Die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch den CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp der Patienten nicht signifikant beeinflusst. Ähnlich wie in der PLATO-Studie insgesamt gab es im Hinblick auf PLATO gesamt schwerwiegende Blutungen, unabhängig vom CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp, keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel. Nicht-CABG-bedingte PLATO schwerwiegende Blutungen traten bei Patienten mit einem oder mehreren *„Loss of function“*-Allelen für CYP2C19 unter Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel häufiger auf, aber vergleichbar zu Clopidogrel bei Patienten mit keinem *„Loss of function“*-Allel.

*Kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit*
Ein kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder PLATO-definierte „gesamt schwerwiegende“ Blutung) zeigt, dass der Wirksamkeitsvorteil von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel während der 12 Monate nach einem ACS nicht durch schwerwiegende Blutungsereignisse aufgehoben wird (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p = 0,0257).

*Klinische Sicherheit*

Holter-Substudie:
Um das Auftreten ventrikulärer Pausen und anderer arrhythmischer Episoden während PLATO zu untersuchen, führten die Prüfärzte ein Holter-Monitoring in einer Untergruppe von annähernd 3000 Patienten durch. Bei ca. 2000 dieser Patienten wurde ein EKG sowohl während der akuten Phase des ACS als auch nach einem Monat durchgeführt. Die primär interessierende Variable war das Auftreten ventrikulärer Pausen ≥ 3 Sekunden. In der akuten Phase hatten unter Ticagrelor mehr Patienten ventrikuläre Pausen (6,0 %) als unter Clopidogrel (3,5 %); nach 1 Monat traf dies für 2,2 % bzw. 1,6 % zu (siehe Abschnitt 4.4). Der Anstieg von ventrikulären Pausen in der akuten Phase eines ACS war ausgeprägter bei Ticagrelor-Patienten mit CHF in der Vorgeschichte (9,2 % *versus* 5,4 % bei Patienten ohne CHF in der Vorgeschichte; bei Clopidogrel-Patienten 4,0 % bei denen mit *versus* 3,6 % bei denen ohne CHF in der Vorgeschichte). Dieses Ungleichgewicht trat nicht nach einem Monat auf: 2,0 % *versus* 2,1 % für Ticagrelor-Patienten mit bzw. ohne CHF in der Vorgeschichte; und 3,8 % *versus* 1,4 % bei Clopidogrel. Bei dieser Patientengruppe waren mit diesem Ungleichgewicht keine negativen klinischen Folgen verbunden (einschließlich Implantation eines Schrittmachers).

*PEGASUS-Studie (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte)*

Die PEGASUS-TIMI-54-Studie war eine ereignisgesteuerte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, internationale, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit 21 162 Patienten zur

Bewertung der Prävention von atherothrombotischen Ereignissen mit Ticagrelor, gegeben in 2 Dosen (entweder 90 mg 2-mal täglich oder 60 mg 2-mal täglich) zusammen mit niedrig dosiertem ASS (75-150 mg) im Vergleich zu ASS als Monotherapie bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und zusätzlichen Risikofaktoren für eine Atherothrombose.

Die Patienten waren zur Teilnahme berechtigt, wenn sie 50 Jahre oder älter waren, einen MI in der Vorgeschichte hatten (1 bis 3 Jahre vor Randomisierung) und zumindest einen der folgenden Risikofaktoren für eine Atherothrombose hatten: Alter ≥ 65, medikationsbedürftigen Diabetes mellitus, zweiten vorangegangenen MI, Vorliegen von Mehrgefäß-KHK oder chronische nichtterminale Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten waren nicht zur Teilnahme berechtigt, wenn bei ihnen eine Anwendung eines $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten, Dipyridamol, Cilostazol oder eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern während der Studienperiode geplant war; wenn sie eine Blutungsstörung hatten oder wenn sie in der Vorgeschichte einen ischämischen Schlaganfall oder eine intrakranielle Blutung, einen Tumor des zentralen Nervensystems oder eine intrakranielle Gefäßabnormalität hatten; wenn bei ihnen gastrointestinale Blutungen innerhalb der vorhergehenden 6 Monate auftraten oder sie sich innerhalb der vorhergehenden 30 Tage einer größeren Operation unterzogen hatten.

*Klinische Wirksamkeit*

**Abbildung 2 – Analyse des primären kombinierten Endpunkts CV-Tod, MI und Schlaganfall (PEGASUS)**

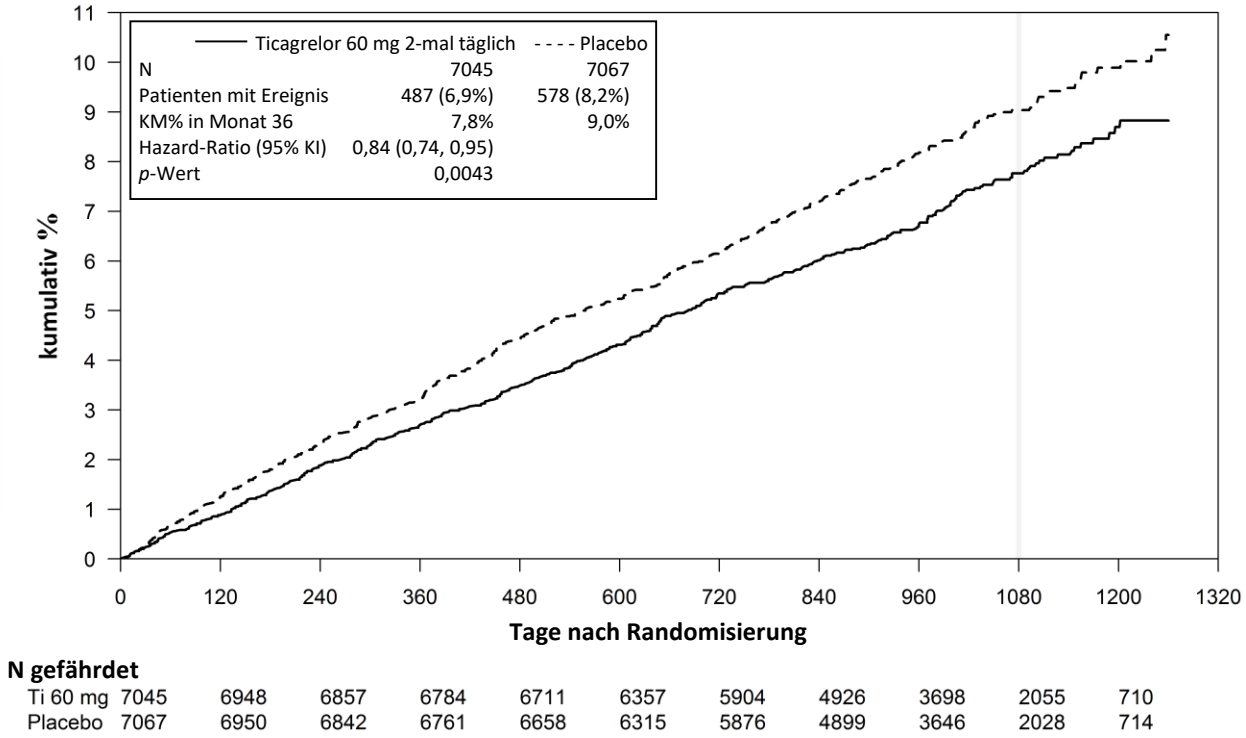


**Tabelle 5 – Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PEGASUS)**

| | **Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich + ASS N=7045** | | | **ASS-Monotherapie N=7067** | | ***p*-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkte** | **Patienten mit Ereignissen** | **KM %** | **HR (95%-KI)** | **Patienten mit Ereignissen** | **KM %** | |
| Primärer Endpunkt | | | | | | |
| Kombiniert CV-Tod/MI/ Schlaganfall | 487 (6,9%) | 7,8% | 0,84 (0,74; 0,95) | 578 (8,2%) | 9,0% | 0,0043 (s) |
| CV-Tod | 174 (2,5%) | 2,9% | 0,83 (0,68; 1,01) | 210 (3,0%) | 3,4% | 0,0676 |
| MI | 285 (4,0%) | 4,5% | 0,84 (0,72; 0,98) | 338 (4,8%) | 5,2% | 0,0314 |
| Schlaganfall | 91 (1,3%) | 1,5% | 0,75 (0,57; 0,98) | 122 (1,7%) | 1,9% | 0,0337 |
| Sekundärer Endpunkt | | | | | | |
| CV-Tod | 174 (2,5%) | 2,9% | 0,83 (0,68; 1,01) | 210 (3,0%) | 3,4% | - |
| Mortalität jeglicher Ursache | 289 (4,1%) | 4,7% | 0,89 (0,76; 1,04) | 326 (4,6%) | 5,2% | - |

Hazard-Ratio und p-Werte wurden für Ticagrelor *versus* ASS-Monotherapie separat anhand des Cox-Regressionsmodells berechnet, wobei die Behandlungsgruppe die einzige erklärende Variable war.
KM-Prozentsatz berechnet in Monat 36.
Hinweis: Die Häufigkeit von Erstereignissen in Bezug auf die Komponenten CV-Tod, MI und Schlaganfall ist die tatsächliche Häufigkeit von Erstereignissen bezogen auf jede Komponente für sich und ist nicht addiert zur Häufigkeit von Ereignissen bezogen auf den kombinierten Endpunkt.
(s) Weist auf statistische Signifikanz hin.
KI = Konfidenzintervall; CV = kardiovaskulär, HR = Hazard-Ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myokardinfarkt; N = Anzahl von Patienten.

Sowohl Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich als auch 90 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS waren als Behandlungsregime in Bezug auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse (kombinierter Endpunkt: CV-Tod, MI und Schlaganfall) ASS allein überlegen, mit einem konsistenten Behandlungseffekt über die gesamte Studienperiode, der eine relative Risikoreduktion (RRR) von 16 % und eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 1,27 % für Ticagrelor 60 mg und eine RRR von 15 % bzw. eine ARR von 1,19 % für Ticagrelor 90 mg erreichte.

Obwohl die Wirksamkeitsprofile von 90 mg und 60 mg ähnlich waren, gibt es Hinweise darauf, dass die geringere Dosierung eine bessere Verträglichkeit und ein besseres Sicherheitsprofil in Relation zum Blutungs- und Dyspnoe-Risiko mit sich bringt. Daher wird lediglich Brilique 60 mg 2-mal täglich in Kombination mit ASS für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen (CV-Tod, MI und Schlaganfall) bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses empfohlen.

Gemessen an ASS allein reduzierte Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich signifikant den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall. Jede dieser Komponente trug zur Reduzierung des kombinierten Endpunktes (CV-Tod 17 % RRR, MI 16 % RRR und Schlaganfall 25 % RRR) bei.

Die RRR für den kombinierten Endpunkt von Tag 1 bis Tag 360 (17 % RRR) und ab Tag 361 (16 % RRR) war ähnlich. Zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anschlussbehandlung mit Ticagrelor liegen begrenzte Daten vor, die über 3 Jahre hinausgehen.

Es gab keine Hinweise auf einen Nutzen (keine Reduktion in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt CV-Tod, MI und Schlaganfall, aber eine Erhöhung in Bezug auf schwere Blutungen), wenn Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich bei klinisch stabilen Patienten >2 Jahre nach dem MI oder mehr als ein Jahr nach Absetzen der vorangegangenen ADP-Rezeptorinhibitor-Behandlung initiiert wurde (siehe auch Abschnitt 4.2).

*Klinische Sicherheit*
Die Abbruchrate unter Ticagrelor 60 mg aufgrund von Blutungen und Dyspnoe war höher bei Patienten >75 Jahre (42 %) als bei jüngeren Patienten (Bereich: 23-31 %), mit einer Differenz gegenüber Placebo, die höher als 10 % (42 % *versus* 29 %) bei Patienten >75 Jahre war.

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie der Phase III (HESTIA 3) wurden 193 pädiatrische Patienten (im Alter von 2 bis unter 18 Jahren) mit Sichelzellkrankheit entweder auf Placebo oder Ticagrelor in Dosen von 15 mg bis 45 mg zweimal täglich in Abhängigkeit vom Körpergewicht randomisiert. Im *Steady state* führte Ticagrelor zu einer medianen Thrombozytenhemmung von 35 % vor der Dosis und 56 % 2 Stunden nach der Dosis.

Im Vergleich zu Placebo gab es keinen Behandlungsvorteil für Ticagrelor in Bezug auf die Rate der vasookklusiven Krisen.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Brilique eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Anwendung bei akutem Koronarsyndrom (ACS) oder einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ticagrelor zeigt eine lineare Pharmakokinetik und die Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten (AR-C124910XX) ist bis 1260 mg annähernd proportional zur Dosis.

Absorption
Ticagrelor wird schnell absorbiert mit einer medianen $t_{max}$ von ungefähr 1,5 Stunden. Die Bildung des zirkulierenden Hauptmetaboliten AR-C124910XX (ebenfalls wirksam) aus Ticagrelor erfolgt schnell mit einer medianen $t_{max}$ von ungefähr 2,5 Stunden. Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis Ticagrelor 90 mg von gesunden Probanden im nüchternen Zustand beträgt die $C_{max}$ 529 ng/ml und die AUC 3451 ng*h/ml. Das Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz beträgt 0,28 für die $C_{max}$ und 0,42 für die AUC. Die Pharmakokinetik von Ticagrelor und AR-C124910XX bei Patienten mit einem MI in der Vorgeschichte war im Allgemeinen vergleichbar mit der Pharmakokinetik der ACS-Population. Basierend auf den Daten einer pharmakologischen Populationsanalyse aus der PEGASUS-Studie, betrug die mediane $C_{max}$ von Ticagrelor 391 ng/ml und die AUC 3801 ng*h/ml im *Steady state* unter Ticagrelor 60 mg. Unter Ticagrelor 90 mg betrug die $C_{max}$ 627 ng/ml und die AUC 6255 ng*h/ml im *Steady state*.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Ticagrelor wurde auf 36 % geschätzt. Die Nahrungsaufnahme einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer Zunahme der AUC von Ticagrelor um 21 % und zu einer Verringerung der $C_{max}$ des aktiven Metaboliten um 22 %, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die $C_{max}$ von Ticagrelor oder die AUC des aktiven Metaboliten. Es wird

angenommen, dass diese geringfügigen Veränderungen von minimaler klinischer Signifikanz sind. Daher kann Ticagrelor zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit angewendet werden. Sowohl Ticagrelor als auch der aktive Metabolit sind P-gp-Substrate.

Ticagrelor Schmelztabletten, die im Speichel aufgelöst und ohne Wasser hinuntergeschluckt wurden oder in Wasser suspendiert und durch eine transnasale Magensonde in den Magen gegeben wurden, verhielten sich bioäquivalent zu im Ganzen gegebenen Filmtabletten (AUC und $C_{max}$ von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten waren innerhalb von 80-125 %). Wenn die Schmelztablette im Speichel aufgelöst und mit Wasser hinuntergeschluckt wurde, war die AUC von Ticagrelor ähnlich, während die $C_{max}$ etwa 15 % niedriger gegenüber der Filmtablette ausfiel. Es ist unwahrscheinlich, dass die beobachtete geringe Differenz in Bezug auf die $C_{max}$ von klinischer Relevanz ist.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Ticagrelor im *Steady state* beträgt 87,5 l. Ticagrelor und sein aktiver Metabolit werden beim Menschen in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (> 99,0 %).

Biotransformation
CYP3A4 ist das Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Ticagrelor und die Bildung des aktiven Metaboliten verantwortlich ist und ihre Wechselwirkungen mit anderen CYP3A-Substraten reichen von der Aktivierung bis zur Inhibierung.

Der Hauptmetabolit von Ticagrelor ist AR-C124910XX, der ebenfalls aktiv ist, was durch *in-vitro*-Bindung an den $P2Y_{12}$ ADP-Rezeptor nachgewiesen wurde. Die systemische Konzentration des aktiven Metaboliten beträgt ca. 30-40 % der für Ticagrelor erreichten.

Elimination
Der primäre Eliminationsweg von Ticagrelor ist die Ausscheidung über hepatische Metabolisierung. Wenn radiomarkiertes Ticagrelor angewendet wird, beträgt die mittlere Wiederfindungsrate ca. 84 % der Radioaktivität (57,8 % in den Fäzes, 26,5 % im Urin). Die Wiederfindungsrate von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten im Urin betrug jeweils weniger als 1 % der Dosis. Der primäre Ausscheidungsweg für den aktiven Metaboliten ist höchstwahrscheinlich die biliäre Sekretion. Die mittlere $t_{1/2}$ betrug ungefähr 7 Stunden für Ticagrelor und 8,5 Stunden für den aktiven Metaboliten.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei älteren ACS-Patienten (≥ 75 Jahre) im Vergleich mit jüngeren Patienten eine höhere Konzentration von Ticagrelor (ungefähr 25 % sowohl bei der $C_{max}$ als auch bei der AUC) und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).

*Kinder und Jugendliche*
Es liegen begrenzte Daten bei Kindern mit Sichelzellkrankheit vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

In der HESTIA-3-Studie erhielten Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 12 bis ≤ 24 kg, > 24 bis ≤ 48 kg und > 48 kg Ticagrelor als kindgerechte dispergierbare 15-mg-Tabletten in Dosen von 15, 30 bzw. 45 mg zweimal täglich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse reichte die mittlere AUC von 1095 ng*h/ml bis 1458 ng*h/ml und die mittlere $C_{max}$ von 143 ng/ml bis 206 ng/ml im *Steady state*.

*Geschlecht*
Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine höhere Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Die Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Konzentration von Ticagrelor ungefähr 20 % geringer und die Konzentration seines aktiven Metaboliten ungefähr 17 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium waren die AUC und $C_{max}$ von Ticagrelor 90 mg, an einem dialysefreien Tag verabreicht, im Vergleich um 38 % bzw. 51 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Eine ähnliche Erhöhung der Exposition wurde beobachtet, wenn Ticagrelor unmittelbar vor der Dialyse verabreicht wurde (49 % bzw. 61 %); dies zeigt, dass Ticagrelor nicht dialysierbar ist. Die Konzentration des aktiven Metaboliten stieg in geringerem Ausmaß (AUC 13-14 % und $C_{max}$ 17-36 %). Die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmung (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) durch Ticagrelor war unabhängig von der Dialyse bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium und ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Die $C_{max}$ und die AUC für Ticagrelor waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 12 % bzw. 23 % höher im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden, jedoch war der IPA-Effekt von Ticagrelor bei beiden Gruppen ähnlich. Bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ticagrelor wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht, und es liegen keine pharmakokinetischen Informationen zu Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion vor. Bei Patienten, bei denen Leberfunktionstests zu Studienbeginn eine mäßige bis schwerwiegende Erhöhung ergaben, waren die Plasmakonzentrationen von Ticagrelor im Durchschnitt ähnlich oder leicht erhöht im Vergleich zu den Patienten, deren Tests zu Studienbeginn keine Erhöhung aufwiesen. Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Ethnische Zugehörigkeit*
Patienten asiatischer Abstammung haben eine um 39 % höhere mittlere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu kaukasischen Patienten. Bei Patienten, die sich selbst als Schwarze bezeichneten, war die Bioverfügbarkeit von Ticagrelor im Vergleich zu kaukasischen Patienten um 18 % geringer. In klinischen Pharmakologiestudien war die Konzentration ($C_{max}$ und AUC) von Ticagrelor bei japanischen Probanden ungefähr 40 % höher (20 % nach Anpassung an das Körpergewicht) als bei Kaukasiern. Die Konzentration bei Patienten, die sich selbst als Hispano-Amerikaner oder Lateinamerikaner bezeichneten, war im Vergleich zu Kaukasiern ähnlich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Grundlage der konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach Einfach- und Mehrfachgabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten für Ticagrelor und seinen Hauptmetaboliten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Unter klinisch relevanter Konzentration wurden bei mehreren Tierspezies gastrointestinale Störungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei weiblichen Ratten zeigte hochdosiertes Ticagrelor eine erhöhte Inzidenz von Uterustumoren (Adenokarzinome) und eine erhöhte Inzidenz von Leberadenomen. Der Mechanismus für Uterustumoren ist wahrscheinlich ein hormonelles Ungleichgewicht, das bei Ratten zu Tumoren führen kann. Der Mechanismus für die hepatischen Adenome ist wahrscheinlich auf eine Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen, die Nagetier-spezifisch ist. Daher wird es als unwahrscheinlich erachtet, dass diese karzinogenen Befunde für Menschen relevant sind.

Bei Ratten wurden bei für die Mutter toxischen Dosen geringfügige Entwicklungsanomalien beobachtet (Sicherheitsabstand von 5,1). Bei Kaninchen wurde eine leichte Verzögerung der hepatischen Reife und der Skelettentwicklung bei Föten beobachtet, deren Muttertiere hohe Dosen erhalten hatten, ohne dass diese Dosen toxisch beim Muttertier waren (Sicherheitsabstand von 4,5).

Studien mit Ratten und Kaninchen haben Reproduktionstoxizität gezeigt, bei leicht reduzierter Zunahme des Körpergewichts der Mutter und reduzierter Lebensfähigkeit und verringertem Geburtsgewicht der Neugeborenen sowie verzögertem Wachstum. Ticagrelor führte bei weiblichen Ratten zu Zyklusunregelmäßigkeiten (meistens verlängerte Zyklen), hatte aber keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten insgesamt. Mit radiomarkiertem Ticagrelor durchgeführte pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Muttersubstanz und ihre Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Crospovidon (E1202)
Xylitol (E967)
Calciumhydrogenphosphat (E341)
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)
Hyprolose (E463)
Hochdisperses Siliciumdioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al perforierte Blisterpackungen zur Abgabe in Einzeldosen mit 8 oder 10 Tabletten; Umkartons mit 10 x 1 Tabletten (1 Blisterpackung), Umkartons mit 56 x 1 Tabletten (7 Blisterpackungen) und Umkartons mit 60 x 1 Tabletten (6 Blisterpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/655/012-014

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Dezember 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

# ANHANG II

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

# ANHANG III

# ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

# A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 60 mg Filmtabletten
Ticagrelor

## 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 60 mg Ticagrelor

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
168 Filmtabletten
180 Filmtabletten

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Schweden

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

brilique 60 mg

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 60 mg Tabletten
Ticagrelor

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

Sonne-/Mond-Symbol

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KALENDERBLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 60 mg Tabletten
Ticagrelor

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So
Sonne-/Mond-Symbol

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Filmtabletten
Ticagrelor

## 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
100x1 Filmtabletten
168 Filmtabletten
180 Filmtabletten

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Schweden

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

brilique 90 mg

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**PERFORIERTE BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Tabletten
Ticagrelor

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Tabletten
Ticagrelor

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

Sonne-/Mond-Symbol

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KALENDERBLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Tabletten
Ticagrelor

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So
Sonne-/Mond-Symbol

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Schmelztabletten
Ticagrelor

## 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Schmelztablette enthält 90 mg Ticagrelor

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Schmelztabletten
56 x 1 Schmelztabletten
60 x 1 Schmelztabletten

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

SE-151 85
Södertälje
Schweden

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/655/012 10 x 1 Schmelztabletten
EU/1/10/655/013 56 x 1 Schmelztabletten
EU/1/10/655/014 60 x 1 Schmelztabletten

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

brilique 90 mg

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**PERFORIERTE BLISTERPACKUNG ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique 90 mg Schmelztabletten
Ticagrelor

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

# B. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Brilique 60 mg Filmtabletten**
Ticagrelor

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**
1. Was ist Brilique und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brilique beachten?
3. Wie ist Brilique einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Brilique aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1. Was ist Brilique und wofür wird es angewendet?

**Was ist Brilique?**
Brilique enthält einen Wirkstoff, der als Ticagrelor bezeichnet wird. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombozytenfunktionshemmer bezeichnet werden.

**Wofür wird Brilique angewendet?**
Brilique in Kombination mit Acetylsalicylsäure (einem anderen Thrombozytenfunktionshemmer) soll nur bei Erwachsenen angewendet werden. Sie haben dieses Arzneimittel erhalten, weil Sie:
- einen Herzinfarkt vor über einem Jahr hatten.

Es kann das Risiko verringern, dass Sie einen erneuten Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden oder an einer Erkrankung versterben, die mit Ihrem Herzen oder Ihren Blutgefäßen zusammenhängt.

**Wie wirkt Brilique?**
Brilique wirkt auf Zellen, die als Blutplättchen (oder Thrombozyten) bezeichnet werden. Diese sehr kleinen Blutzellen helfen, eine Blutung zu stoppen. Sie klumpen zusammen, um kleine Löcher in durchtrennten oder beschädigten Blutgefäßen zu verschließen.

Allerdings können Blutplättchen auch in krankhaften Blutgefäßen im Herzen oder im Gehirn zu Gerinnseln verklumpen. Dies kann sehr gefährlich sein, denn:
- das Gerinnsel kann die Blutversorgung vollkommen unterbrechen; dies kann zu einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt) oder Schlaganfall führen oder
- das Gerinnsel kann die Blutgefäße zum Herzen teilweise blockieren; dies reduziert den Blutfluss zum Herzen. Dies kann Brustschmerzen auslösen, die kommen und gehen (so genannte „instabile Angina pectoris“).

Brilique hilft, das Verklumpen der Blutplättchen zu verhindern. Dies verringert das Risiko der Entstehung eines Blutgerinnsels, das den Blutfluss reduzieren kann.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brilique beachten?

**Brilique darf nicht eingenommen werden, wenn**

- Sie allergisch gegen Ticagrelor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie zurzeit Blutungen haben.
- Sie einen Schlaganfall aufgrund von Blutungen im Gehirn hatten.
- Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
  - Clarithromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
  - Nefazodon (ein Antidepressivum)
  - Ritonavir und Atazanavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS)

Nehmen Sie Brilique nicht ein, wenn eine dieser Angaben auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Brilique einnehmen, wenn:

- Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben aufgrund:
  - einer kürzlich erlittenen schwerwiegenden Verletzung
  - einer kürzlich erfolgten Operation (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe, fragen Sie hierzu Ihren Zahnarzt)
  - einer Erkrankung, die Ihre Blutgerinnung beeinträchtigt
  - einer kürzlich aufgetretenen Magen- oder Darmblutung (wie zum Beispiel bei einem Magengeschwür oder Darmpolypen)
- bei Ihnen während des Zeitraums, in dem Sie Brilique einnehmen, eine Operation durchgeführt werden muss (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe). Dies ist wichtig aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos. Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, die Behandlung mit diesem Arzneimittel 5 Tage vor der Operation zu unterbrechen.
- Ihr Herzschlag unnormal langsam ist (üblicherweise weniger als 60 Schläge pro Minute) und Sie noch kein Gerät zur Regelung Ihres Herzschlages haben (Herzschrittmacher).
- Sie Asthma oder andere Lungenprobleme oder Atmungsschwierigkeiten haben.
- bei Ihnen unregelmäßige Atmungsmuster auftreten, wie etwa eine Beschleunigung, eine Verlangsamung oder kurze Pausen bei der Atmung. Ihr Arzt wird entscheiden, ob bei Ihnen weitere Untersuchungen notwendig sind.
- Sie jemals Leberprobleme hatten oder Sie kürzlich eine Krankheit hatten, die Ihre Leber beeinträchtigt haben könnte.
- Sie sich einem Bluttest unterzogen haben, der mehr als die übliche Harnsäuremenge ergab.

Wenn eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie sowohl Brilique als auch Heparin einnehmen:

- Ihr Arzt kann möglicherweise eine Blutprobe für Diagnosetests benötigen, wenn er den Verdacht hat, dass bei Ihnen eine seltene, durch Heparin ausgelöste Blutplättchen-Erkrankung vorliegt. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, dass Sie sowohl Brilique als auch Heparin einnehmen, da Brilique den Diagnosetest beeinflussen kann.

**Kinder und Jugendliche**

Brilique wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

**Einnahme von Brilique zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da Brilique Einfluss auf die Wirkung anderer Arzneimittel haben kann und einige Arzneimittel die Wirkung von Brilique beeinflussen können.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Rosuvastatin (Arzneimittel zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten)
- täglich mehr als 40 mg Simvastatin bzw. Lovastatin (Arzneimittel zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten).
- Rifampicin (ein Antibiotikum)
- Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (zur Kontrolle von Krampfanfällen)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzleistungsschwäche)
- Ciclosporin (zur Dämpfung Ihrer Abwehrkräfte)
- Chinidin und Diltiazem (zur Behandlung von unnormalen Herzrhythmen)
- Betablocker und Verapamil (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Morphin und andere Opioide (zur Behandlung schwerer Schmerzen)

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen:

- „Antikoagulanzien zum Einnehmen“, oft als „Blutverdünner“ bezeichnet, zu denen Warfarin gehört.
- Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (abgekürzt mit NSAR), sie werden oft als Schmerzmittel, wie z. B. Ibuprofen und Naproxen, eingenommen.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (abgekürzt mit SSRI), die als Antidepressiva eingenommen werden, wie Paroxetin, Sertralin und Citalopram.
- Andere Arzneimittel wie Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen), Clarithromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen), Nefazodon (ein Antidepressivum), Ritonavir und Atazanavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS), Cisaprid (zur Behandlung von Sodbrennen), Mutterkornalkaloide (zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen).

Informieren Sie Ihren Arzt auch dann darüber, dass bei Ihnen durch die Einnahme von Brilique ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen kann, wenn Ihr Arzt Ihnen Fibrinolytika verschreibt, die oft als Arzneimittel zur „Auflösung von Blutgerinnseln“ bezeichnet werden und zu denen Streptokinase und Alteplase gehören.

**Schwangerschaft und Stillzeit**
Die Anwendung von Brilique wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Während der Einnahme dieses Arzneimittels sollten Frauen geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

Wenn Sie stillen, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt bespricht mit Ihnen die Vorteile und Risiken der Einnahme von Brilique während dieser Zeit.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**
Es ist nicht wahrscheinlich, dass Brilique Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat. Wenn Sie sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwindelig oder verwirrt fühlen, seien Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig.

**Natriumgehalt**
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Brilique einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

**Wie viel soll eingenommen werden?**

- Die übliche Dosis ist eine Tablette mit 60 mg 2-mal täglich. Nehmen Sie Brilique so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen sagt.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel jeden Tag ungefähr zu den gleichen Zeiten ein (z. B. eine Tablette morgens und eine abends).

**Einnahme von Brilique zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln**

Ihr Arzt wird Ihnen in der Regel ebenfalls sagen, dass Sie Acetylsalicylsäure einnehmen sollen. Dies ist ein Wirkstoff, der in vielen Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln enthalten ist. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen sollen (üblicherweise zwischen 75 und 150 mg täglich).

**Wie soll Brilique eingenommen werden?**

- Sie können die Tablette zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.
- Sie können überprüfen, wann Sie zuletzt eine Tablette Brilique eingenommen haben, indem Sie sich die Blisterpackung anschauen. Es sind eine Sonne (für den Morgen) und ein Mond (für den Abend) aufgedruckt. Daran können Sie erkennen, ob Sie die Dosis eingenommen haben.

**Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken**

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken, können Sie diese zerstoßen und wie folgt mit Wasser vermischen:

- Zerstoßen Sie die Tablette zu einem feinen Pulver.
- Geben Sie das Pulver in ein halbvolles Glas mit Wasser.
- Rühren Sie die Mischung um und trinken Sie diese umgehend.
- Um sicherzustellen, dass kein Arzneimittel im Glas zurückbleibt, spülen Sie das leere Glas mit einem weiteren halben Glas Wasser aus und trinken Sie es.

Wenn Sie im Krankenhaus behandelt werden, wird Ihnen diese Tablette möglicherweise mit Wasser vermischt durch eine Nasen-Magensonde (transnasale Magensonde) gegeben.

**Wenn Sie eine größere Menge von Brilique eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Brilique eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Bei Ihnen kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen.

**Wenn Sie die Einnahme von Brilique vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie einfach die nächste Dosis wie vorgesehen ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein (zwei Dosen auf einmal), wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Brilique abbrechen**

Setzen Sie Brilique nicht ab ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt. Nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig und so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Sie mit der Einnahme von Brilique aufhören, könnte die Wahrscheinlichkeit steigen, dass Sie einen erneuten Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden oder an einer Erkrankung versterben, die mit Ihrem Herzen oder Ihren Blutgefäßen zusammenhängt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Brilique hat einen Einfluss auf die Blutgerinnung, so dass die meisten Nebenwirkungen blutungsbedingt sind. Blutungen können überall im Körper auftreten. Einige Blutungen können häufig auftreten (wie Blutergüsse und Nasenbluten). Schwere Blutungen treten gelegentlich auf, können aber lebensbedrohend sein.

**Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – es kann sein, dass Sie dringend behandelt werden müssen:**

- **Blutungen ins Gehirn oder im Inneren des Hirnschädels sind gelegentlich auftretende Nebenwirkungen und können Anzeichen eines Schlaganfalls hervorrufen wie:**
  - plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Arm, Bein oder Gesicht, insbesondere dann, wenn nur eine Körperseite davon betroffen ist
  - plötzliche Verwirrtheit, Schwierigkeiten zu sprechen oder andere zu verstehen
  - plötzliche Schwierigkeiten beim Gehen oder Verlust des Gleichgewichts oder der Koordination
  - plötzliches Schwindelgefühl oder plötzliche schwere Kopfschmerzen unbekannter Ursache

- **Anzeichen von Blutungen wie:**
  - Blutungen, die schwerwiegend sind oder die Sie nicht unter Kontrolle bringen können
  - unerwartete Blutungen oder lang andauernde Blutungen
  - rosafarbener, roter oder brauner Urin
  - Erbrechen von rotem Blut oder wenn Ihr Erbrochenes aussieht wie „gemahlener Kaffee“
  - roter oder schwarzer Stuhl (sieht wie Teer aus)
  - Blut beim Abhusten oder Erbrechen von Blut

- **Ohnmacht (Synkope)**
  - zeitweiliger Bewusstseinsverlust aufgrund eines plötzlichen Absinkens des Blutflusses zum Gehirn (häufig)

- **Anzeichen einer Blutgerinnungsstörung, genannt Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), wie:**
  - Fieber und purpurrote, punktartige Flecken (genannt Purpura) auf der Haut oder im Mund, mit oder ohne Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), unerklärliche extreme Müdigkeit oder Verwirrung

**Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie die folgende Nebenwirkung bemerken:**

- **Gefühl von Kurzatmigkeit – dies ist sehr häufig.** Es kann auf Ihre Herzerkrankung oder eine andere Ursache zurückzuführen sein, oder es kann sich um eine Nebenwirkung von Brilique handeln. Brilique-bedingte Kurzatmigkeit ist im Allgemeinen leicht und zeigt sich als plötzliches, unerwartetes Bedürfnis nach Atemluft, das gewöhnlich im Ruhezustand in den ersten Wochen der Behandlung auftritt und bei vielen wieder zurückgehen kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Gefühl der Kurzatmigkeit schlimmer wird oder lange Zeit andauert. Ihr Arzt entscheidet, ob eine Behandlung oder weitere Untersuchungen notwendig sind.

**Andere mögliche Nebenwirkungen**

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Hoher Harnsäurewert im Blut (festgestellt bei Untersuchungen)
- Blutung, hervorgerufen durch Blutungsstörungen

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Blutergüsse
- Kopfschmerzen
- Gefühl von Schwindel oder als würde sich das Zimmer drehen
- Durchfall oder Verdauungsstörung
- Übelkeit
- Verstopfung
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Starker Schmerz und Anschwellen der Gelenke – dies sind Anzeichen von Gicht
- Gefühl von Schwindel oder Benommenheit oder verschwommenes Sehen – dies sind Anzeichen eines niedrigen Blutdrucks
- Nasenbluten
- Blutung nach einer Operation oder aus Schnitten (z. B. während des Rasierens) und mehr Verletzungen als normal
- Blutung aus Ihrer Magenschleimhaut (Geschwür)
- Zahnfleischbluten

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Allergische Reaktion – Rötung, Jucken oder geschwollenes Gesicht oder geschwollene Lippen/Zunge können Zeichen einer allergischen Reaktion sein
- Verwirrtheit
- Sehstörungen aufgrund von Blut in Ihrem Auge
- Blutung aus der Scheide, die stärker ist oder zu anderen Zeiten erfolgt als Ihre normale Periode (Menstruationsblutung)
- Blutungen in Ihre Gelenke und Muskeln, die zu schmerzhaften Schwellungen führen
- Blut in Ihrem Ohr
- Innere Blutung, diese kann Schwindel und Benommenheit hervorrufen

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Unnormal langsamer Herzschlag (üblicherweise weniger als 60 Schläge pro Minute)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Brilique aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**Was Brilique enthält**

- Der Wirkstoff ist Ticagrelor. Jede Filmtablette enthält 60 mg Ticagrelor.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hyprolose (E463), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b).

  *Filmüberzug:* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172).

**Wie Brilique aussieht und Inhalt der Packung**
Filmtablette (Tablette): Die Tabletten sind rund, gewölbt, rosafarben, mit Filmüberzug und mit „60“ über „T“ auf einer Seite gekennzeichnet.

Brilique ist erhältlich als:
- Standardblisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) in Umkartons mit 60 und 180 Tabletten
- Kalenderblisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) in Umkartons mit 14, 56 und 168 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

**Deutschland**
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

**Lietuva**
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

**Nederland**
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

**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) DAC
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

**Italia**
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

**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 (Northern Ireland)**
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Brilique 90 mg Filmtabletten**
Ticagrelor

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**
1. Was ist Brilique und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brilique beachten?
3. Wie ist Brilique einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Brilique aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1. Was ist Brilique und wofür wird es angewendet?

**Was ist Brilique?**
Brilique enthält einen Wirkstoff, der als Ticagrelor bezeichnet wird. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombozytenfunktionshemmer bezeichnet werden.

**Wofür wird Brilique angewendet?**
Brilique in Kombination mit Acetylsalicylsäure (einem anderen Thrombozytenfunktionshemmer) soll nur bei Erwachsenen angewendet werden. Sie haben dieses Arzneimittel erhalten, weil Sie:
- einen Herzinfarkt hatten oder
- eine instabile Angina pectoris haben (Angina pectoris oder Brustschmerzen, die nicht ausreichend kontrolliert sind).

Es kann das Risiko verringern, dass Sie einen erneuten Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden oder an einer Erkrankung versterben, die mit Ihrem Herzen oder Ihren Blutgefäßen zusammenhängt.

**Wie wirkt Brilique?**
Brilique wirkt auf Zellen, die als Blutplättchen (oder Thrombozyten) bezeichnet werden. Diese sehr kleinen Blutzellen helfen, eine Blutung zu stoppen. Sie klumpen zusammen, um kleine Löcher in durchtrennten oder beschädigten Blutgefäßen zu verschließen.

Allerdings können Blutplättchen auch in krankhaften Blutgefäßen im Herzen oder im Gehirn zu Gerinnseln verklumpen. Dies kann sehr gefährlich sein, denn:
- das Gerinnsel kann die Blutversorgung vollkommen unterbrechen; dies kann zu einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt) oder Schlaganfall führen oder
- das Gerinnsel kann die Blutgefäße zum Herzen teilweise blockieren; dies reduziert den Blutfluss zum Herzen. Dies kann Brustschmerzen auslösen, die kommen und gehen (so genannte „instabile Angina pectoris“).

Brilique hilft, das Verklumpen der Blutplättchen zu verhindern. Dies verringert das Risiko der Entstehung eines Blutgerinnsels, das den Blutfluss reduzieren kann.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brilique beachten?

**Brilique darf nicht eingenommen werden, wenn**

- Sie allergisch gegen Ticagrelor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie zurzeit Blutungen haben.
- Sie einen Schlaganfall aufgrund von Blutungen im Gehirn hatten.
- Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
  - Clarithromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
  - Nefazodon (ein Antidepressivum)
  - Ritonavir und Atazanavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS)

Nehmen Sie Brilique nicht ein, wenn eine dieser Angaben auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Brilique einnehmen, wenn:

- Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben aufgrund:
  - einer kürzlich erlittenen schwerwiegenden Verletzung
  - einer kürzlich erfolgten Operation (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe, fragen Sie hierzu Ihren Zahnarzt)
  - einer Erkrankung, die Ihre Blutgerinnung beeinträchtigt
  - einer kürzlich aufgetretenen Magen- oder Darmblutung (wie zum Beispiel bei einem Magengeschwür oder Darmpolypen)
- bei Ihnen während des Zeitraums, in dem Sie Brilique einnehmen, eine Operation durchgeführt werden muss (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe). Dies ist wichtig aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos. Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, die Behandlung mit diesem Arzneimittel 5 Tage vor der Operation zu unterbrechen.
- Ihr Herzschlag unnormal langsam ist (üblicherweise weniger als 60 Schläge pro Minute) und Sie noch kein Gerät zur Regelung Ihres Herzschlages haben (Herzschrittmacher).
- Sie Asthma oder andere Lungenprobleme oder Atmungsschwierigkeiten haben.
- bei Ihnen unregelmäßige Atmungsmuster auftreten, wie etwa eine Beschleunigung, eine Verlangsamung oder kurze Pausen bei der Atmung. Ihr Arzt wird entscheiden, ob bei Ihnen weitere Untersuchungen notwendig sind.
- Sie jemals Leberprobleme hatten oder Sie kürzlich eine Krankheit hatten, die Ihre Leber beeinträchtigt haben könnte.
- Sie sich einem Bluttest unterzogen haben, der mehr als die übliche Harnsäuremenge ergab.

Wenn eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie sowohl Brilique als auch Heparin einnehmen:

- Ihr Arzt kann möglicherweise eine Blutprobe für Diagnosetests benötigen, wenn er den Verdacht hat, dass bei Ihnen eine seltene, durch Heparin ausgelöste Blutplättchen-Erkrankung vorliegt. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, dass Sie sowohl Brilique als auch Heparin einnehmen, da Brilique den Diagnosetest beeinflussen kann.

**Kinder und Jugendliche**

Brilique wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

**Einnahme von Brilique zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da Brilique Einfluss auf die Wirkung anderer Arzneimittel haben kann und einige Arzneimittel die Wirkung von Brilique beeinflussen können.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Rosuvastatin (Arzneimittel zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten)
- täglich mehr als 40 mg Simvastatin bzw. Lovastatin (Arzneimittel zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten).
- Rifampicin (ein Antibiotikum)
- Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (zur Kontrolle von Krampfanfällen)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzleistungsschwäche)
- Ciclosporin (zur Dämpfung Ihrer Abwehrkräfte)
- Chinidin und Diltiazem (zur Behandlung von unnormalen Herzrhythmen)
- Betablocker und Verapamil (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Morphin und andere Opioide (zur Behandlung schwerer Schmerzen)

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen:

- „Antikoagulanzien zum Einnehmen“, oft als „Blutverdünner“ bezeichnet, zu denen Warfarin gehört.
- Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (abgekürzt mit NSAR), sie werden oft als Schmerzmittel, wie z. B. Ibuprofen und Naproxen, eingenommen.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (abgekürzt mit SSRI), die als Antidepressiva eingenommen werden, wie Paroxetin, Sertralin und Citalopram.
- Andere Arzneimittel wie Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen), Clarithromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen), Nefazodon (ein Antidepressivum), Ritonavir und Atazanavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS), Cisaprid (zur Behandlung von Sodbrennen), Mutterkornalkaloide (zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen).

Informieren Sie Ihren Arzt auch dann darüber, dass bei Ihnen durch die Einnahme von Brilique ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen kann, wenn Ihr Arzt Ihnen Fibrinolytika verschreibt, die oft als Arzneimittel zur „Auflösung von Blutgerinnseln“ bezeichnet werden und zu denen Streptokinase und Alteplase gehören.

**Schwangerschaft und Stillzeit**
Die Anwendung von Brilique wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Während der Einnahme dieses Arzneimittels sollten Frauen geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

Wenn Sie stillen, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt bespricht mit Ihnen die Vorteile und Risiken der Einnahme von Brilique während dieser Zeit.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**
Es ist nicht wahrscheinlich, dass Brilique Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat. Wenn Sie sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwindelig oder verwirrt fühlen, seien Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig.

**Natriumgehalt**
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Brilique einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

**Wie viel soll eingenommen werden?**

- Die Anfangsdosis beträgt zwei Tabletten gleichzeitig (Initialdosis mit 180 mg). Diese Dosis wird Ihnen üblicherweise im Krankenhaus gegeben.
- Nach dieser Anfangsdosis ist die übliche Dosis eine Tablette mit 90 mg 2-mal täglich über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten, sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gibt.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel jeden Tag ungefähr zu den gleichen Zeiten ein (z. B. eine Tablette morgens und eine abends).

**Einnahme von Brilique zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln**

Ihr Arzt wird Ihnen in der Regel ebenfalls sagen, dass Sie Acetylsalicylsäure einnehmen sollen. Dies ist ein Wirkstoff, der in vielen Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln enthalten ist. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen sollen (üblicherweise zwischen 75 und 150 mg täglich).

**Wie soll Brilique eingenommen werden?**

- Sie können die Tablette zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.
- Sie können überprüfen, wann Sie zuletzt eine Tablette Brilique eingenommen haben, indem Sie sich die Blisterpackung anschauen. Es sind eine Sonne (für den Morgen) und ein Mond (für den Abend) aufgedruckt. Daran können Sie erkennen, ob Sie die Dosis eingenommen haben.

**Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken**

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken, können Sie diese zerstoßen und wie folgt mit Wasser vermischen:

- Zerstoßen Sie die Tablette zu einem feinen Pulver.
- Geben Sie das Pulver in ein halbvolles Glas mit Wasser.
- Rühren Sie die Mischung um und trinken Sie diese umgehend.
- Um sicherzustellen, dass kein Arzneimittel im Glas zurückbleibt, spülen Sie das leere Glas mit einem weiteren halben Glas Wasser aus und trinken Sie es.

Wenn Sie im Krankenhaus behandelt werden, wird Ihnen diese Tablette möglicherweise mit Wasser vermischt durch eine Nasen-Magensonde (transnasale Magensonde) gegeben.

**Wenn Sie eine größere Menge von Brilique eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Brilique eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Bei Ihnen kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen.

**Wenn Sie die Einnahme von Brilique vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie einfach die nächste Dosis wie vorgesehen ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein (zwei Dosen auf einmal), wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Brilique abbrechen**

Setzen Sie Brilique nicht ab ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt. Nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig und so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Sie mit der Einnahme von Brilique aufhören, könnte die Wahrscheinlichkeit steigen, dass Sie einen erneuten Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden oder an einer Erkrankung versterben, die mit Ihrem Herzen oder Ihren Blutgefäßen zusammenhängt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Brilique hat einen Einfluss auf die Blutgerinnung, so dass die meisten Nebenwirkungen blutungsbedingt sind. Blutungen können überall im Körper auftreten. Einige Blutungen können häufig auftreten (wie Blutergüsse und Nasenbluten). Schwere Blutungen treten gelegentlich auf, können aber lebensbedrohend sein.

**Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – es kann sein, dass Sie dringend behandelt werden müssen:**

- **Blutungen ins Gehirn oder im Inneren des Hirnschädels sind gelegentlich auftretende Nebenwirkungen und können Anzeichen eines Schlaganfalls hervorrufen wie:**
  - plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Arm, Bein oder Gesicht, insbesondere dann, wenn nur eine Körperseite davon betroffen ist
  - plötzliche Verwirrtheit, Schwierigkeiten zu sprechen oder andere zu verstehen
  - plötzliche Schwierigkeiten beim Gehen oder Verlust des Gleichgewichts oder der Koordination
  - plötzliches Schwindelgefühl oder plötzliche schwere Kopfschmerzen unbekannter Ursache

- **Anzeichen von Blutungen wie**:
  - Blutungen, die schwerwiegend sind oder die Sie nicht unter Kontrolle bringen können
  - unerwartete Blutungen oder lang andauernde Blutungen
  - rosafarbener, roter oder brauner Urin
  - Erbrechen von rotem Blut oder wenn Ihr Erbrochenes aussieht wie „gemahlener Kaffee“
  - roter oder schwarzer Stuhl (sieht wie Teer aus)
  - Blut beim Abhusten oder Erbrechen von Blut

- **Ohnmacht (Synkope)**
  - zeitweiliger Bewusstseinsverlust aufgrund eines plötzlichen Absinkens des Blutflusses zum Gehirn (häufig)

- **Anzeichen einer Blutgerinnungsstörung, genannt Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), wie:**
  - Fieber und purpurrote, punktartige Flecken (genannt Purpura) auf der Haut oder im Mund, mit oder ohne Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), unerklärliche extreme Müdigkeit oder Verwirrung

**Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie die folgende Nebenwirkung bemerken:**

- **Gefühl von Kurzatmigkeit – dies ist sehr häufig.** Es kann auf Ihre Herzerkrankung oder eine andere Ursache zurückzuführen sein, oder es kann sich um eine Nebenwirkung von Brilique handeln. Brilique-bedingte Kurzatmigkeit ist im Allgemeinen leicht und zeigt sich als plötzliches, unerwartetes Bedürfnis nach Atemluft, das gewöhnlich im Ruhezustand in den ersten Wochen der Behandlung auftritt und bei vielen wieder zurückgehen kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Gefühl der Kurzatmigkeit schlimmer wird oder lange Zeit andauert. Ihr Arzt entscheidet, ob eine Behandlung oder weitere Untersuchungen notwendig sind.

**Andere mögliche Nebenwirkungen**

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**
- Hoher Harnsäurewert im Blut (festgestellt bei Untersuchungen)
- Blutung, hervorgerufen durch Blutungsstörungen

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**
- Blutergüsse
- Kopfschmerzen
- Gefühl von Schwindel oder als würde sich das Zimmer drehen
- Durchfall oder Verdauungsstörung
- Übelkeit
- Verstopfung
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Starker Schmerz und Anschwellen der Gelenke – dies sind Anzeichen von Gicht
- Gefühl von Schwindel oder Benommenheit oder verschwommenes Sehen – dies sind Anzeichen eines niedrigen Blutdrucks
- Nasenbluten
- Blutung nach einer Operation oder aus Schnitten (z. B. während des Rasierens) und mehr Verletzungen als normal
- Blutung aus Ihrer Magenschleimhaut (Geschwür)
- Zahnfleischbluten

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**
- Allergische Reaktion – Rötung, Jucken oder geschwollenes Gesicht oder geschwollene Lippen/Zunge können Zeichen einer allergischen Reaktion sein
- Verwirrtheit
- Sehstörungen aufgrund von Blut in Ihrem Auge
- Blutung aus der Scheide, die stärker ist oder zu anderen Zeiten erfolgt als Ihre normale Periode (Menstruationsblutung)
- Blutungen in Ihre Gelenke und Muskeln, die zu schmerzhaften Schwellungen führen
- Blut in Ihrem Ohr
- Innere Blutung, diese kann Schwindel und Benommenheit hervorrufen

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
- Unnormal langsamer Herzschlag (üblicherweise weniger als 60 Schläge pro Minute)

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Brilique aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**Was Brilique enthält**

- Der Wirkstoff ist Ticagrelor. Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hyprolose (E463), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b).

  *Filmüberzug:* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol 400, Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E172).

**Wie Brilique aussieht und Inhalt der Packung**
Filmtablette (Tablette): Die Tabletten sind rund, gewölbt, gelb, mit Filmüberzug und mit „90“ über „T“ auf einer Seite gekennzeichnet.

Brilique ist erhältlich als:

- Standardblisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) in Umkartons mit 60 und 180 Tabletten
- Kalenderblisterpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) in Umkartons mit 14, 56 und 168 Tabletten
- Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen in einem Umkarton mit 100x1 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Schweden

Hersteller:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

**Lietuva**
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

**Deutschland**
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

**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) DAC
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

**Italia**
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

**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 85 808 9900

**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 (Northern Ireland)**
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Brilique 90 mg Schmelztabletten**
Ticagrelor

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**
1. Was ist Brilique und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brilique beachten?
3. Wie ist Brilique einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Brilique aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

## 1. Was ist Brilique und wofür wird es angewendet?

**Was ist Brilique?**
Brilique enthält einen Wirkstoff, der als Ticagrelor bezeichnet wird. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombozytenfunktionshemmer bezeichnet werden.

**Wofür wird Brilique angewendet?**
Brilique in Kombination mit Acetylsalicylsäure (einem anderen Thrombozytenfunktionshemmer) soll nur bei Erwachsenen angewendet werden. Sie haben dieses Arzneimittel erhalten, weil Sie:
- einen Herzinfarkt hatten oder
- eine instabile Angina pectoris haben (Angina pectoris oder Brustschmerzen, die nicht ausreichend kontrolliert sind).

Es kann das Risiko verringern, dass Sie einen erneuten Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden oder an einer Erkrankung versterben, die mit Ihrem Herzen oder Ihren Blutgefäßen zusammenhängt.

**Wie wirkt Brilique?**
Brilique wirkt auf Zellen, die als Blutplättchen (oder Thrombozyten) bezeichnet werden. Diese sehr kleinen Blutzellen helfen, eine Blutung zu stoppen. Sie klumpen zusammen, um kleine Löcher in durchtrennten oder beschädigten Blutgefäßen zu verschließen.

Allerdings können Blutplättchen auch in krankhaften Blutgefäßen im Herzen oder im Gehirn zu Gerinnseln verklumpen. Dies kann sehr gefährlich sein, denn:
- das Gerinnsel kann die Blutversorgung vollkommen unterbrechen; dies kann zu einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt) oder Schlaganfall führen oder
- das Gerinnsel kann die Blutgefäße zum Herzen teilweise blockieren; dies reduziert den Blutfluss zum Herzen. Dies kann Brustschmerzen auslösen, die kommen und gehen (so genannte „instabile Angina pectoris“).

Brilique hilft, das Verklumpen der Blutplättchen zu verhindern. Dies verringert das Risiko der Entstehung eines Blutgerinnsels, das den Blutfluss reduzieren kann.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Brilique beachten?

**Brilique darf nicht eingenommen werden, wenn**

- Sie allergisch gegen Ticagrelor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie zurzeit Blutungen haben.
- Sie einen Schlaganfall aufgrund von Blutungen im Gehirn hatten.
- Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
  - Clarithromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
  - Nefazodon (ein Antidepressivum)
  - Ritonavir und Atazanavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS)

Nehmen Sie Brilique nicht ein, wenn eine dieser Angaben auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Brilique einnehmen, wenn:

- Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben aufgrund:
  - einer kürzlich erlittenen schwerwiegenden Verletzung
  - einer kürzlich erfolgten Operation (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe, fragen Sie hierzu Ihren Zahnarzt)
  - einer Erkrankung, die Ihre Blutgerinnung beeinträchtigt
  - einer kürzlich aufgetretenen Magen- oder Darmblutung (wie zum Beispiel bei einem Magengeschwür oder Darmpolypen)
- bei Ihnen während des Zeitraums, in dem Sie Brilique einnehmen, eine Operation durchgeführt werden muss (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe). Dies ist wichtig aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos. Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, die Behandlung mit diesem Arzneimittel 5 Tage vor der Operation zu unterbrechen.
- Ihr Herzschlag unnormal langsam ist (üblicherweise weniger als 60 Schläge pro Minute) und Sie noch kein Gerät zur Regelung Ihres Herzschlages haben (Herzschrittmacher).
- Sie Asthma oder andere Lungenprobleme oder Atmungsschwierigkeiten haben.
- bei Ihnen unregelmäßige Atmungsmuster auftreten, wie etwa eine Beschleunigung, eine Verlangsamung oder kurze Pausen bei der Atmung. Ihr Arzt wird entscheiden, ob bei Ihnen weitere Untersuchungen notwendig sind.
- Sie jemals Leberprobleme hatten oder Sie kürzlich eine Krankheit hatten, die Ihre Leber beeinträchtigt haben könnte.
- Sie sich einem Bluttest unterzogen haben, der mehr als die übliche Harnsäuremenge ergab.

Wenn eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie sowohl Brilique als auch Heparin einnehmen:

- Ihr Arzt kann möglicherweise eine Blutprobe für Diagnosetests benötigen, wenn er den Verdacht hat, dass bei Ihnen eine seltene, durch Heparin ausgelöste Blutplättchen-Erkrankung vorliegt. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, dass Sie sowohl Brilique als auch Heparin einnehmen, da Brilique den Diagnosetest beeinflussen kann.

**Kinder und Jugendliche**

Brilique wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

**Einnahme von Brilique zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da Brilique Einfluss auf die Wirkung anderer Arzneimittel haben kann und einige Arzneimittel die Wirkung von Brilique beeinflussen können.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Rosuvastatin (Arzneimittel zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten)
- täglich mehr als 40 mg Simvastatin bzw. Lovastatin (Arzneimittel zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten).
- Rifampicin (ein Antibiotikum)
- Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (zur Kontrolle von Krampfanfällen)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzleistungsschwäche)
- Ciclosporin (zur Dämpfung Ihrer Abwehrkräfte)
- Chinidin und Diltiazem (zur Behandlung von unnormalen Herzrhythmen)
- Betablocker und Verapamil (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Morphin und andere Opioide (zur Behandlung schwerer Schmerzen)

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen:

- „Antikoagulanzien zum Einnehmen“, oft als „Blutverdünner“ bezeichnet, zu denen Warfarin gehört.
- Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (abgekürzt mit NSAR), sie werden oft als Schmerzmittel, wie z. B. Ibuprofen und Naproxen, eingenommen.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (abgekürzt mit SSRI), die als Antidepressiva eingenommen werden, wie Paroxetin, Sertralin und Citalopram.
- Andere Arzneimittel wie Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen), Clarithromycin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen), Nefazodon (ein Antidepressivum), Ritonavir und Atazanavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen und AIDS), Cisaprid (zur Behandlung von Sodbrennen), Mutterkornalkaloide (zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen).

Informieren Sie Ihren Arzt auch dann darüber, dass bei Ihnen durch die Einnahme von Brilique ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen kann, wenn Ihr Arzt Ihnen Fibrinolytika verschreibt, die oft als Arzneimittel zur „Auflösung von Blutgerinnseln“ bezeichnet werden und zu denen Streptokinase und Alteplase gehören.

**Schwangerschaft und Stillzeit**
Die Anwendung von Brilique wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Während der Einnahme dieses Arzneimittels sollten Frauen geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

Wenn Sie stillen, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt bespricht mit Ihnen die Vorteile und Risiken der Einnahme von Brilique während dieser Zeit.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**
Es ist nicht wahrscheinlich, dass Brilique Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat. Wenn Sie sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwindelig oder verwirrt fühlen, seien Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig.

**Natriumgehalt**
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Brilique einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

**Wie viel soll eingenommen werden?**

- Die Anfangsdosis beträgt zwei Tabletten gleichzeitig (Initialdosis mit 180 mg). Diese Dosis wird Ihnen üblicherweise im Krankenhaus gegeben.
- Nach dieser Anfangsdosis ist die übliche Dosis eine Tablette mit 90 mg 2-mal täglich über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten, sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gibt.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel jeden Tag ungefähr zu den gleichen Zeiten ein (z. B. eine Tablette morgens und eine abends).

**Einnahme von Brilique zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln**

Ihr Arzt wird Ihnen in der Regel ebenfalls sagen, dass Sie Acetylsalicylsäure einnehmen sollen. Dies ist ein Wirkstoff, der in vielen Arzneimitteln zur Vorbeugung von Blutgerinnseln enthalten ist. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen sollen (üblicherweise zwischen 75 und 150 mg täglich).

**Wie soll Brilique eingenommen werden?**

Öffnen Sie die Blisterpackung erst, wenn es an der Zeit ist, Ihr Arzneimittel einzunehmen.

- Um die Tablette zu entnehmen, reißen Sie die Folie der Blisterpackung auf – drücken Sie die Tablette nicht durch die Folie hindurch, da sie sonst möglicherweise zerbricht.
- Legen Sie die Tablette auf Ihre Zunge und lassen Sie diese dort zergehen.
- Sie können sie dann mit oder ohne Wasser hinunterschlucken.
- Sie können die Tablette zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.

Wenn Sie im Krankenhaus behandelt werden, wird Ihnen diese Tablette möglicherweise mit Wasser vermischt durch eine Nasen-Magensonde (transnasale Magensonde) gegeben.

**Wenn Sie eine größere Menge von Brilique eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Brilique eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder gehen Sie sofort in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Bei Ihnen kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen.

**Wenn Sie die Einnahme von Brilique vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie einfach die nächste Dosis wie vorgesehen ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein (zwei Dosen auf einmal), wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Brilique abbrechen**

Setzen Sie Brilique nicht ab ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt. Nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig und so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Sie mit der Einnahme von Brilique aufhören, könnte die Wahrscheinlichkeit steigen, dass Sie einen erneuten Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden oder an einer Erkrankung versterben, die mit Ihrem Herzen oder Ihren Blutgefäßen zusammenhängt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Brilique hat einen Einfluss auf die Blutgerinnung, so dass die meisten Nebenwirkungen blutungsbedingt sind. Blutungen können überall im Körper auftreten. Einige Blutungen können häufig auftreten (wie Blutergüsse und Nasenbluten). Schwere Blutungen treten gelegentlich auf, können aber lebensbedrohend sein.

**Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – es kann sein, dass Sie dringend behandelt werden müssen:**

- **Blutungen ins Gehirn oder im Inneren des Hirnschädels sind gelegentlich auftretende Nebenwirkungen und können Anzeichen eines Schlaganfalls hervorrufen wie:**
  - plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Arm, Bein oder Gesicht, insbesondere dann, wenn nur eine Körperseite davon betroffen ist
  - plötzliche Verwirrtheit, Schwierigkeiten zu sprechen oder andere zu verstehen
  - plötzliche Schwierigkeiten beim Gehen oder Verlust des Gleichgewichts oder der Koordination
  - plötzliches Schwindelgefühl oder plötzliche schwere Kopfschmerzen unbekannter Ursache

- **Anzeichen von Blutungen wie**:
  - Blutungen, die schwerwiegend sind oder die Sie nicht unter Kontrolle bringen können
  - unerwartete Blutungen oder lang andauernde Blutungen
  - rosafarbener, roter oder brauner Urin
  - Erbrechen von rotem Blut oder wenn Ihr Erbrochenes aussieht wie „gemahlener Kaffee“
  - roter oder schwarzer Stuhl (sieht wie Teer aus)
  - Blut beim Abhusten oder Erbrechen von Blut

- **Ohnmacht (Synkope)**
  - zeitweiliger Bewusstseinsverlust aufgrund eines plötzlichen Absinkens des Blutflusses zum Gehirn (häufig)

- **Anzeichen einer Blutgerinnungsstörung, genannt Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), wie:**
  - Fieber und purpurrote, punktartige Flecken (genannt Purpura) auf der Haut oder im Mund, mit oder ohne Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), unerklärliche extreme Müdigkeit oder Verwirrung

**Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, wenn Sie die folgende Nebenwirkung bemerken:**

- **Gefühl von Kurzatmigkeit – dies ist sehr häufig.** Es kann auf Ihre Herzerkrankung oder eine andere Ursache zurückzuführen sein, oder es kann sich um eine Nebenwirkung von Brilique handeln. Brilique-bedingte Kurzatmigkeit ist im Allgemeinen leicht und zeigt sich als plötzliches, unerwartetes Bedürfnis nach Atemluft, das gewöhnlich im Ruhezustand in den ersten Wochen der Behandlung auftritt und bei vielen wieder zurückgehen kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Gefühl der Kurzatmigkeit schlimmer wird oder lange Zeit andauert. Ihr Arzt entscheidet, ob eine Behandlung oder weitere Untersuchungen notwendig sind.

**Andere mögliche Nebenwirkungen**

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Hoher Harnsäurewert im Blut (festgestellt bei Untersuchungen)
- Blutung, hervorgerufen durch Blutungsstörungen

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Blutergüsse
- Kopfschmerzen
- Gefühl von Schwindel oder als würde sich das Zimmer drehen
- Durchfall oder Verdauungsstörung
- Übelkeit

- Verstopfung
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Starker Schmerz und Anschwellen der Gelenke – dies sind Anzeichen von Gicht
- Gefühl von Schwindel oder Benommenheit oder verschwommenes Sehen – dies sind Anzeichen eines niedrigen Blutdrucks
- Nasenbluten
- Blutung nach einer Operation oder aus Schnitten (z. B. während des Rasierens) und mehr Verletzungen als normal
- Blutung aus Ihrer Magenschleimhaut (Geschwür)
- Zahnfleischbluten

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**
- Allergische Reaktion – Rötung, Jucken oder geschwollenes Gesicht oder geschwollene Lippen/Zunge können Zeichen einer allergischen Reaktion sein
- Verwirrtheit
- Sehstörungen aufgrund von Blut in Ihrem Auge
- Blutung aus der Scheide, die stärker ist oder zu anderen Zeiten erfolgt als Ihre normale Periode (Menstruationsblutung)
- Blutungen in Ihre Gelenke und Muskeln, die zu schmerzhaften Schwellungen führen
- Blut in Ihrem Ohr
- Innere Blutung, diese kann Schwindel und Benommenheit hervorrufen

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
- Unnormal langsamer Herzschlag (üblicherweise weniger als 60 Schläge pro Minute)

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Brilique aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**Was Brilique enthält**
- Der Wirkstoff ist Ticagrelor. Jede Schmelztablette enthält 90 mg Ticagrelor.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
  Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon (E1202), Xylitol (E967), Calciumhydrogenphosphat (E341), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Hyprolose (E463), Hochdisperses Siliciumdioxid.

**Wie Brilique aussieht und Inhalt der Packung**
Die Schmelztabletten sind rund, flach, weiß bis hellrosa, mit schrägen Kanten und mit „90“ über „TI“ auf einer Seite gekennzeichnet.

Brilique ist erhältlich als:
- Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 10 x 1, 56 x 1 und 60 x 1 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Schweden

Hersteller:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

**Deutschland**
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

**Lietuva**
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

**Nederland**
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

**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) DAC
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

**Italia**
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

**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 (Northern Ireland)**
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.