

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Brilique 60 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tikagrelora (ticagrelorum).

Brilique sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugle, bikonveksne, ružičaste tablete, s jedne strane označene oznakom „60“ iznad slova „T“, s druge strane bez oznake.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Brilique, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASA), je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja kod odraslih bolesnika s:

- akutnim koronarnim sindromima (ACS) ili
- infarktom miokarda u anamnezi (IM) i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Bolesnici koji uzimaju Brilique trebaju također svakodnevno uzimati i acetilsalicilatnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 – 150 mg, osim ako nije kontraindicirana.

#### Akutni koronarni sindromi

Liječenje lijekom Brilique treba početi s jednokratnom udarnom dozom od 180 mg (dvije tablete od 90 mg), a zatim nastaviti s 90 mg dvaput na dan. Preporučeno trajanje liječenja lijekom Brilique 90 mg je 12 mjeseci u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, osim ako je prestanak uzimanja klinički indiciran (vidjeti dio 5.1).

#### Infarkt miokarda u anamnezi

Kada je u bolesnika s povijesti IM-a u razdoblju od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotskih događaja potrebno produljeno liječenje, preporučena doza je 60 mg lijeka Brilique dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s visokim rizikom od aterotrombotskog događaja, liječenje se može započeti bez prekida liječenja kao nastavak terapije nakon početnog jednogodišnjeg liječenja lijekom Brilique od 90 mg ili drugim inhibitorom receptora adenozin difosfata (ADP). Liječenje se također može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda, ili unutar jedne godine nakon prekida prethodnog liječenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Ako je potrebno prebacivanje, prva doza lijeka Brilique mora se primijeniti 24 sata nakon posljednje doze drugog antitrombotičnog lijeka.

### Propuštena doza

Trebalo bi također izbjegavati propuštanje uzimanja terapije. Bolesnik koji propusti uzeti dozu lijeka Brilique treba uzeti samo jednu tabletu (svoju sljedeću dozu) u predviđeno vrijeme.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Tikagrelor nije ispitivan kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga je njegova uporaba kod ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre dostupni su samo ograničeni podaci. Prilagodba doze se ne preporučuje, ali tikagrelor se treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost tikagrelora kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Brilique se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu (tablete), tablete se mogu razmrviti u fini prašak i promiješati u pola čaše vode te odmah popiti. Čaša se treba isprati sa dodatnih pola čaše vode te sadržaj popiti. Smjesa se može također primijeniti pomoću nazogastrične cijevi (CH8 ili veće). Važno je isprati nazogastričnu cijev s vodom nakon primjene smjese.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Intrakranijalno krvarenje u anamnezi (vidjeti dio 4.8).
- Teško oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).
- Istodobna primjena tikagrelora s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir), budući da istodobna primjena može dovesti do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (vidjeti dio 4.5).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Rizik od krvarenja

Primjenu tikagrelora kod bolesnika s poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba procijeniti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotskih događaja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ako postoje kliničke indikacije, tikagrelor treba koristiti s oprezom u sljedećim skupinama bolesnika:

- Bolesnici sa sklonošću krvarenjima (npr. uslijed nedavne traume, operacije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja) ili koji su pod povećanim rizikom od traume. Primjena tikagrelora kontraindicirana je kod bolesnika s aktivnim patološkim krvarenjem, kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi, te kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).
- Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. ne-steroidni protuupalni lijekovi (NSAID), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od uzimanja tikagrelora.

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko djelovanje tikagrelora u zdravih dobrovoljaca i malo je vjerojatno da će biti od kliničke koristi u bolesnika sa krvarenjem. Budući da istodobna primjena tikagrelora s dezmopresinom nije smanjila vrijeme krvarenja, malo je vjerojatno da je dezmopresin učinkovit u zbrinjavanju slučajeva klinički značajnih krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Antifibrinolitička terapija (aminokaproična i traneksamična kiselina) i/ili terapija rekombinantnim faktorom VIIa mogu povećati hemostazu. S primjenom tikagrelora se može nastaviti nakon što se uzrok krvarenja otkrije i stavi pod kontrolu.

#### Operativni zahvat

Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnike i stomatologe da uzimaju tikagrelor prije bilo kakve operacije i prije uzimanja bilo kojeg novog lijeka.

Kod bolesnika u studiji PLATO koji su bili podvrgnuti ugrađivanju aortokoronarne prenosnice (CABG), tikagrelor je pokazao više krvarenja nego klopidogetrel kada se prestao primjenjivati 1 dan prije operacije, ali je broj velikih krvarenja u usporedbi s klopidogetrelom bio sličan ako se prestao primjenjivati 2 ili više dana prije operacije (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnika treba podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu i antiagregacijski učinak nije poželjan, tikagrelor treba prestati primjenjivati 5 dana prije operacije (vidjeti dio 5.1).

#### Bolesnici s prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar mogu biti liječeni tikagrelorom tijekom najdulje 12 mjeseci (studija PLATO).

U studiju PEGASUS nisu bili uključeni bolesnici s infarktom miokarda u anamnezi i prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Stoga se u ovih bolesnika, zbog nedostatka podataka, ne preporučuje liječenje u trajanju duljem od godinu dana.

#### Oštećenje funkcije jetre

Primjena tikagrelora kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Iskustvo s tikagrelorom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga se preporučuje oprez u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Bolesnici s rizikom od bradikardijskih događaja

Praćenje EKG-a (engl. *Holter ECG monitoring*) pokazalo je povećanu učestalost pretežno asimptomatskih ventrikularnih pauza tijekom liječenja s tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom. Bolesnici s povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. bolesnici bez elektrostimulatora srca koji imaju sindrom bolesnog sinusa, AV blok 2. ili 3. stupnja ili sinkopu povezanu s bradikardijom) bili su isključeni iz glavnih ispitivanja u kojem se procjenjivala sigurnost primjene i djelotvornost tikagrelora. Stoga se kod ovih bolesnika tikagrelor treba koristiti s oprezom zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 5.1).

Nadalje, potreban je oprez prilikom istodobne primjene tikagrelora s lijekovima za koje se zna da uzrokuju bradikardiju. Međutim, nisu primijećeni nikakvi dokazi za klinički značajne nuspojave u studiji PLATO nakon istodobne primjene jednog ili više lijekova za koje se zna da uzrokuju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% antagonisti kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (vidjeti dio 4.5).

U podstudiji Holter studije PLATO, više je bolesnika imalo ventrikularne pauze  $\geq 3$  sekunde s tikagrelorom nego s klopidogetrelom za vrijeme akutne faze njihovih akutnih koronarnih sindroma. Povećanje ventrikularnih pauza detektiranih Holterom za vrijeme primjene tikagrelora je bilo veće kod bolesnika sa kroničnim zatajivanjem srca (KZS) nego u ukupnoj populaciji studije za vrijeme akutne faze akutnih koronarnih sindroma, ali ne nakon mjesec dana primjene tikagrelora ili u usporedbi s klopidogetrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s tim poremećajem (uključujući nesvjesticu ili ugradnju srčanog elektrostimulatora) u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.1).

#### Dispneja

Dispneja je prijavljena u ispitanika koji su primali tikagrelor. Dispneja je obično blagog do umjerenog intenziteta i često nestaje bez potrebe za prestankom liječenja. Bolesnici s astmom/kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB-om) mogu imati povećani apsolutni rizik od dispneje tijekom liječenja tikagrelorom. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB. Mehanizam nije razjašnjen. Ako bolesnik prijavi novu, produljenu ili pogoršanu dispneju, to treba u potpunosti istražiti i ako ju ne podnosi, liječenje tikagrelorom treba prekinuti. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.8.

#### Povišene razine kreatinina

Tijekom liječenja tikagrelorom može doći do povišenja razina kreatinina. Mehanizam nije razjašnjen. Bubrežnu funkciju treba provjeriti u skladu s rutinskom medicinskom praksom. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom preporučeno je da se bubrežna funkcija također provjeri mjesec dana nakon započinjanja liječenja tikagrelorom, s posebnom pozornošću prema bolesnicima  $\geq 75$  godina, bolesnicima s umjerenim/teškim oštećenjem bubrega i onima koji istodobno primaju terapiju blokatorima angiotenzinskih receptora.

#### Povećanje razine uratne (mokraćne) kiseline

Pri liječenju tikagrelorom može doći do hiperuricemije (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se oprez kod bolesnika s hiperuricemijom ili s uričnim artritismom u anamnezi. Kao mjera predostrožnosti, uporaba tikagrelora se ne preporučuje kod bolesnika s nefropatijom uzrokovanom povećanom koncentracijom uratne kiseline.

#### Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene tikagrelora. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojima mogu biti pridruženi neurološki problemi, bubrežna disfunkcija ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

#### Utjecaj na testove za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije (HIT)

U testu aktivacije trombocita inducirane heparinom (engl. *heparin induced platelet activation*, HIPA), koji se koristi za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije (HIT), protutijela na kompleks trombocitnog faktora 4 i heparina u serumu bolesnika aktiviraju trombocite zdravih darivatelja u prisutnosti heparina.

Kod bolesnika koji su primali tikagrelor prijavljeni su lažno negativni rezultati testa za određivanje funkcije trombocita (što uključuje, ali ne mora biti ograničeno samo na test HIPA) koji se koristi za dijagnosticiranje HIT-a. To je povezano s inhibicijom receptora P2Y<sub>12</sub> na trombocitima zdravih darivatelja u testu uslijed djelovanja tikagrelora u serumu/plazmi bolesnika. Za tumačenje nalaza testova za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje HIT-a potrebna je informacija o istodobnom liječenju tikagrelorom.

Kod bolesnika u kojih se razvije HIT potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika nastavka liječenja tikagrelorom, uzimajući u obzir i protrombotsko stanje kod HIT-a i povećan rizik od krvarenja kod istodobnog liječenja antikoagulansima i tikagrelorom.

#### Drugo

Prema odnosu uočenom u studiji PLATO između doze održavanja acetilsalicilatne kiseline i relativne djelotvornosti tikagrelora u usporedbi s klopidogrelom, istodobna primjena tikagrelora i visoke doze održavanja acetilsalicilatne kiseline (> 300 mg) se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

#### Prijevreteni prekid terapije

Prijevreteni prestanak uzimanja antitrombotične terapije, uključujući i Brilique, može rezultirati povećanim rizikom od smrti uslijed kardiovaskularnog zatajenja, infarkta miokarda ili moždanog udara zbog postojeće bolesti. Stoga treba izbjegavati prijevreteni prekid terapije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Tikagrelor je primarno supstrat i blagi inhibitor CYP3A4. Tikagrelor je također supstrat P-glikoproteina (P-gp) i slabi inhibitor P-gp-a, te može povećati izloženost supstratima P-gp-a.

### Učinci lijekova i drugih proizvoda na tikagrelor

#### Inhibitori CYP3A4

- *Jaki inhibitori CYP3A4* - istodobna primjena ketokonazola s tikagrelorom je povećala  $C_{max}$  i AUC tikagrelora za 2,4 puta, odnosno 7,3 puta.  $C_{max}$  i AUC aktivnog metabolita smanjeni su za 89%, odnosno 56%. Očekuje se da bi drugi jaki inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) imali slične učinke i stoga je istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 s tikagrelorom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
- *Umjereni inhibitori CYP3A4* - istodobna primjena diltiazema s tikagrelorom je povećala  $C_{max}$  tikagrelora za 69% i AUC tikagrelora 2,7 puta, i smanjila  $C_{max}$  aktivnog metabolita za 38%, a AUC je ostao nepromijenjen. Nisu zabilježeni učinci tikagrelora na plazmatske razine diltiazema. Drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) bi očekivano imali slične učinke i mogu se istodobno primjenjivati s tikagrelorom.
- Primijećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpa (3x200 ml). Ne očekuje se da je ova razina povećanog izlaganja klinički relevantna za većinu bolesnika.

#### Induktori CYP3A

Istodobna primjena rifampicina s tikagrelorom je smanjila  $C_{max}$  i AUC tikagrelora za 73%, odnosno za 86%.  $C_{max}$  aktivnog metabolita je bio nepromijenjen a AUC je smanjen za 46%. Očekuje se da bi drugi induktori CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) također smanjili izloženost tikagreloru. Istodobna primjena tikagrelora s potentnim induktorima CYP3A može smanjiti izloženost tikagreloru i njegovu djelotvornost, pa se njihova istodobna primjena s tikagrelorom ne preporučuje.

#### Ciklosporin (inhibitor P-gp-a i CYP3A)

Istodobna primjena ciklosporina (600 mg) s tikagrelorom povećala je  $C_{max}$  tikagrelora 2,3 puta, a njegov AUC 2,8 puta. Prisutnost ciklosporina povećala je AUC aktivnog metabolita za 32% i smanjila njegov  $C_{max}$  za 15%.

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni tikagrelora s drugim djelatnim tvarima koje su također potentni inhibitori P-gp-a i umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i kinidin) koji također mogu povećati izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lijekova ne može izbjeći, potreban je oprez prilikom njihove istodobne primjene.

#### Drugi lijekovi

Kliničke farmakološke studije interakcija su pokazale da istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom i acetilsalicilatnom kiselinom ili dezmpresinom nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku tikagrelora ili aktivnog metabolita, kao ni na ADP-induciranu agregaciju trombocita, u usporedbi sa samim tikagrelorom. Ukoliko su klinički indicirani, lijekove koji mijenjaju hemostazu treba koristiti oprezno u kombinaciji s tikagrelorom.

Odgodena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y<sub>12</sub> receptora, uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, zapažena je u bolesnika sa ACS-om liječenih sa morfinom (35% smanjenje izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom i vrijedi i za druge opioide. Klinički značaj je nepoznat, ali podaci pokazuju potencijal smanjenja djelotvornosti tikagrelora u bolesnika koji su istodobno uzimali tikagrelor i morfin. U bolesnika sa ACS-om kod kojih se morfin ne može prekinuti i u kojih se brzi inhibitori P2Y<sub>12</sub> receptora smatraju neophodnim, može se razmotriti uporaba parenteralnih inhibitora P2Y<sub>12</sub> receptora.

### Učinci tikagrelora na druge lijekove

### Lijekovi koje metabolizira CYP3A4

- *Simvastatin* – istodobna primjena tikagrelora sa simvastatinom je povećala  $C_{max}$  simvastatina za 81% i AUC simvastatina za 56%, i povećala je  $C_{max}$  simvastatinske kiseline za 64% i AUC simvastatinske kiseline za 52% s nekim pojedinačnim povećanjima od 2 do 3 puta. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina koje prelaze 40 mg dnevno može uzrokovati nuspojave uzrokovane simvastatinom, što treba odvagati u odnosu na potencijalne prednosti. Nije bilo učinka simvastatina na plazmatsku razinu tikagrelora. Tikagrelor bi mogao imati sličan učinak na lovastatin. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina ili lovastatina većima od 40 mg se ne preporučuje.
- *Atorvastatin* – istodobna primjena atorvastatina i tikagrelora je povećala  $C_{max}$  atorvastatinske kiseline za 23% i AUC atorvastatinske kiseline za 36%. Slična su povećanja AUC-a i  $C_{max}$  uočena za sve metabolite atorvastatinske kiseline. Ova povećanja ne smatraju se klinički značajnima.
- Ne može se isključiti sličan učinak na druge statine koje metabolizira CYP3A4. Bolesnici u studiji PLATO koji su primali tikagrelor uzimali su različite statine, bez vođenja računa o povezanosti sa sigurnošću primjene statina u 93% kohorte PLATO-a koja je uzimala ove lijekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena tikagrelora i supstrata CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. cisaprid ili ergot alkaloidi), budući da tikagrelor može povećati izloženost ovim lijekovima.

### Supstrati P-gp-a (uključujući digoksin, ciklosporin)

Istodobna primjena tikagrelora povećala je  $C_{max}$  digoksina za 75% i AUC digoksina za 28%. Srednje vrijednosti najnižih razina digoksina bile su povećane oko 30% kod istodobne primjene tikagrelora s pojedinim individualnim maksimalnim povećanjima do dva puta. Prisutnost digoksina nije imala učinka na  $C_{max}$  i AUC tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se lijekovi uske terapijske širine koji ovise o P-gp, kao što je digoksin, daju istodobno s tikagrelorom.

Nije bilo učinka tikagrelora na razine ciklosporina u krvi. Učinak tikagrelora na ostale supstrate P-gp nije proučavan.

### Lijekovi koje metabolizira CYP2C9

Istodobna primjena tikagrelora s tolbutamidom je rezultirala u nepromijenjenim plazmatskim razinama oba lijeka, što upućuje na to da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 te da je malo vjerojatno da mijenja metabolizam lijekova posredovan CYP2C9 kao npr. za varfarin ili tolbutamid.

### Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena tikagrelora i levonorgestrela i etinilestradiola je povećala izloženost etinilestradiolu za približno 20%, ali nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela. Ne očekuje se klinički značajan učinak na djelotvornost oralnog kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol istodobno primjenjuju s tikagrelorom.

### Lijekovi za koje je poznato da potiču bradikardiju

Budući da su primijećene većinom asimptomatske ventrikularne pauze i bradikardija potreban je oprez pri primjeni tikagrelora istodobno s lijekovima za koje je poznato da potiču bradikardiju (vidjeti dio 4.4). Međutim, nisu uočeni dokazi o klinički značajnim nuspojavama tijekom studije PLATO nakon istodobne primjene s jednim ili više lijekova za koje se zna da potiču bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

### Druge istodobne terapije

U kliničkim studijama, tikagrelor se obično primjenjivao s acetilsalicilatnom kiselinom, inhibitorima protonske pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatorima angiotenzinskih receptora koji su se primjenjivali dugoročno po potrebi za pridružena medicinska stanja, kao i s heparinom, heparinom niske molekularne težine i intravenskim

inhibitorima GpIIb/IIIa koji su se primjenjivali kratkoročno (vidjeti dio 5.1). Nisu uočeni znakovi klinički značajnih štetnih interakcija s ovim lijekovima.

Istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom ili dezmopresinom nije imala učinka na pretrage: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), aktivirano vrijeme zgrušavanja (*activated coagulation time* - ACT) ili faktor zgrušavanja Xa. Ipak, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija potreban je oprez pri istodobnoj primjeni tikagrelora s lijekovima za koje se zna da mijenjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih kožnih krvarenja prilikom primjene lijekova iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), potreban je oprez pri primjeni ovih lijekova s tikagrelorom s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi bi trebale koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere kako bi izbjegle trudnoću tijekom terapije tikagrelorom.

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tikagrelora u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti tikagrelor tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tikagrelor i njegovi aktivni metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tikagrelorom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Tikagrelor nije imao učinak na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tikagrelor ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja tikagrelorom prijavljene su omaglica i konfuzija. Stoga, bolesnici koji osjete ove simptome trebaju biti oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil tikagrelora procijenjen je u dva velika ispitivanja ishoda faze 3 (PLATO i PEGASUS), uključujući više od 39 000 bolesnika (vidjeti dio 5.1).

U studiji PLATO, incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali klopido­grel (7,4% naprema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali samo acetilsalicilatnu kiselinu (16,1% za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom naprema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom). Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika liječenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispneja (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični prikaz nuspojava

Nakon provedenih studija, te nakon stavljanja tikagrelora u promet uočene su sljedeće nuspojave (Tablica 1).



Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (SOC, engl. *System organ class*). Unutar svakog SOC-a, nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti i prikazane prema ozbiljnosti, padajućim redoslijedom. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 – nuspojave prema učestalosti i klasifikaciji organskog sustava (SOC)**

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>			Krvarenja tumora <sup>a</sup>	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Krvarenja povezana s poremećajima krvi <sup>b</sup>			Trombotična trombocitopenična purpura <sup>c</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			Preosjetljivost, uključujući angioedem <sup>c</sup>	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hiperuricemija <sup>d</sup>	Giht/Urični artritis		
<i>Psijatrijski poremećaji</i>			Konfuzija	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Omaglica, sinkopa, glavobolja	Intrakranijalno krvarenje <sup>m</sup>	
<i>Poremećaji oka</i>			Krvarenje oka <sup>e</sup>	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Vrtoglavica	Krvarenje uha	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Hipotenzija		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	Dispneja	Krvarenja u dišnom sustavu <sup>f</sup>		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Krvarenja u probavnom sustavu <sup>g</sup> , proljev, mučnina, dispepsija, konstipacija	Retroperitonealno krvarenje	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Potkožno ili kožno krvarenje <sup>h</sup> , osip, pruritus		
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			Mišićno krvarenje <sup>i</sup>	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Krvarenje u urinarnom traktu <sup>j</sup>		

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Krvarenje u reproduktivnom sustavu <sup>k</sup>	
Pretrage		Povišen kreatinin u krvi <sup>d</sup>		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Krvarenje nakon zahvata, traumatsko krvarenje <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> npr. krvarenje raka mokraćnog mjehura, raka želuca ili raka debelog crijeva

<sup>b</sup> npr. povećana sklonost stvaranju modrica, spontanom hematomu, hemoragijskoj diatezi

<sup>c</sup> Identificirano nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>d</sup> Učestalosti dobivene iz laboratorijskih pretraga (razina uratne kiseline se povećava do >gornje granice normale u odnosu na početnu vrijednost koja je ispod ili unutar referentnog raspona. Razina kreatinina se povećava do >50% od početne vrijednosti), a ne učestalost prijave nuspojava.

<sup>e</sup> npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

<sup>f</sup> npr. epistaksa, hemoptiza

<sup>g</sup> npr. gingivalno krvarenje, rektalno krvarenje, krvarenje ulkusa na želucu

<sup>h</sup> npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

<sup>i</sup> npr. hemartroza, krvarenje mišića

<sup>j</sup> npr. hematurija, hemoragijski cistitis

<sup>k</sup> npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopausalno krvarenje

<sup>l</sup> npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

<sup>m</sup> tj. spontano, povezano s postupkom ili traumatsko intrakranijalno krvarenje

## Opis odabranih nuspojava

### Krvarenje

#### Zaključci o krvarenju iz studije PLATO

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PLATO je prikazan u tablici 2.

**Tablica 2 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meierova procjena nakon 12 mjeseci (PLATO)**

	Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno N=9235	Klopidogrel N=9186	p-vrijednost*
PLATO ukupno velika	11,6	11,2	0,4336
PLATO velika fatalna / opasna po život	5,8	5,8	0,6988
Ne-CABG PLATO velika	4,5	3,8	0,0264
Ne-proceduralna PLATO velika	3,1	2,3	0,0058
PLATO ukupna velika + manja	16,1	14,6	0,0084
Ne-proceduralna PLATO velika + manja	5,9	4,3	<0,0001
Definirana po TIMI kao velika	7,9	7,7	0,5669
Definirana po TIMI kao velika + manja	11,4	10,9	0,3272

#### Definicije kategorija krvarenja:

**Velika fatalna / krvarenja opasna po život:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili transfuzijom ≥4 jedinice eritrocita; ili je fatalno; ili je intrakranijalno; ili je intraperikardijalno sa srčanom tamponadom; ili s hipovolemijom šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju.

**Ostala velika:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposobljenje osobe.

**Manje krvarenje:** Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

**Veliko TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) krvarenje:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili intrakranijalnim krvarenjem.

**Manje TIMI krvarenje:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

\*p-vrijednost izračunata iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom kao jedinom eksplanatornom varijablom

Tikagrelor i klopido­gel se nisu razlikovali u pogledu učestalosti krvarenja za PLATO velika fatalna/krvarenja opasna po život, PLATO ukupna velika krvarenja, TIMI velika krvarenja, ili TIMI manja krvarenja (tablica 2). Međutim, više se PLATO kombiniranih velikih + manjih krvarenja dogodilo sa tikagrelorom u usporedbi s klopido­gelom. Nekoliko bolesnika u PLATO studiji je imalo fatalna krvarenja: 20 (0,2%) s tikagrelorom i 23 (0,3%) s klopido­gelom (vidjeti dio 4.4).

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, zemljopisna regija, komorbiditeti, istodobna terapija i povijest bolesti, uključujući prethodni moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku, ništa od navedenog nije moglo predvidjeti ukupno ili ne-proceduralno krvarenje u ispitivanju PLATO. Stoga nije izdvojena niti jedna skupina kao rizična za neku od podskupina krvarenja.

**Krvarenje povezano s CABG:**

U studiji PLATO, 42% od 1584 bolesnika (12% kohorte) koji su bili podvrgnuti operaciji aortokoronarne prenosnice (CABG) imali su PLATO veliko fatalno/krvarenje koje ugrožava život bez razlike između liječenih skupina. Do fatalnog krvarenja u ispitanika s CABG-om došlo je u po 6 ispitanika u svakoj liječenoj skupini (vidjeti dio 4.4).

**Krvarenje koje nije povezano s CABG i krvarenje koje nije povezano s procedurama:**

Tikagrelor i klopido­gel se nisu razlikovali u pogledu ne-CABG PLATO-definiranih velikih fatalnih/opasnih po život krvarenja, ali su PLATO-definirana ukupna velika, TIMI velika i TIMI velika + manja krvarenja bila češća s tikagrelorom. Slično tome, kad se otklone sva krvarenje povezana s postupcima, više krvarenja se dogodilo s tikagrelorom nego s klopido­gelom (tablica 2). Prekid liječenja zbog neproceduralnog krvarenja je bio češći za tikagrelor (2,9%) nego za klopido­gel (1,2%;  $p < 0,001$ ).

**Intrakranijalno krvarenje:**

Zabilježeno je više neproceduralnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom ( $n=27$  krvarenja u 26 ispitanika, 0,3%) u odnosu na klopido­gel ( $n=14$  krvarenja, 0,2%) od čega je 11 krvarenja s tikagrelorom i jedno s klopido­gelom bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

*Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS*

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PEGASUS je prikazan u tablici 3.

**Tablica 3 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meireova procjena nakon 36 mjeseci (PEGASUS)**

	<b>Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 6958</b>	<b>Samo acetilsalicilatna kiselina N = 6996</b>	
<b>Sigurnosni ishodi</b>	<b>KM%</b>	<b>Omjer hazarda (95% CI)</b>	<b>KM% <i>p</i>-vrijednost</b>
<b>Kategorije krvarenja definirane po TIMI</b>			
TIMI Velika	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1 <0,0001
Fatalna	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
Ostala TIMI velika	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5 <0,0001
TIMI velika ili manja	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4 <0,0001

	<b>Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 6958</b>	<b>Samo acetilsalicilatna kiselina N = 6996</b>		
<b>Sigurnosni ishodi</b>	<b>KM%</b>	<b>Omjer hazarda (95% CI)</b>	<b>KM%</b>	<b>p-vrijednost</b>
TIMI velika ili manja ili koja zahtijevaju medicinsku pozornost	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
<b>Kategorije krvarenja definirane po PLATO</b>				
PLATO Velika	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatalna/opasna po život	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Ostala PLATO velika	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO velika ili manja	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

**Definicije kategorija krvarenja:**

**TIMI velika:** Fatalno krvarenje, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI klinički jasni znakovi krvarenja povezanog sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od  $\geq 50$  g/l, ili, kada Hgb nije dostupan, smanjenjem hematokrita (Hct) od 15%.

**Fatalna:** Događaj krvarenja koji je izravno doveo do smrti unutar 7 dana.

**ICH:** Intrakranijalno krvarenje

**Ostala TIMI velika:** Ne-fatalna, ne-ICH TIMI velika krvarenja

**TIMI manja:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

**TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost:** Koja zahtijevaju intervenciju, ILI koja su dovela do hospitalizacije, ILI koja zahtijevaju hitnu medicinsku procjenu.

**PLATO Velika Fatalna/opasna po život:** Fatalna krvarenja, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI intraperikardijalno krvarenje sa srčanom tamponadom, ILI sa hipovolemijom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju, ILI klinički vidljivo sa smanjenjem hemoglobina od  $>50$  g/l ili transfuzijom  $\geq 4$  jedinice eritrocita

**Ostala PLATO velika:** Značajno onesposobljenje osobe, ILI klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l, ILI transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita.

**PLATO manja:** Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja bila su češća za tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno nego za samo acetilsalicilatnu kiselinu. Nije zamijećen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je za intrakranijalna krvarenja zamijećeno samo malo povećanje, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Bilo je nekoliko fatalnih događaja krvarenja tijekom studije, 11 (0,3%) za tikagrelor od 60 mg i 12 (0,3%) za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom. Opažen povećani rizik od TIMI velikih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg bio je primarno posljedica veće učestalosti Drugih TIMI velikih krvarenja, potaknutih događajima u probavnom organskom sustavu.

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika zamijećeni su i za kategorije TIMI velika ili manja te PLATO velika i PLATO velika ili manja (vidjeti tablicu 3). Prekid liječenja zbog krvarenja bio je češći za tikagrelor od 60 mg, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaža (klasificirana kao TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja za tikagrelor od 60 mg bio je dosljedan u višestrukim prethodno definiranim podskupinama (npr. po dobi, spolu, tjelesnoj težini, rasi, geografskoj regiji, istodobno prisutnim stanjima, istodobno primjenjivanim lijekovima i anamnezi) za događaje krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili manja te PLATO velika.

**Intrakranijalno krvarenje:**

Spontana intrakranijalna krvarenja prijavljena su sa sličnim stopama za tikagrelor od 60 mg i terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 13, 0,2% u obje terapijske skupine). Za traumatska i proceduralna intrakranijalna krvarenja pokazano je malo povećanje za tikagrelor od 60 mg (n = 15,

0,2%), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 10, 0,1%). Bilo je 6 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg i 5 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Incidencija intrakranijalnih krvarenja bila je niska u obje terapijske skupine, uzevši u obzir značajne komorbiditete i kardiovaskularne rizične faktore ispitivane populacije.

#### Dispneja

Dispneju, osjećaj nedostatka zraka, su prijavili bolesnici liječeni s tikagrelorom. U studiji PLATO, štetni događaj dispneju (dispneja, dispneja u mirovanju, dispneja uslijed fizičkog napora, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja), sve zajedno, je prijavilo 13,8% bolesnika liječenih tikagrelorom i 7,8% bolesnika liječenih klopidogetrelom. Kod 2,2% bolesnika koji su primali tikagrelor i kod 0,6% koji su primali klopidogetrel ispitivači su smatrali da je dispneja uzročno povezana s terapijom u studiji PLATO, a nekoliko dispneja je bilo ozbiljno (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogetrel), (vidjeti dio 4.4). Većina prijavljenih simptoma dispneje bila je blage do umjerene jačine i većina je prijavljena kao jedna epizoda rano nakon početka liječenja.

U usporedbi s klopidogetrelom, bolesnici s astmom/KOPB-om liječeni tikagrelorom mogu imati povećani rizik od pojave dispneje koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor u odnosu na 0,53% klopidogetrel) i ozbiljne dispneje (0,38% tikagrelor u odnosu na 0,00% s klopidogetrelom). Sveukupno, ovaj je rizik bio veći nego kod ukupne populacije u studiji PLATO. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB (vidjeti dio 4.4).

Oko 30% epizoda je razriješeno unutar 7 dana. Studija PLATO je uključivala bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca, KOPB-om ili astmom; ovi bolesnici kao i stariji ispitanici su vjerojatnije prijavljivati dispneju. Za tikagrelor, 0,9% bolesnika je prestalo s uzimanjem ispitivane djelatne tvari zbog dispneje u usporedbi s 0,1% bolesnika koji su uzimali klopidogetrel. Veća učestalost dispneje s tikagrelorom nije povezana s novim ili pogoršanim srčanom ili plućnom bolešću (vidjeti dio 4.4). Tikagrelor ne utječe na testove plućne funkcije.

U studiji PEGASUS, dispneja je prijavljena u 14,2% bolesnika koji su uzimali tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno i u 5,5% bolesnika koji su uzimali samo acetilsalicilatnu kiselinu. Kao i u studiji PLATO, najviše prijavljenih događaja dispneje bilo je blage do umjerene jačine (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji su prijavljivali dispneju češće su bili starije dobi i češće su na početku ispitivanja imali dispneju, KOPB ili astmu.

#### Pretrage

Povišenje razine uratne kiseline: u studiji PLATO, serumska razina uratne kiseline povećana je iznad normalne gornje granice u 22% bolesnika koji su primali tikagrelor u odnosu na 13% bolesnika koji su primali klopidogetrel. Odgovarajuće vrijednosti u studiji PEGASUS bile su 9,1%, 8,8% odnosno 5,5% za tikagrelor u dozi od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo. Srednja koncentracija uratne kiseline u serumu povećana je za oko 15% s tikagrelorom u odnosu na oko 7,5% s klopidogetrelom, a nakon prekida liječenja smanjena je na oko 7% za tikagrelor, ali smanjenje nije primijećeno za klopidogetrel. U studiji PEGASUS, zapaženo je reverzibilno povećanje srednje serumske razine uratne kiseline od 6,3% odnosno 5,6% za tikagrelor od 90 mg odnosno 60 mg, u usporedbi sa smanjenjem od 1,5% u skupini koja je primala placebo. U studiji PLATO, učestalost uričnog artritisa bila je 0,2% za tikagrelor u odnosu na 0,1% za klopidogetrel. Odgovarajuće vrijednosti za giht/urični artritis u studiji PEGASUS bile su 1,6%, 1,5% i 1,1% za tikagrelor od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Tikagrelor je dobro podnošljiv u jednokratnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost je bila ograničavajuća za dozu u ispitivanju povećavanja jednokratne doze. Druge klinički značajne nuspojave koje se mogu dogoditi pri predoziranju uključuju dispneju i ventrikularne pauze (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja, mogu se pojaviti gore navedene nuspojave, pa treba razmisliti o praćenju EKG-a.

Trenutno nema poznatog antidota koji može poništiti učinke tikagrelora i tikagrelor se ne može dijalizirati (vidjeti dio 5.2). Terapija u slučaju predoziranja treba slijediti standardnu lokalnu medicinsku praksu. Očekivani učinak prekomjerne doze tikagrelora je produljeno trajanje rizika od krvarenja povezano s inhibicijom trombocita. Malo je vjerojatno da će transfuzija trombocita biti od kliničke koristi u bolesnika sa krvarenjem (vidjeti dio 4.4). Ako dođe do krvarenja treba poduzeti druge odgovarajuće potporne mjere.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin, ATK oznaka: B01AC24

#### Mehanizam djelovanja

Brilique sadrži tikagrelor, koji pripada kemijskoj skupini ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP), peroralni je, direktno djelujući, selektivni antagonist P2Y<sub>12</sub> receptora koji se reverzibilno veže i sprječava ADP-om posredovanu, o P2Y<sub>12</sub> ovisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprječava vezanje ADP-a, ali kada je vezan na P2Y<sub>12</sub> receptore sprječava prijenos signala izazvan ADP-om. Budući da trombociti sudjeluju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotske bolesti, pokazalo se da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik za kardiovaskularne događaje kao što su smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Tikagrelor također podiže lokalne endogene razine adenzina inhibicijom uravnotežujućeg transportera nukleozida-1 (ENT-1).

Zabilježeno je da tikagrelor, kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pospješuje sljedeće adenzinom inducirane učinke: vazodilataciju (mjereno kao povećanje koronarnog protoka krvi kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom; glavobolja), inhibiciju funkcije trombocita (mjereno *in vitro* u ljudskoj punoj krvi) i dispneju. Međutim, veza između primijećenog porasta razine adenzina i kliničkih ishoda (npr. morbiditet-mortalitet) nije potpuno razjašnjena.

#### Farmakodinamički učinci

##### Nastup djelovanja

U bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija na acetilsalicilatnoj kiselini, tikagrelor pokazuje brz nastup farmakološkog učinka kako je pokazano srednjom vrijednošću inhibicije agregacije trombocita (Inhibition of Platelet Aggregation - IPA) od oko 41% za tikagrelor 0,5 sati nakon 180 mg udarne doze, s maksimalnim IPA učinkom od 89% za 2 – 4 sata nakon uzimanja doze, koji je održan između 2 – 8 sati. 90% bolesnika imalo je konačnu razinu IPA >70% do 2 sata nakon uzimanja doze.

##### Prestanak djelovanja

Ako se planira ugradnja aortokoronarne prenosnice, povećan je rizik od krvarenja zbog tikagrelora u odnosu na klopidogrel ako se prestane s uzimanjem u roku kraćem od 96 sati prije postupka.

##### Podaci o promjeni lijeka

Prebacivanje s klopidogrela od 75 mg na tikagrelor od 90 mg dvaput dnevno rezultira apsolutnim povećanjem IPA od 26,4% i prebacivanje s tikagrelora na klopidogrel rezultira apsolutnim

smanjenjem IPA od 24,5%. Bolesnici se mogu prebaciti s klopidogrela na tikagrelor bez ikakvog prekidanja antitrombotičnog učinka (vidjeti dio 4.2).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički dokazi o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora dobiveni su iz dva klinička ispitivanja faze 3:

- Studija PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Otcomes], usporedba tikagrelora i klopidogrela, oba primijenjena u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.
- Studija PEGASUS TIMI-54 [Prevention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Sndrome Patients], usporedba kombinacije tikagrelora i acetilsalicilatne kiseline sa samostalnom terapijom acetilsalicilatnom kiselinom.

#### Studija PLATO (akutni koronarni sindromi)

U studiju PLATO uključeno je 18 624 bolesnika u roku od 24 sata od pojave simptoma nestabilne angine, infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), te su inicijalno bili zbrinuti medikamentozno, ili liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), ili CABG-om.

#### *Klinička djelotvornost*

Tikagrelor od 90 mg dvaput na dan, uz svakodnevno uzimanje acetilsalicilatne kiseline, pokazao je superiornost u odnosu na klopidogrel od 75 mg dnevno u sprječavanju složene mjere ishoda koja se sastojala od KV smrti, infarkta miokarda [IM], ili moždanog udara, što se najviše pokazalo kod KV smrti i IM. Bolesnici su primili 300 mg udarne doze klopidogrela (moguće i 600 mg ako su imali PCI) ili 180 mg tikagrelora.

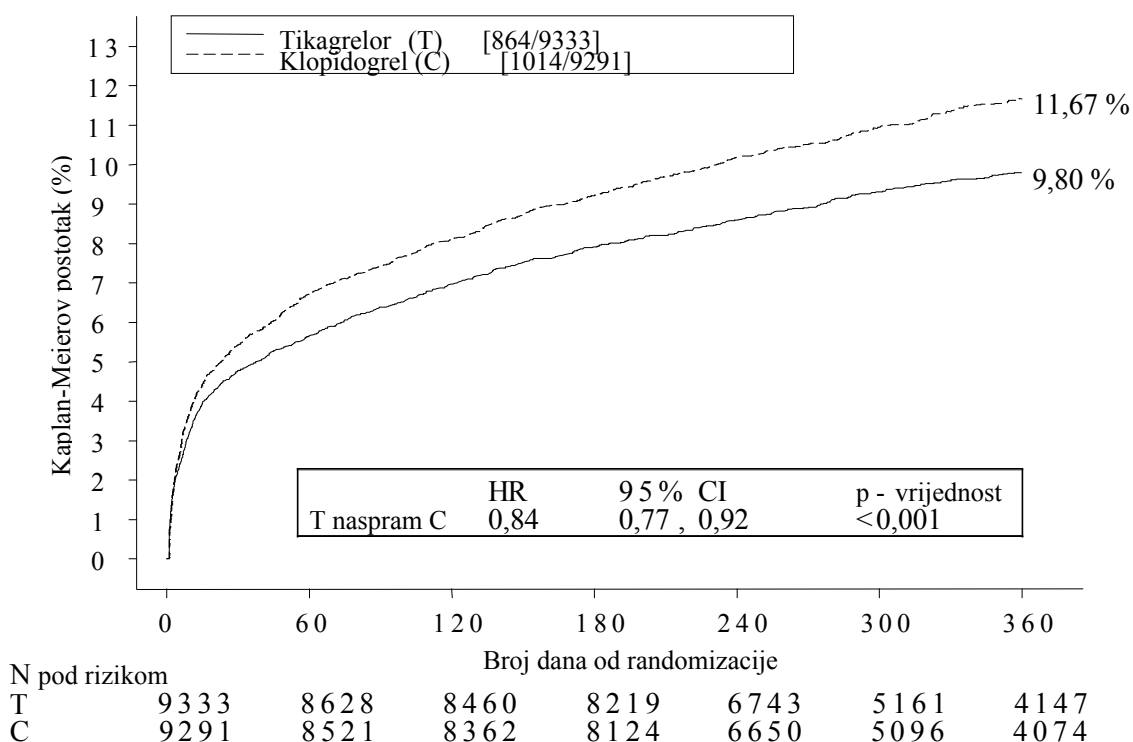
Rezultati su se rano pojavili (smanjenje apsolutnog rizika - *absolute risk reduction* [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika - *Relative Risk Reduction* [RRR] od 12% nakon 30 dana), s trajnim učinkom liječenja tijekom cijelog razdoblja od 12 mjeseci, rezultirajući smanjenjem apsolutnog rizika (ARR) od 1,9% godišnje i relativnog rizika (RRR) od 16%. Ovo ukazuje da je prikladno liječiti bolesnike tikagrelorom u dozi od 90 mg dvaput dnevno tijekom 12 mjeseci (vidjeti dio 4.2). Liječenje 54 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tikagrelorom umjesto klopidogrelom spriječiti će 1 aterotrombotični događaj; liječenje 91 bolesnika spriječiti će 1 KV smrt (pogledajte sliku 1 i tablicu 4).

Terapijski učinak tikagrelora nad klopidogrelom je konzistentan u mnogim podskupinama, uključujući tjelesnu težinu; spol; šećernu bolest, prolazne ishemijske napade ili ne-hemoragični moždani udar ili ponovnu vaskularizaciju u anamnezi; istodobnu terapiju uključujući heparine, inhibitore GpIIb/IIIa i inhibitore protonske pumpe (vidjeti dio 4.5); konačni indeks događaja po dijagnozi (STEMI, NSTEMI ili nestabilna angina); i smjer liječenja predviđen pri randomizaciji (invazivni ili medikamentozni).

Slabo signifikantna terapijska interakcija uočena je unutar zemljopisnih regija, gdje omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio* - HR) za primarnu mjeru ishoda studije ide u korist tikagrelora u cijelom svijetu, osim u Sjevernoj Americi, koja je predstavljala približno 10% ukupne populacije u studiji, gdje ide u korist klopidogrela (p-vrijednost interakcije = 0,045). Istraživačke analize ukazuju na moguću povezanost s dozama acetilsalicilatne kiseline na način da je primijećena smanjena djelotvornost tikagrelora sa povećanjem doze acetilsalicilatne kiseline. Kronične dnevne doze acetilsalicilatne kiseline uz tikagrelor trebale bi iznositi 75 - 150 mg (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Slika 1 prikazuje procjenu rizika za prvo pojavljivanje bilo kojeg događaja složene mjere ishoda djelotvornosti.

**Slika 1 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PLATO)**



Tikagrelor je smanjio pojavljivanje primarne složene mjere ishoda u usporedbi s klopidogrelom u obje populacije nestabilne angine/NSTEMI i STEMI (tablica 4). Prema tome, Brilique od 90 mg dvaput dnevno primijenjen zajedno s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline može se primjenjivati u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, infarkt miokarda bez ST elevacije [NSTEMI] ili infarkt miokarda sa ST elevacijom [STEMI]); uključujući bolesnike koji su liječeni lijekovima kao i one koji su liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aortokoronarnom prenosnicom (CABG).

**Tablica 4 - Analiza primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9333</b>	<b>Klopidogrel 75 mg jedanput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/god)</b>	<b>RRR<sup>a</sup>(%) (95% CI)</b>	<b>p- vrijednost</b>
kardiovaskularna (KV) smrt, infarkt miokarda (IM) (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
bolesnici predviđeni za invazivno liječenje	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
bolesnici predviđeni za medikamentozno liječenje	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (isklj. tihi IM) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Moždani udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249



ukupna smrtnost, IM (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, ukupni IM, moždani udar, SRI, RI, TIA, ili drugih ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Smrtnost od svih uzroka	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitivna tromboza stenta	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika = (1-omjer hazarda) x 100%. Negativni RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

<sup>b</sup>isključuje tihi IM.

<sup>c</sup>SRI = ozbiljna ponovljena ishemija; RI = ponovljena ishemija; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; ATE = arterijski trombotični događaj. Ukupni IM uključuje tihi (subklinički) IM, a za datum događaja uzima se datum otkrivanja događaja.

<sup>d</sup>nominalna vrijednost značaja; svi drugi su formalno statistički značajni u prethodno definiranom hijerarhijskom testiranju.

### *Genetičko podispitivanje PLATO*

Genotipizacija CYP2C19 i ABCB1 kod 10 285 bolesnika u studiji PLATO je dala povezanost genotipskih skupina s ishodima studije PLATO. Na superiornost tikagrelora nad klopidogrelom u smanjenju velikih KV događaja genotip CYP2C19 i ABCB1 bolesnika nije značajno utjecao. Slično kao i u ukupnoj studiji PLATO, ukupno veliko krvarenje u studiji PLATO se nije razlikovalo između tikagrelora i klopidogrela, bez obzira na genotip CYP2C19 i ABCB1. Ne-CABG veliko PLATO krvarenje je bilo povećano s tikagrelorom u usporedbi s klopidogrelom kod bolesnika koji imaju gubitak jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je slično klopidogrelu kod bolesnika bez gubitka funkcionalnih alela.

### *Kombinacija djelotvornosti i sigurnosti primjene*

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti primjene koji se odnose na kombinacije događaja (KV smrti, IM, moždanog udara ili PLATO definiranih „ukupnih velikih“ krvarenja) pokazuju da se prednosti u djelotvornosti tikagrelora u odnosu na klopidogrel ne smanjuju zbog incidencije većih krvarenja (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) tijekom razdoblja od 12 mjeseci nakon ACS-a.

### *Klinička sigurnost*

#### Podispitivanje Holter:

Kako bi proučili pojavljivanje ventrikularnih stanki i drugih aritmijskih epizoda tijekom studije PLATO, istraživači su izvršili promatranje Holterom na podskupini od skoro 3000 bolesnika od kojih je približno 2000 imalo očitavanja i u akutnoj fazi njihovog akutnog koronarnog sindroma i nakon jednog mjeseca. Primarna varijabla od interesa bila je pojava ventrikularnih stanki  $\geq 3$  sekunde. Više bolesnika imalo je ventrikularne pauze s tikagrelorom (6,0%) nego s klopidogrelom (3,5%) u akutnoj fazi; i 2,2% odnosno 1,6% nakon mjesec dana (vidjeti dio 4.4). Povećanje u ventrikularnim stankama u akutnoj fazi akutnog koronarnog sindroma bilo je izraženije kod bolesnika koji su primali tikagrelor s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) u anamnezi (9,2% u odnosu na 5,4% kod bolesnika bez anamneze KZS; za ispitanike s klopidogrelom 4,0% u onih koji su imali anamnezu KZS u odnosu na 3,6% onih koji je nisu imali). Ova se neravnoteža nije pojavila u roku jednog mjeseca: 2,0% u odnosu na 2,1% za ispitanike s tikagrelorom sa i bez anamneze KZS; te 3,8% u odnosu na 1,4% za ispitanike s klopidogrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s ovom neravnotežom (uključujući ugradnju elektrostimulatora) u ovoj populaciji bolesnika.

### *Studija PEGASUS (infarkta miokarda u anamnezi)*

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uvjetovana, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, međunarodna, multicentrična studija s paralelnim skupinama koja je uključivala 21 162 bolesnika, za procjenu prevencije aterotrombotskih događaja s tikagrelorom primjenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dvaput dnevno ili 60 mg dvaput dnevno) u kombinaciji s

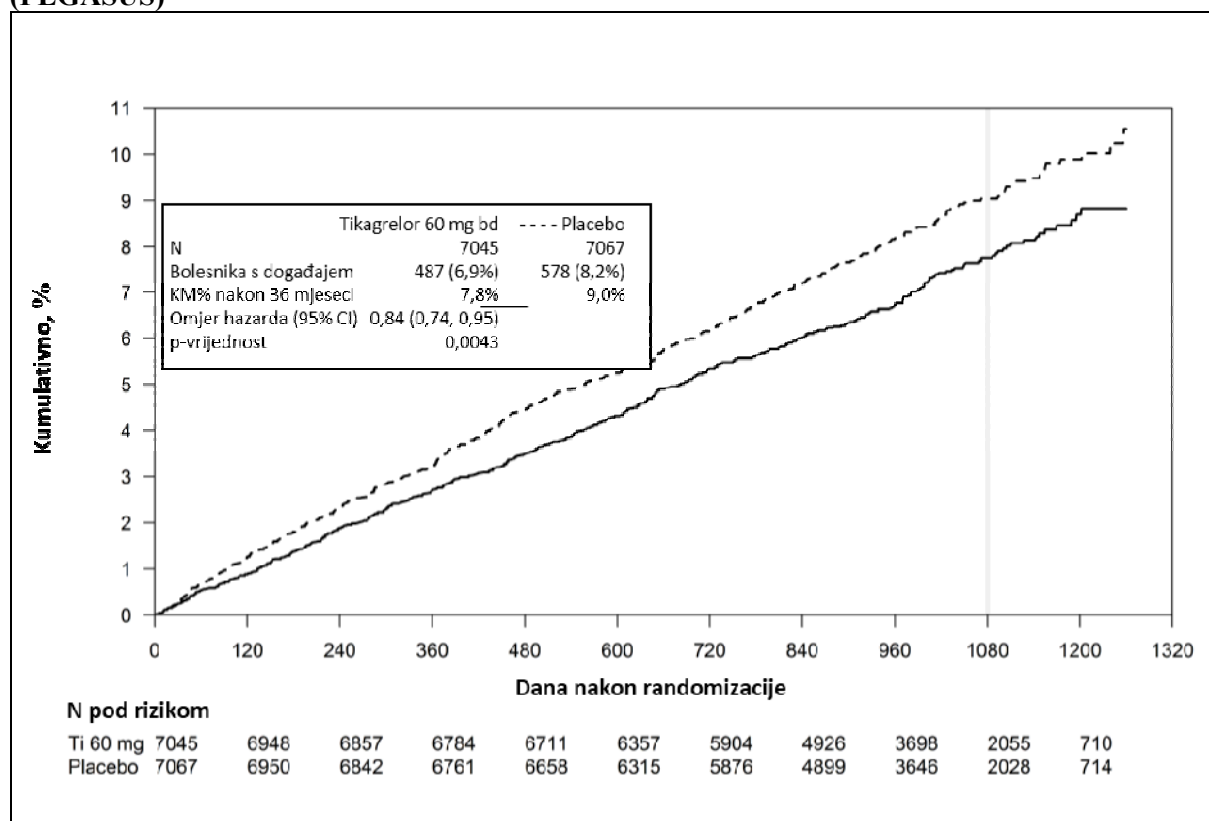
acetilsalicilatnom kiselinom (75 – 150 mg), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi i dodatnim rizičnim faktorima za aterotrombozu.

Za sudjelovanje u studiji bili su podobni bolesnici u dobi od 50 ili više godina, s IM u anamnezi (1 do 3 godine prije randomizacije) te koji su imali najmanje jedan od sljedećih rizičnih čimbenika za aterotrombozu: dob  $\geq 65$  godina, diabetes mellitus kojeg je potrebno liječiti, drugi prethodni IM, dokaz bolesti koronarnih arterija koja zahvaća višestruke krvne žile ili kronično oštećenje funkcije bubrega koje nije u završnom stadiju.

Bolesnici nisu bili pogodni za sudjelovanje ako je postojala planirana primjena antagonista P2Y12 receptora, dipiridamola, cilostazola ili antikoagulantne terapije tijekom razdoblja ispitivanja; ako su imali poremećaj krvarenja ili povijest ishemijskog moždanog udara ili intrakranijalnog krvarenja, tumor središnjeg živčanog sustava ili abnormalnost intrakranijalnih krvnih žila; ako su imali krvarenje u probavnom sustavu unutar prethodnih 6 mjeseci ili veliki kirurški zahvat unutar prethodnih 30 dana.

### Klinička djelotvornost

**Slika 2 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, IM i moždanog udara (PEGASUS)**



**Tablica 5 – Analiza primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti (PEGASUS)**

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilatna kiselina N = 7067		p-vrijednost
	Bolesnici s događajem	KM %	HR (95% CI)	Bolesnici s događajem	KM %	
Primarni ishod						
Kompozitni ishod KV smrt /IM /moždani udar	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilatna kiselina N = 7067		p- vrijednost
	Bolesnici s događajem	KM %	HR (95% CI)	Bolesnici s događajem	KM %	
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Moždani udar	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundarni ishod						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalitet svih uzroka	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Omjeri hazarda i p-vrijednosti su izračunate odvojeno za tikagrelor naprema terapiji samo acetilsalicilatnom kiselinom iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

KM postotak izračunat nakon 36 mjeseci.

Napomena: broj prvih događaja za komponente KV smrt, IM i moždani udar su stvarni broj prvih događaja za svaku komponentu i ne zbrajaju se u broj događaja u kompozitnom ishodu.

(s) označava statističku značajnost

CI = interval pouzdanosti; KV = kardiovaskularni; HR = omjer hazarda; KM = Kaplan-Meier; IM = infarkt miokarda; N = broj bolesnika.

Oba režima tikagrelora, 60 mg dvaput dnevno i 90 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom bili su superiorni u odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji aterotrombotskih događaja (kompozitni ishod: KV smrt, IM i moždani udar), uz dosljedan učinak liječenja tijekom cijelog perioda ispitivanja, rezultirajući sa 16% RRR i 1,27% ARR za tikagrelor 60 mg te 15% RRR i 1,19% ARR za tikagrelor 90 mg.

Iako su profili djelotvornosti za doze od 90 mg i 60 mg bili slični, postoje dokazi da se niža doza bolje podnosi i ima bolji sigurnosni profil s obzirom na rizik od krvarenja i dispneje. Stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja (KV smrt, IM i moždani udar) u bolesnika s IM u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskih događaja preporučuje samo primjena lijeka Brilique od 60 mg dvaput dnevno u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

U odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom, tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno značajno je smanjio primarni kompozitni ishod KV smrti, IM i moždanog udara. Svaka od komponenti doprinijela je smanjenju primarnog kompozitnog ishoda (KV smrt 17% RRR, IM 16% RRR i moždani udar 25% RRR).

RRR za kompozitni krajnji ishod od 1. do 360. dana (17% RRR) te od 361. dana nadalje (16% RRR) bio je sličan. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Nije bilo dokaza o koristi (bez smanjenja primarnog kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, IM i moždanog udara, ali povećanje velikog krvarenja) kada se tikagrelor u dozi od 60 mg dvaput dnevno primjenjivao u klinički stabilnih bolesnika koji su imali IM prije >2 godine, ili više od godinu dana nakon prekida liječenja prethodnim inhibitorom ADP receptora (također vidjeti dio 4.2).

#### *Klinička sigurnost*

Stopa prekida liječenja tikagrelorom u dozi od 60 mg zbog krvarenja i dispneje bila je viša u bolesnika u dobi od >75 godina (42%) nego u mlađih bolesnika (raspon: 23 – 31%), uz razliku naprema placebo višu od 10% (42% naprema 29%) u bolesnika starijih od 75 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Brilique u svim podskupinama pedijatrijske populacije s akutnim koronarnim sindromom ili infarktom miokarda u anamnezi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Tikagrelor pokazuje linearnu farmakokinetiku, a izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu (AR-C124910XX) je približno proporcionalna dozi do 1260 mg.

### Apsorpcija

Apsorpcija tikagrelora je brza, s medijanom  $t_{max}$  od približno 1,5 sati. Stvaranje glavnog cirkulirajućeg metabolita AR-C124910XX (također aktivnog) iz tikagrelora odvija se brzo s medijanom  $t_{max}$  od približno 2,5 sati. Nakon peroralne primjene jednokratne doze tikagrelora od 90 mg na prazan želudac u zdravih ispitanika,  $C_{max}$  je 529 ng/ml, a AUC je 3451 ng\*h/ml. Omjeri metabolita i polazne tvari su 0,28 za  $C_{max}$  i 0,42 za AUC. Farmakokinetika tikagrelora i AR-C124910XX u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi bila je uglavnom slična onoj u populaciji bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Temeljeno na analizi populacijske farmakokinetike u studiji PEGASUS, medijan tikagrelora  $C_{max}$  bio je 391 ng/ml, a AUC 3801 ng\*h/ml u stanju ravnoteže za tikagrelor od 60 mg. Za tikagrelor od 90 mg,  $C_{max}$  je bio 627 ng/ml, a AUC 6255 ng\*h/ml u stanju ravnoteže.

Srednja apsolutna bioraspoloživost tikagrelora procijenjena je na 36%. Unos obroka s visokim udjelom masti je rezultirao povećanjem AUC-a tikagrelora za 21% i smanjenjem  $C_{max}$  aktivnog metabolita za 22%, ali nije imao nikakav učinak na  $C_{max}$  tikagrelora ili AUC aktivnog metabolita. Za ove male promjene smatra se da imaju minimalni klinički značaj; stoga se tikagrelor može davati sa ili bez hrane. Tikagrelor, kao i aktivni metabolit, je supstrat P-glikoproteina.

Tikagrelor u obliku smrvljenih tableta promiješanih u vodi, primijenjenih kroz usta ili kroz nazogastričnu cijev u želudac, ima usporedivu bioraspoloživost cijelim tabletama s obzirom na AUC i  $C_{max}$  za tikagrelor i aktivni metabolit. Početna izloženost (0,5 i 1 sat nakon primjene doze) smrvljenih tikagrelor tableta promiješanih u vodi bila je viša u usporedbi sa cijelim tabletama, s općenito identičnim profilom koncentracije nakon toga (2 do 48 sati).

### Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju dinamičke ravnoteže je 87,5 l. Tikagrelor i aktivni metabolit se opsežno vežu za proteine ljudske plazme (> 99,0%).

### Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i formiranje aktivnog metabolita, i njihove interakcije s drugim supstratima CYP3A variraju od aktivacije do inhibicije.

Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je također aktivan kada se procjenjuje *in vitro* vezanjem za P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% od one dobivene za tikagrelor.

### Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je putem jetrenog metabolizma. Kada se daje radioobilježeni tikagrelor, prosječna vrijednost izlučene radioaktivnosti je približno 84% (57,8% u fecesu i 26,5% u urinu). Količina izlučenog tikagrelora i aktivnog metabolita u urinu je za obje tvari manja od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najvjerojatnije izlučivanje preko žuči. Srednji  $t_{1/2}$  je bio približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za aktivni metabolit.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

Populacijskom farmakokinetičkom analizom primijećene su veće izloženosti tikagreloru (približno 25% za  $C_{max}$  i AUC) i aktivnom metabolitu kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

starije dobi ( $\geq 75$  godina) u odnosu na mlade bolesnike. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnima (vidjeti dio 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Tikagrelor nije procjenjivan među pedijatrijskom populacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

#### Spol

Veća je izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu uočena u žena nego u muškaraca. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost tikagreloru bila je približno 20% manja, a izloženost aktivnom metabolitu približno 17% veća kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi, AUC i  $C_{\max}$  tikagrelora u dozi od 90 mg primijenjenog u danu bez dijalize bili su 38% i 51% viši u usporedbi sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Slično povećanje izloženosti opaženo je kada se tikagrelor primijenio neposredno prije dijalize (49% i 61%), što pokazuje da se tikagrelor ne može dijalizirati. Izloženost aktivnom metabolitu povećana je u manjoj mjeri (AUC 13-14% i  $C_{\max}$  17-36%). Učinak tikagrelora na inhibiciju agregacije trombocita (engl. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) bio je neovisan o dijalizi u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti i sličan kao u ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

$C_{\max}$  i AUC za tikagrelor bili su 12% i 23% viši u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa odgovarajućim zdravim ispitanicima, međutim IPA učinak tikagrelora bio je sličan između dvije skupine. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije proučavan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te ne postoje podaci o farmakokinetici u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika koji su na početku studije imali umjerenom ili teško povišenje za jednu ili više pretraga jetrene funkcije, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u prosjeku slične ili više od onih u bolesnika bez početnog povišenja. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Etnička pripadnost

Bolesnici azijskog podrijetla imaju 39% veću srednju bioraspodivnost u odnosu na bolesnike bijele rase. Bolesnici koji se smatraju crncima imaju 18% manju bioraspodivnost tikagrelora u usporedbi s bolesnicima bijele rase, u kliničkim farmakološkim ispitivanjima, izloženost ( $C_{\max}$  i AUC) tikagreloru kod ispitanika japanskog podrijetla bila je približno 40% (20% nakon prilagodbe tjelesne težine) viša u usporedbi s onom kod bijelaca. Izloženost u bolesnika koji se smatraju hispankog ili latino podrijetla bila je slična onoj u bijelaca.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci o tikagreloru i njegovom glavnom metabolitu ne ukazuju na neprihvatljiv rizik od nuspojava za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnog potencijala.

Gastrointestinalna iritacija je primijećena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 4.8).

Kod ženki štakora, tikagrelor je pri visokim dozama pokazao povećanu incidenciju tumora maternice (adenokarcinoma) i povećanu incidenciju adenoma jetre. Mehanizam za tumore maternice je vjerojatno hormonalna neravnoteža koja može dovesti do tumora u štakora. Mehanizam za adenome jetre je vjerojatno enzimaska indukcija u jetri koja je specifična za glodavce. Stoga se nalazi karcinogenosti ne smatraju značajnima za ljude.

Kod štakora su manje razvojne anomalije uočene pri toksičnoj dozi za majku (granica sigurnosti primjene od 5,1). Kod zečeva je uočeno manje kašnjenje u sazrijevanju jetre i razvoju kostiju kod fetusa ženki tretiranih visokim dozama kod kojih nije uočena toksičnost za majku (granica sigurnosti primjene od 4,5).

Ispitivanja na štakorima i zečevima su pokazala reproduktivnu toksičnost, s blagim smanjenjem dobivanja na tjelesnoj težini majke i smanjenom neonatalnom vitalnošću i porođajnom težinom, i s odgođenim razvojem. Tikagrelor je uzrokovao nepravilne cikluse (uglavnom produljene) kod ženki štakora, ali nije utjecao na sveukupnu plodnost muških i ženskih štakora. Farmakokinetička ispitivanja s radioobilježenim tikagrelorom su pokazala su da se polazna tvar i njeni metaboliti izlučuju u mlijeku štakora (vidjeti dio 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

manitol (E421)

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

magnezijev stearat (E470b)

natrijev škroboglikolat, vrsta A

hidroksipropilceluloza (E463)

#### Ovojnica tablete

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crni (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

makrogol 400

hipromeloza (E464)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

- PVC-PVDC/Al prozirni blister (sa simbolima sunca i mjeseca) s 10 tableta; kutije sa 60 tableta (6 blistera) i 180 tableta (18 blistera).
- PVC-PVDC/Al prozirni kalendarski blister (sa simbolima sunca i mjeseca) sa 14 tableta; kutije sa 14 tableta (1 blister), 56 tableta (4 blistera) i 168 tableta (12 blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/655/007-011

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. prosinca 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZIV LIJEKA

Brilique 90 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg tikagrelora (ticagrelorum).

Brilique sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugle, bikonveksne, žute tablete, s jedne strane označene oznakom „90“ iznad slova „T“, s druge strane bez oznake.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Brilique, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASA), je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja kod odraslih bolesnika s:

- akutnim koronarnim sindromima (ACS) ili
- infarktom miokarda u anamnezi (IM) i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Bolesnici koji uzimaju Brilique trebaju također svakodnevno uzimati i acetilsalicilatnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 – 150 mg, osim ako nije kontraindicirana.

#### Akutni koronarni sindromi

Liječenje lijekom Brilique treba početi s jednokratnom udarnom dozom od 180 mg (dvije tablete od 90 mg), a zatim nastaviti s 90 mg dvaput na dan. Preporučeno trajanje liječenja lijekom Brilique 90 mg je 12 mjeseci u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, osim ako je prestanak uzimanja klinički indiciran (vidjeti dio 5.1).

#### Infarkt miokarda u anamnezi

Kada je u bolesnika s povijesti IM-a u razdoblju od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotskih događaja potrebno produljeno liječenje, preporučena doza je 60 mg lijeka Brilique dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s visokim rizikom od aterotrombotskog događaja, liječenje se može započeti bez prekida liječenja kao nastavak terapije nakon početnog jednogodišnjeg liječenja lijekom Brilique od 90 mg ili drugim inhibitorom receptora adenozin difosfata (ADP). Liječenje se također može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda, ili unutar jedne godine nakon prekida prethodnog liječenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Ako je potrebno prebacivanje, prva doza lijeka Brilique mora se primijeniti 24 sata nakon posljednje doze drugog antitrombotičnog lijeka.



### Propuštena doza

Trebalo bi također izbjegavati propuštanje uzimanja terapije. Bolesnik koji propusti uzeti dozu lijeka Brilique treba uzeti samo jednu tabletu (svoju sljedeću dozu) u predviđeno vrijeme.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Tikagrelor nije ispitivan kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga je njegova uporaba kod ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre dostupni su samo ograničeni podaci. Prilagodba doze se ne preporučuje, ali tikagrelor se treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost tikagrelora kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Brilique se može uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu (tablete), tablete se mogu razmrviti u fini prašak i promiješati u pola čaše vode te odmah popiti. Čaša se treba isprati sa dodatnih pola čaše vode te sadržaj popiti. Smjesa se može također primijeniti pomoću nazogastrične cijevi (CH8 ili veće). Važno je isprati nazogastričnu cijev s vodom nakon primjene smjese.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Intrakranijalno krvarenje u anamnezi (vidjeti dio 4.8).
- Teško oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).
- Istodobna primjena tikagrelora s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir), budući da istodobna primjena može dovesti do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (vidjeti dio 4.5).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Rizik od krvarenja

Primjenu tikagrelora kod bolesnika s poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba procijeniti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotskih događaja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ako postoje kliničke indikacije, tikagrelor treba koristiti s oprezom u sljedećim skupinama bolesnika:

- Bolesnici sa sklonošću krvarenjima (npr. uslijed nedavne traume, operacije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja) ili koji su pod povećanim rizikom od traume. Primjena tikagrelora kontraindicirana je kod bolesnika s aktivnim patološkim krvarenjem, kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi, te kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).
- Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. ne-steroidni protuupalni lijekovi (NSAID), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od uzimanja tikagrelora.

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko djelovanje tikagrelora u zdravih dobrovoljaca i malo je vjerojatno da će biti od kliničke koristi u bolesnika sa krvarenjem. Budući da istodobna primjena tikagrelora s dezmopresinom nije smanjila vrijeme krvarenja, malo je vjerojatno da je dezmopresin učinkovit u zbrinjavanju slučajeva klinički značajnih krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Antifibrinolitička terapija (aminokaproična i traneksamična kiselina) i/ili terapija rekombinantnim faktorom VIIa mogu povećati hemostazu. S primjenom tikagrelora se može nastaviti nakon što se uzrok krvarenja otkrije i stavi pod kontrolu.

#### Operativni zahvat

Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnike i stomatologe da uzimaju tikagrelor prije bilo kakve operacije i prije uzimanja bilo kojeg novog lijeka.

Kod bolesnika u studiji PLATO koji su bili podvrgnuti ugrađivanju aortokoronarne prenosnice (CABG), tikagrelor je pokazao više krvarenja nego klopidogetrel kada se prestao primjenjivati 1 dan prije operacije, ali je broj velikih krvarenja u usporedbi s klopidogetrelom bio sličan ako se prestao primjenjivati 2 ili više dana prije operacije (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnika treba podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu i antiagregacijski učinak nije poželjan, tikagrelor treba prestati primjenjivati 5 dana prije operacije (vidjeti dio 5.1).

#### Bolesnici s prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Bolesnike a akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar može se liječiti tikagrelorom tijekom najdulje 12 mjeseci (studija PLATO).

U studiju PEGASUS nisu bili uključeni bolesnici s infarktom miokarda u anamnezi i prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Stoga se u ovih bolesnika, zbog nedostatka podataka, ne preporučuje liječenje u trajanju duljem od godinu dana.

#### Oštećenje funkcije jetre

Primjena tikagrelora kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Iskustvo s tikagrelorom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga se preporučuje oprez u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Bolesnici s rizikom od bradikardijskih događaja

Praćenje EKG-a (engl. *Holter ECG monitoring*) pokazalo je povećanu učestalost pretežno asimptomatskih ventrikularnih pauza tijekom liječenja s tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom. Bolesnici s povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. bolesnici bez elektrostimulatora srca koji imaju sindrom bolesnog sinusa, AV blok 2. ili 3. stupnja ili sinkopu povezanu s bradikardijom) bili su isključeni iz glavnih ispitivanja u kojem se procjenjivala sigurnost primjene i djelotvornost tikagrelora. Stoga se kod ovih bolesnika tikagrelor treba koristiti s oprezom zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 5.1).

Nadalje, potreban je oprez prilikom istodobne primjene tikagrelora s lijekovima za koje se zna da uzrokuju bradikardiju. Međutim, nisu primijećeni nikakvi dokazi za klinički značajne nuspojave u studiji PLATO nakon istodobne primjene jednog ili više lijekova za koje se zna da uzrokuju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% antagonisti kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (vidjeti dio 4.5).

U podstudiji Holter studije PLATO, više je bolesnika imalo ventrikularne pauze  $\geq 3$  sekunde s tikagrelorom nego s klopidogetrelom za vrijeme akutne faze njihovih akutnih koronarnih sindroma. Povećanje ventrikularnih pauza detektiranih Holterom za vrijeme primjene tikagrelora je bilo veće kod bolesnika sa kroničnim zatajivanjem srca (KZS) nego u ukupnoj populaciji studije za vrijeme akutne faze akutnih koronarnih sindroma, ali ne nakon mjesec dana primjene tikagrelora ili u usporedbi s klopidogetrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s tim poremećajem (uključujući nesvjesticu ili ugradnju srčanog elektrostimulatora) u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.1).

#### Dispneja

Dispneja je prijavljena u ispitanika koji su primali tikagrelor. Dispneja je obično blagog do umjerenog intenziteta i često nestaje bez potrebe za prestankom liječenja. Bolesnici s astmom/kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB-om) mogu imati povećani apsolutni rizik od dispneje tijekom liječenja tikagrelorom. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB. Mehanizam nije razjašnjen. Ako bolesnik prijavi novu, produljenu ili pogoršanu dispneju, to treba u potpunosti istražiti i ako ju ne podnosi, liječenje tikagrelorom treba prekinuti. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.8.

#### Povišene razine kreatinina

Tijekom liječenja tikagrelorom može doći do povišenja razina kreatinina. Mehanizam nije razjašnjen. Bubrežnu funkciju treba provjeriti u skladu s rutinskom medicinskom praksom. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom preporučeno je da se bubrežna funkcija također provjeri mjesec dana nakon započinjanja liječenja tikagrelorom, s posebnom pozornošću prema bolesnicima  $\geq 75$  godina, bolesnicima s umjerenim/teškim oštećenjem bubrega i onima koji istodobno primaju terapiju blokatorima angiotenzinskih receptora.

#### Povećanje razine uratne (mokraćne) kiseline

Pri liječenju tikagrelorom može doći do hiperuricemije (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se oprez kod bolesnika s hiperuricemijom ili s uričnim artritismom u anamnezi. Kao mjera predostrožnosti, uporaba tikagrelora se ne preporučuje kod bolesnika s nefropatijom uzrokovanom povećanom koncentracijom uratne kiseline.

#### Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene tikagrelora. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojima mogu biti pridruženi neurološki problemi, bubrežna disfunkcija ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

#### Utjecaj na testove za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije (HIT)

U testu aktivacije trombocita inducirane heparinom (engl. *heparin induced platelet activation*, HIPA), koji se koristi za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije (HIT), protutijela na kompleks trombocitnog faktora 4 i heparina u serumu bolesnika aktiviraju trombocite zdravih darivatelja u prisutnosti heparina.

Kod bolesnika koji su primali tikagrelor prijavljeni su lažno negativni rezultati testa za određivanje funkcije trombocita (što uključuje, ali ne mora biti ograničeno samo na test HIPA) koji se koristi za dijagnosticiranje HIT-a. To je povezano s inhibicijom receptora P2Y<sub>12</sub> na trombocitima zdravih darivatelja u testu uslijed djelovanja tikagrelora u serumu/plazmi bolesnika. Za tumačenje nalaza testova za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje HIT-a potrebna je informacija o istodobnom liječenju tikagrelorom.

Kod bolesnika u kojih se razvije HIT potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika nastavka liječenja tikagrelorom, uzimajući u obzir i protrombotsko stanje kod HIT-a i povećan rizik od krvarenja kod istodobnog liječenja antikoagulansima i tikagrelorom.

#### Drugo

Prema odnosu uočenom u studiji PLATO između doze održavanja acetilsalicilatne kiseline i relativne djelotvornosti tikagrelora u usporedbi s klopidogrelom, istodobna primjena tikagrelora i visoke doze održavanja acetilsalicilatne kiseline ( $> 300$  mg) se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

#### Prijevreteni prekid terapije

Prijevreteni prestanak uzimanja antitrombotične terapije, uključujući i Brilique, može rezultirati povećanim rizikom od smrti uslijed kardiovaskularnog zatajenja, infarkta miokarda ili moždanog udara zbog postojeće bolesti. Stoga treba izbjegavati prijevreteni prekid terapije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Tikagrelor je primarno supstrat i blagi inhibitor CYP3A4. Tikagrelor je također supstrat P-glikoproteina (P-gp) i slabi inhibitor P-gp-a, te može povećati izloženost supstratima P-gp-a.

### Učinci lijekova i drugih proizvoda na tikagrelor

#### Inhibitori CYP3A4

- Jaki inhibitori CYP3A4 - istodobna primjena ketokonazola s tikagrelorom je povećala  $C_{max}$  i AUC tikagrelora za 2,4 puta, odnosno 7,3 puta.  $C_{max}$  i AUC aktivnog metabolita smanjeni su za 89%, odnosno 56%. Očekuje se da bi drugi jaki inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) imali slične učinke i stoga je istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 s tikagrelorom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
- Umjereni inhibitori CYP3A4 - istodobna primjena diltiazema s tikagrelorom je povećala  $C_{max}$  tikagrelora za 69% i AUC tikagrelora 2,7 puta, i smanjila  $C_{max}$  aktivnog metabolita za 38%, a AUC je ostao nepromijenjen. Nisu zabilježeni učinci tikagrelora na plazmatske razine diltiazema. Drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) bi očekivano imali slične učinke i mogu se istodobno primjenjivati s tikagrelorom.
- Primijećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpa (3x200 ml). Ne očekuje se da je ova razina povećanog izlaganja klinički relevantna za većinu bolesnika.

#### Induktori CYP3A

Istodobna primjena rifampicina s tikagrelorom je smanjila  $C_{max}$  i AUC tikagrelora za 73%, odnosno za 86%.  $C_{max}$  aktivnog metabolita je bio nepromijenjen a AUC je smanjen za 46%. Očekuje se da bi drugi induktori CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) također smanjili izloženost tikagreloru. Istodobna primjena tikagrelora s potentnim induktorima CYP3A može smanjiti izloženost tikagreloru i njegovu djelotvornost, pa se njihova istodobna primjena s tikagrelorom ne preporučuje.

#### Ciklosporin (inhibitor P-gp-a i CYP3A)

Istodobna primjena ciklosporina (600 mg) s tikagrelorom povećala je  $C_{max}$  tikagrelora 2,3 puta, a njegov AUC 2,8 puta. Prisutnost ciklosporina povećala je AUC aktivnog metabolita za 32% i smanjila njegov  $C_{max}$  za 15%.

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni tikagrelora s drugim djelatnim tvarima koje su također potentni inhibitori P-gp-a i umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i kinidin) koji također mogu povećati izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lijekova ne može izbjeći, potreban je oprez prilikom njihove istodobne primjene.

#### Drugi lijekovi

Kliničke farmakološke studije interakcija su pokazale da istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom i acetilsalicilatnom kiselinom ili dezmopresinom nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku tikagrelora ili aktivnog metabolita, kao ni na ADP-induciranu agregaciju trombocita, u usporedbi sa samim tikagrelorom. Ukoliko su klinički indicirani, lijekove koji mijenjaju hemostazu treba koristiti oprezno u kombinaciji s tikagrelorom.

Odgodena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y<sub>12</sub> receptora, uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, zapažena je u bolesnika sa ACS-om liječenih sa morfinom (35% smanjenje izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom i vrijedi i za druge opioide. Klinički značaj je nepoznat, ali podaci pokazuju potencijal smanjenja djelotvornosti tikagrelora u bolesnika koji su istodobno uzimali tikagrelor i morfin. U bolesnika sa ACS-om kod kojih se morfin ne može prekinuti i u kojih se brzi inhibitori P2Y<sub>12</sub> receptora smatraju neophodnim, može se razmotriti uporaba parenteralnih inhibitora P2Y<sub>12</sub> receptora.

### Učinci tikagrelora na druge lijekove

#### Lijekovi koje metabolizira CYP3A4

- *Simvastatin* – istodobna primjena tikagrelora sa simvastatinom je povećala  $C_{\max}$  simvastatina za 81% i AUC simvastatina za 56%, i povećala je  $C_{\max}$  simvastatinske kiseline za 64% i AUC simvastatinske kiseline za 52% s nekim pojedinačnim povećanjima od 2 do 3 puta. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina koje prelaze 40 mg dnevno može uzrokovati nuspojave uzrokovane simvastatinom, što treba odvagati u odnosu na potencijalne prednosti. Nije bilo učinka simvastatina na plazmatsku razinu tikagrelora. Tikagrelor bi mogao imati sličan učinak na lovastatin. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina ili lovastatina većima od 40 mg se ne preporučuje.
- *Atorvastatin* – istodobna primjena atorvastatina i tikagrelora je povećala  $C_{\max}$  atorvastatinske kiseline za 23% i AUC atorvastatinske kiseline za 36%. Slična su povećanja AUC-a i  $C_{\max}$  uočena za sve metabolite atorvastatinske kiseline. Ova povećanja ne smatraju se klinički značajnima.
- Ne može se isključiti sličan učinak na druge statine koje metabolizira CYP3A4. Bolesnici u studiji PLATO koji su primali tikagrelor uzimali su različite statine, bez vođenja računa o povezanosti sa sigurnošću primjene statina u 93% kohorte PLATO-a koja je uzimala ove lijekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena tikagrelora i supstrata CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. cisaprid ili ergot alkaloidi), budući da tikagrelor može povećati izloženost ovim lijekovima.

#### Supstrati P-gp-a (uključujući digoksin, ciklosporin)

Istodobna primjena tikagrelora povećala je  $C_{\max}$  digoksina za 75% i AUC digoksina za 28%. Srednje vrijednosti najnižih razina digoksina bile su povećane oko 30% kod istodobne primjene tikagrelora s pojedinim individualnim maksimalnim povećanjima do dva puta. Prisutnost digoksina nije imala učinka na  $C_{\max}$  i AUC tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se lijekovi uske terapijske širine koji ovise o P-gp, kao što je digoksin, daju istodobno s tikagrelorom.

Nije bilo učinka tikagrelora na razine ciklosporina u krvi. Učinak tikagrelora na ostale supstrate P-gp nije proučavan.

#### Lijekovi koje metabolizira CYP2C9

Istodobna primjena tikagrelora s tolbutamidom je rezultirala u nepromijenjenim plazmatskim razinama oba lijeka, što upućuje na to da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 te da je malo vjerojatno da mijenja metabolizam lijekova posredovan CYP2C9 kao npr. za varfarin ili tolbutamid.

#### Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena tikagrelora i levonorgestrela i etinilestradiola je povećala izloženost etinilestradiolu za približno 20%, ali nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela. Ne očekuje se klinički značajan učinak na djelotvornost oralnog kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol istodobno primjenjuju s tikagrelorom.

#### Lijekovi za koje je poznato da potiču bradikardiju

Budući da su primijećene većinom asimptomatske ventrikularne pauze i bradikardija potreban je oprez pri primjeni tikagrelora istodobno s lijekovima za koje je poznato da potiču bradikardiju (vidjeti dio 4.4). Međutim, nisu uočeni dokazi o klinički značajnim nuspojavama tijekom studije PLATO nakon istodobne primjene s jednim ili više lijekova za koje se zna da potiču bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

#### Druge istodobne terapije

U kliničkim studijama, tikagrelor se obično primjenjivao s acetilsalicilatnom kiselinom, inhibitorima protonske pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatorima angiotenzinskih receptora koji su se primjenjivali dugoročno po potrebi za pridružena medicinska stanja, kao i s heparinom, heparinom niske molekularne težine i intravenskim

inhibitorima GpIIb/IIIa koji su se primjenjivali kratkoročno (vidjeti dio 5.1). Nisu uočeni znakovi klinički značajnih štetnih interakcija s ovim lijekovima.

Istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom ili dezmopresinom nije imala učinka na pretrage: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), aktivirano vrijeme zgrušavanja (*activated coagulation time* - ACT) ili faktor zgrušavanja Xa. Ipak, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija potreban je oprez pri istodobnoj primjeni tikagrelora s lijekovima za koje se zna da mijenjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih kožnih krvarenja prilikom primjene lijekova iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), potreban je oprez pri primjeni ovih lijekova s tikagrelorom s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi bi trebale koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere kako bi izbjegle trudnoću tijekom terapije tikagrelorom.

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tikagrelora u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti tikagrelor tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tikagrelor i njegovi aktivni metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tikagrelorom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Tikagrelor nije imao učinak na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tikagrelor ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja tikagrelorom prijavljene su omaglica i konfuzija. Stoga, bolesnici koji osjete ove simptome trebaju biti oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil tikagrelora procijenjen je u dva velika ispitivanja ishoda faze 3 (PLATO i PEGASUS), uključujući više od 39 000 bolesnika (vidjeti dio 5.1).

U studiji PLATO, incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali klopidogrel (7,4% naprema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali samo acetilsalicilatnu kiselinu (16,1% za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom naprema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom). Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika liječenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispneja (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični prikaz nuspojava

Nakon provedenih studija, te nakon stavljanja tikagrelora u promet uočene su sljedeće nuspojave (Tablica 1).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (SOC, engl. *System organ class*). Unutar svakog SOC-a, nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti i prikazane prema ozbiljnosti, padajućim redoslijedom. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 – nuspojave prema učestalosti i klasifikaciji organskog sustava (SOC)**

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>			Krvarenja tumora <sup>a</sup>	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Krvarenja povezana s poremećajima krvi <sup>b</sup>			Trombotična trombocitopenična purpura <sup>c</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			Preosjetljivost, uključujući angioedem <sup>c</sup>	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hiperuricemija <sup>d</sup>	Giht/Urični artritis		
<i>Psijatrijski poremećaji</i>			Konfuzija	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Omaglica, sinkopa, glavobolja	Intrakranijalno krvarenje <sup>m</sup>	
<i>Poremećaji oka</i>			Krvarenje oka <sup>e</sup>	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Vrtoglavica	Krvarenje uha	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Hipotenzija		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	Dispneja	Krvarenja u dišnom sustavu <sup>f</sup>		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Krvarenja u probavnom sustavu <sup>g</sup> , proljev, mučnina, dispepsija, konstipacija	Retroperitonealno krvarenje	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Potkožno ili kožno krvarenje <sup>h</sup> , osip, pruritus		
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			Mišićno krvarenje <sup>i</sup>	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Krvarenje u urinarnom traktu <sup>j</sup>		

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Krvarenje u reproduktivnom sustavu <sup>k</sup>	
Pretrage		Povišen kreatinin u krvi <sup>d</sup>		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Krvarenje nakon zahvata, traumatsko krvarenje <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> npr. krvarenje raka mokraćnog mjehura, raka želuca ili raka debelog crijeva

<sup>b</sup> npr. povećana sklonost stvaranju modrica, spontanom hematomu, hemoragijskoj dijatezi

<sup>c</sup> Identificirano nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>d</sup> Učestalosti dobivene iz laboratorijskih pretraga (razina uratne kiseline se povećava do >gornje granice normale u odnosu na početnu vrijednost koja je ispod ili unutar referentnog raspona. Razina kreatinina se povećava do >50% od početne vrijednosti), a ne učestalost prijave nuspojava.

<sup>e</sup> npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

<sup>f</sup> npr. epistaksa, hemoptiza

<sup>g</sup> npr. gingivalno krvarenje, rektalno krvarenje, krvarenje ulkusa na želucu

<sup>h</sup> npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

<sup>i</sup> npr. hemartroza, krvarenje mišića

<sup>j</sup> npr. hematurija, hemoragijski cistitis

<sup>k</sup> npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopausalno krvarenje

<sup>l</sup> npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

<sup>m</sup> tj. spontano, povezano s postupkom ili traumatsko intrakranijalno krvarenje

## Opis odabranih nuspojava

### Krvarenje

#### Zaključci o krvarenju iz studije PLATO

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PLATO je prikazan u tablici 2.

**Tablica 2 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meierova procjena nakon 12 mjeseci (PLATO)**

	Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno N=9235	Klopidogrel N=9186	p-vrijednost*
PLATO ukupno velika	11,6	11,2	0,4336
PLATO velika fatalna / opasna po život	5,8	5,8	0,6988
Ne-CABG PLATO velika	4,5	3,8	0,0264
Ne-proceduralna PLATO velika	3,1	2,3	0,0058
PLATO ukupna velika + manja	16,1	14,6	0,0084
Ne-proceduralna PLATO velika + manja	5,9	4,3	<0,0001
Definirana po TIMI kao velika	7,9	7,7	0,5669
Definirana po TIMI kao velika + manja	11,4	10,9	0,3272

#### Definicije kategorija krvarenja:

**Velika fatalna / krvarenja opasna po život:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili transfuzijom ≥4 jedinice eritrocita; ili je fatalno; ili je intrakranijalno; ili je intraperikardijalno sa srčanom tamponadom; ili s hipovolemijom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju.

**Ostala velika:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposobljenje osobe.

**Manje krvarenje:** Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

**Veliko TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) krvarenje:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili intrakranijalnim krvarenjem.

**Manje TIMI krvarenje:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

\*p-vrijednost izračunata iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom kao jedinom eksplanatornom varijablom



Tikagrelor i klopido­gel se nisu razlikovali u pogledu učestalosti krvarenja za PLATO velika fatalna/krvarenja opasna po život, PLATO ukupna velika krvarenja, TIMI velika krvarenja, ili TIMI manja krvarenja (tablica 2). Međutim, više se PLATO kombiniranih velikih + manjih krvarenja dogodilo sa tikagrelorom u usporedbi s klopido­gelom. Nekoliko bolesnika u PLATO studiji je imalo fatalna krvarenja: 20 (0,2%) s tikagrelorom i 23 (0,3%) s klopido­gelom (vidjeti dio 4.4).

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, zemljopisna regija, komorbiditeti, istodobna terapija i povijest bolesti, uključujući prethodni moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku, ništa od navedenog nije moglo predvidjeti ukupno ili ne-proceduralno krvarenje u ispitivanju PLATO. Stoga nije izdvojena niti jedna skupina kao rizična za neku od podskupina krvarenja.

**Krvarenje povezano s CABG:**

U studiji PLATO, 42% od 1584 bolesnika (12% kohorte) koji su bili podvrgnuti operaciji aortokoronarne prenosnice (CABG) imali su PLATO veliko fatalno/krvarenje koje ugrožava život bez razlike između liječenih skupina. Do fatalnog krvarenja u ispitanika s CABG-om došlo je u po 6 ispitanika u svakoj liječenoj skupini (vidjeti dio 4.4).

**Krvarenje koje nije povezano s CABG i krvarenje koje nije povezano s procedurama:**

Tikagrelor i klopido­gel se nisu razlikovali u pogledu ne-CABG PLATO-definiranih velikih fatalnih/opasnih po život krvarenja, ali su PLATO-definirana ukupna velika, TIMI velika i TIMI velika + manja krvarenja bila češća s tikagrelorom. Slično tome, kad se otklone sva krvarenje povezana s postupcima, više krvarenja se dogodilo s tikagrelorom nego s klopido­gelom (tablica 2). Prekid liječenja zbog neproceduralnog krvarenja je bio češći za tikagrelor (2,9%) nego za klopido­gel (1,2%;  $p < 0,001$ ).

**Intrakranijalno krvarenje:**

Zabilježeno je više neproceduralnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom ( $n=27$  krvarenja u 26 ispitanika, 0,3%) u odnosu na klopido­gel ( $n=14$  krvarenja, 0,2%) od čega je 11 krvarenja s tikagrelorom i jedno s klopido­gelom bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

*Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS*

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PEGASUS je prikazan u tablici 3.

**Tablica 3 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meireova procjena nakon 36 mjeseci (PEGASUS)**

	<b>Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 6958</b>	<b>Samo acetilsalicilatna kiselina N = 6996</b>	
<b>Sigurnosni ishodi</b>	<b>KM%</b>	<b>Omjer hazarda (95% CI)</b>	<b>KM%  p-vrijednost</b>
<b>Kategorije krvarenja definirane po TIMI</b>			
TIMI Velika	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1  <0,0001
Fatalna	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
Ostala TIMI velika	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5  <0,0001
TIMI velika ili manja	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4  <0,0001

	<b>Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 6958</b>		<b>Samo acetilsalicilatna kiselina N = 6996</b>	
<b>Sigurnosni ishodi</b>	<b>KM%</b>	<b>Omjer hazarda (95% CI)</b>	<b>KM%</b>	<b>p-vrijednost</b>
TIMI velika ili manja ili koja zahtijevaju medicinsku pozornost	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
<b>Kategorije krvarenja definirane po PLATO</b>				
PLATO Velika	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatalna/opasna po život	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Ostala PLATO velika	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO velika ili manja	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

**Definicije kategorija krvarenja:**

**TIMI velika:** Fatalno krvarenje, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI klinički jasni znakovi krvarenja povezanog sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od  $\geq 50$  g/l, ili, kada Hgb nije dostupan, smanjenjem hematokrita (Hct) od 15%.

**Fatalna:** Događaj krvarenja koji je izravno doveo do smrti unutar 7 dana.

**ICH:** Intrakranijalno krvarenje

**Ostala TIMI velika:** Ne-fatalna, ne-ICH TIMI velika krvarenja

**TIMI manja:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

**TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost:** Koja zahtijevaju intervenciju, ILI koja su dovela do hospitalizacije, ILI koja zahtijevaju hitnu medicinsku procjenu.

**PLATO Velika Fatalna/opasna po život:** Fatalna krvarenja, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI intraperikardijalno krvarenje sa srčanom tamponadom, ILI sa hipovolemijom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju, ILI klinički vidljivo sa smanjenjem hemoglobina od  $>50$  g/l ili transfuzijom  $\geq 4$  jedinice eritrocita

**Ostala PLATO velika:** Značajno onesposobljenje osobe, ILI klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l, ILI transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita.

**PLATO manja:** Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja bila su češća za tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno nego za samo acetilsalicilatnu kiselinu. Nije zamijećen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je za intrakranijalna krvarenja zamijećeno samo malo povećanje, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Bilo je nekoliko fatalnih događaja krvarenja tijekom studije, 11 (0,3%) za tikagrelor od 60 mg i 12 (0,3%) za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom. Opažen povećani rizik od TIMI velikih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg bio je primarno posljedica veće učestalosti Drugih TIMI velikih krvarenja, potaknutih događajima u probavnom organskom sustavu.

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika zamijećeni su i za kategorije TIMI velika ili manja te PLATO velika i PLATO velika ili manja (vidjeti tablicu 3). Prekid liječenja zbog krvarenja bio je češći za tikagrelor od 60 mg, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaža (klasificirana kao TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja za tikagrelor od 60 mg bio je dosljedan u višestrukim prethodno definiranim podskupinama (npr. po dobi, spolu, tjelesnoj težini, rasi, geografskoj regiji, istodobno prisutnim stanjima, istodobno primjenjivanim lijekovima i anamnezi) za događaje krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili manja te PLATO velika.

**Intrakranijalno krvarenje:**

Spontana intrakranijalna krvarenja prijavljena su sa sličnim stopama za tikagrelor od 60 mg i terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 13, 0,2% u obje terapijske skupine). Za traumatska i proceduralna intrakranijalna krvarenja pokazano je malo povećanje za tikagrelor od 60 mg (n = 15,

0,2%), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 10, 0,1%). Bilo je 6 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg i 5 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Incidencija intrakranijalnih krvarenja bila je niska u obje terapijske skupine, uzevši u obzir značajne komorbiditete i kardiovaskularne rizične faktore ispitivane populacije.

#### Dispneja

Dispneju, osjećaj nedostatka zraka, su prijavili bolesnici liječeni s tikagrelorom. U studiji PLATO, štetni događaj dispneju (dispneja, dispneja u mirovanju, dispneja uslijed fizičkog napora, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja), sve zajedno, je prijavilo 13,8% bolesnika liječenih tikagrelorom i 7,8% bolesnika liječenih klopidogetrelom. Kod 2,2% bolesnika koji su primali tikagrelor i kod 0,6% koji su primali klopidogetrel ispitivači su smatrali da je dispneja uzročno povezana s terapijom u studiji PLATO, a nekoliko dispneja je bilo ozbiljno (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogetrel), (vidjeti dio 4.4). Većina prijavljenih simptoma dispneje bila je blage do umjerene jačine i većina je prijavljena kao jedna epizoda rano nakon početka liječenja.

U usporedbi s klopidogetrelom, bolesnici s astmom/KOPB-om liječeni tikagrelorom mogu imati povećani rizik od pojave dispneje koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor u odnosu na 0,53% klopidogetrel) i ozbiljne dispneje (0,38% tikagrelor u odnosu na 0,00% s klopidogetrelom). Sveukupno, ovaj je rizik bio veći nego kod ukupne populacije u studiji PLATO. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB (vidjeti dio 4.4).

Oko 30% epizoda je razriješeno unutar 7 dana. Studija PLATO je uključivala bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca, KOPB-om ili astmom; ovi bolesnici kao i stariji ispitanici su vjerojatnije prijavljivati dispneju. Za tikagrelor, 0,9% bolesnika je prestalo s uzimanjem ispitivane djelatne tvari zbog dispneje u usporedbi s 0,1% bolesnika koji su uzimali klopidogetrel. Veća učestalost dispneje s tikagrelorom nije povezana s novim ili pogoršanim srčanom ili plućnom bolešću (vidjeti dio 4.4). Tikagrelor ne utječe na testove plućne funkcije.

U studiji PEGASUS, dispneja je prijavljena u 14,2% bolesnika koji su uzimali tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno i u 5,5% bolesnika koji su uzimali samo acetilsalicilatnu kiselinu. Kao i u studiji PLATO, najviše prijavljenih događaja dispneje bilo je blage do umjerene jačine (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji su prijavljivali dispneju češće su bili starije dobi i češće su na početku ispitivanja imali dispneju, KOPB ili astmu.

#### Pretrage

Povišenje razine uratne kiseline: u studiji PLATO, serumska razina uratne kiseline povećana je iznad normalne gornje granice u 22% bolesnika koji su primali tikagrelor u odnosu na 13% bolesnika koji su primali klopidogetrel. Odgovarajuće vrijednosti u studiji PEGASUS bile su 9,1%, 8,8% odnosno 5,5% za tikagrelor u dozi od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo. Srednja koncentracija uratne kiseline u serumu povećana je za oko 15% s tikagrelorom u odnosu na oko 7,5% s klopidogetrelom, a nakon prekida liječenja smanjena je na oko 7% za tikagrelor, ali smanjenje nije primijećeno za klopidogetrel. U studiji PEGASUS, zapaženo je reverzibilno povećanje srednje serumske razine uratne kiseline od 6,3% odnosno 5,6% za tikagrelor od 90 mg odnosno 60 mg, u usporedbi sa smanjenjem od 1,5% u skupini koja je primala placebo. U studiji PLATO, učestalost uričnog artritisa bila je 0,2% za tikagrelor u odnosu na 0,1% za klopidogetrel. Odgovarajuće vrijednosti za giht/urični artritis u studiji PEGASUS bile su 1,6%, 1,5% i 1,1% za tikagrelor od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Tikagrelor je dobro podnošljiv u jednokratnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost je bila ograničavajuća za dozu u ispitivanju povećavanja jednokratne doze. Druge klinički značajne nuspojave koje se mogu dogoditi pri predoziranju uključuju dispneju i ventrikularne pauze (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja, mogu se pojaviti gore navedene nuspojave, pa treba razmisliti o praćenju EKG-a.

Trenutno nema poznatog antidota koji može poništiti učinke tikagrelora i tikagrelor se ne može dijalizirati (vidjeti dio 5.2). Terapija u slučaju predoziranja treba slijediti standardnu lokalnu medicinsku praksu. Očekivani učinak prekomjerne doze tikagrelora je produljeno trajanje rizika od krvarenja povezano s inhibicijom trombocita. Malo je vjerojatno da će transfuzija trombocita biti od kliničke koristi u bolesnika sa krvarenjem (vidjeti dio 4.4). Ako dođe do krvarenja treba poduzeti druge odgovarajuće potporne mjere.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin, ATK oznaka: B01AC24

#### Mehanizam djelovanja

Brilique sadrži tikagrelor, koji pripada kemijskoj skupini ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP), peroralni je, direktno djelujući, selektivni antagonist P2Y<sub>12</sub> receptora koji se reverzibilno veže i sprječava ADP-om posredovanu, o P2Y<sub>12</sub> ovisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprječava vezanje ADP-a, ali kada je vezan na P2Y<sub>12</sub> receptore sprječava prijenos signala izazvan ADP-om. Budući da trombociti sudjeluju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotske bolesti, pokazalo se da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik za kardiovaskularne događaje kao što su smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Tikagrelor također podiže lokalne endogene razine adenzina inhibicijom uravnotežujućeg transportera nukleozida-1 (ENT-1).

Zabilježeno je da tikagrelor, kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pospješuje sljedeće adenzinom inducirane učinke: vazodilataciju (mjereno kao povećanje koronarnog protoka krvi kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom; glavobolja), inhibiciju funkcije trombocita (mjereno *in vitro* u ljudskoj punoj krvi) i dispneju. Međutim, veza između primijećenog porasta razine adenzina i kliničkih ishoda (npr. morbiditet-mortalitet) nije potpuno razjašnjena.

#### Farmakodinamički učinci

##### Nastup djelovanja

U bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija na acetilsalicilatnoj kiselini, tikagrelor pokazuje brz nastup farmakološkog učinka kako je pokazano srednjom vrijednošću inhibicije agregacije trombocita (Inhibition of Platelet Aggregation - IPA) od oko 41% za tikagrelor 0,5 sati nakon 180 mg udarne doze, s maksimalnim IPA učinkom od 89% za 2 – 4 sata nakon uzimanja doze, koji je održan između 2 – 8 sati. 90% bolesnika imalo je konačnu razinu IPA >70% do 2 sata nakon uzimanja doze.

##### Prestanak djelovanja

Ako se planira ugradnja aortokoronarne prenosnice, povećan je rizik od krvarenja zbog tikagrelora u odnosu na klopidogrel ako se prestane s uzimanjem u roku kraćem od 96 sati prije postupka.

##### Podaci o promjeni lijeka

Prebacivanje s klopidogrela od 75 mg na tikagrelor od 90 mg dvaput dnevno rezultira apsolutnim povećanjem IPA od 26,4% i prebacivanje s tikagrelora na klopidogrel rezultira apsolutnim

smanjenjem IPA od 24,5%. Bolesnici se mogu prebaciti s klopidogrela na tikagrelor bez ikakvog prekidanja antitrombotičnog učinka (vidjeti dio 4.2).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički dokazi o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora dobiveni su iz dva klinička ispitivanja faze 3:

- Studija PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], usporedba tikagrelora i klopidogrela, oba primijenjena u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.
- Studija PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], usporedba kombinacije tikagrelora i acetilsalicilatne kiseline sa samostalnom terapijom acetilsalicilatnom kiselinom.

#### Studija PLATO (akutni koronarni sindromi)

U studiju PLATO uključeno je 18 624 bolesnika u roku od 24 sata od pojave simptoma nestabilne angine, infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), te su inicijalno bili zbrinuti medikamentozno, ili liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), ili CABG-om.

#### *Klinička djelotvornost*

Tikagrelor od 90 mg dvaput na dan, uz svakodnevno uzimanje acetilsalicilatne kiseline, pokazao je superiornost u odnosu na klopidogrel od 75 mg dnevno u sprječavanju složene mjere ishoda koja se sastojala od KV smrti, infarkta miokarda [IM] ili moždanog udara, što se najviše pokazalo kod KV smrti i IM. Bolesnici su primili 300 mg udarne doze klopidogrela (moguće i 600 mg ako su imali PCI) ili 180 mg tikagrelora.

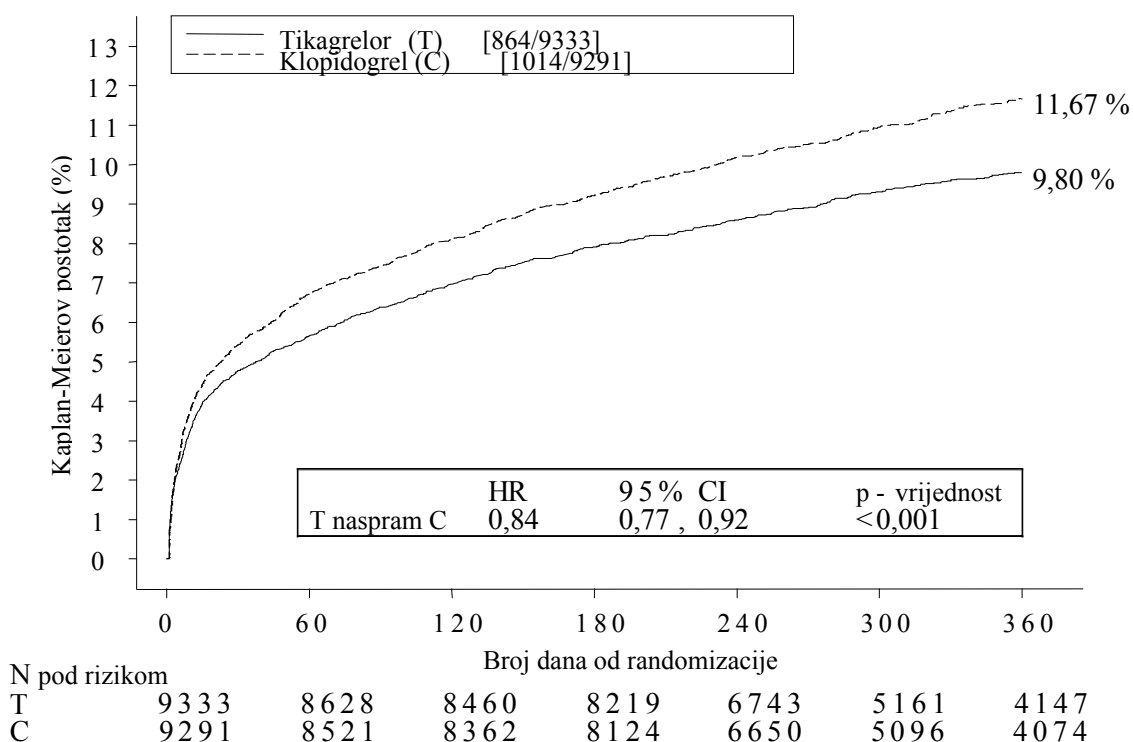
Rezultati su se rano pojavili (smanjenje apsolutnog rizika - *absolute risk reduction* [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika - *Relative Risk Reduction* [RRR] od 12% nakon 30 dana), s trajnim učinkom liječenja tijekom cijelog razdoblja od 12 mjeseci, rezultirajući smanjenjem apsolutnog rizika (ARR) od 1,9% godišnje i relativnog rizika (RRR) od 16%. Ovo ukazuje da je prikladno liječiti bolesnike tikagrelorom u dozi od 90 mg dvaput dnevno tijekom 12 mjeseci (vidjeti dio 4.2). Liječenje 54 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tikagrelorom umjesto klopidogrelom spriječit će 1 aterotrombotični događaj; liječenje 91 bolesnika spriječit će 1 KV smrt (pogledajte sliku 1 i tablicu 2).

Terapijski učinak tikagrelora nad klopidogrelom je konzistentan u mnogim podskupinama, uključujući tjelesnu težinu; spol; šećernu bolest, prolazne ishemijske napade ili ne-hemoragični moždani udar ili ponovnu vaskularizaciju u anamnezi; istodobnu terapiju uključujući heparine, inhibitore GpIIb/IIIa i inhibitore protonske pumpe (vidjeti dio 4.5); konačni indeks događaja po dijagnozi (STEMI, NSTEMI ili nestabilna angina); i smjer liječenja predviđen pri randomizaciji (invazivni ili medikamentozni).

Slabo signifikantna terapijska interakcija uočena je unutar zemljopisnih regija, gdje omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio* - HR) za primarnu mjeru ishoda studije ide u korist tikagrelora u cijelom svijetu, osim u Sjevernoj Americi, koja je predstavljala približno 10% ukupne populacije u studiji, gdje ide u korist klopidogrela (p-vrijednost interakcije = 0,045). Istraživačke analize ukazuju na moguću povezanost s dozama acetilsalicilatne kiseline na način da je primijećena smanjena djelotvornost tikagrelora sa povećanjem doze acetilsalicilatne kiseline. Kronične dnevne doze acetilsalicilatne kiseline uz tikagrelor trebale bi iznositi 75 - 150 mg (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Slika 1 prikazuje procjenu rizika za prvo pojavljivanje bilo kojeg događaja složene mjere ishoda djelotvornosti.

**Slika 1 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PLATO)**



Tikagrelor je smanjio pojavljivanje primarne složene mjere ishoda u usporedbi s klopidogrelom u obje populacije nestabilne angine/NSTEMI i STEMI (tablica 4). Prema tome, Brilique od 90 mg dvaput dnevno primijenjen zajedno s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline može se primjenjivati u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, infarkt miokarda bez ST elevacije [NSTEMI] ili infarkt miokarda sa ST elevacijom [STEMI]); uključujući bolesnike koji su liječeni lijekovima kao i one koji su liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aortokoronarnom prenosnicom (CABG).

**Tablica 4 - Analiza primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9333</b>	<b>Klopidogrel 75 mg jedanput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/god)</b>	<b>RRR<sup>a</sup>(%) (95% CI)</b>	<b>p- vrijednost</b>
kardiovaskularna (KV) smrt, infarkt miokarda (IM) (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
bolesnici predviđeni za invazivno liječenje	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
bolesnici predviđeni za medikamentozno liječenje	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (isklj. tihi IM) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Moždani udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249

ukupna smrtnost, IM (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, ukupni IM, moždani udar, SRI, RI, TIA, ili drugih ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Smrtnost od svih uzroka	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitivna tromboza stenta	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika = (1-omjer hazarda) x 100%. Negativni RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

<sup>b</sup>isključuje tihi IM.

<sup>c</sup>SRI = ozbiljna ponovljena ishemija; RI = ponovljena ishemija; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; ATE = arterijski trombotični događaj. Ukupni IM uključuje tihi (subklinički) IM, a za datum događaja uzima se datum otkrivanja događaja.

<sup>d</sup>nominalna vrijednost značaja; svi drugi su formalno statistički značajni u prethodno definiranom hijerarhijskom testiranju.

### *Genetičko podispitivanje PLATO*

Genotipizacija CYP2C19 i ABCB1 kod 10 285 bolesnika u studiji PLATO je dala povezanost genotipskih skupina s ishodima studije PLATO. Na superiornost tikagrelora nad klopidogrelom u smanjenju velikih KV događaja genotip CYP2C19 i ABCB1 bolesnika nije značajno utjecao. Slično kao i u ukupnoj studiji PLATO, ukupno veliko krvarenje u studiji PLATO se nije razlikovalo između tikagrelora i klopidogrela, bez obzira na genotip CYP2C19 i ABCB1. Ne-CABG veliko PLATO krvarenje je bilo povećano s tikagrelorom u usporedbi s klopidogrelom kod bolesnika koji imaju gubitak jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je slično klopidogrelu kod bolesnika bez gubitka funkcionalnih alela.

### *Kombinacija djelotvornosti i sigurnosti primjene*

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti primjene koji se odnose na kombinacije događaja (KV smrti, IM, moždanog udara ili PLATO definiranih „ukupnih velikih“ krvarenja) pokazuju da se prednosti u djelotvornosti tikagrelora u odnosu na klopidogrel ne smanjuju zbog incidencije većih krvarenja (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) tijekom razdoblja od 12 mjeseci nakon ACS-a.

### *Klinička sigurnost*

#### Podispitivanje Holter:

Kako bi proučili pojavljivanje ventrikularnih stanki i drugih aritmijskih epizoda tijekom studije PLATO, istraživači su izvršili promatranje Holterom na podskupini od skoro 3000 bolesnika od kojih je približno 2000 imalo očitavanja i u akutnoj fazi njihovog akutnog koronarnog sindroma i nakon jednog mjeseca. Primarna varijabla od interesa bila je pojava ventrikularnih stanki  $\geq 3$  sekunde. Više bolesnika imalo je ventrikularne pauze s tikagrelorom (6,0%) nego s klopidogrelom (3,5%) u akutnoj fazi; i 2,2% odnosno 1,6% nakon mjesec dana (vidjeti dio 4.4). Povećanje u ventrikularnim stankama u akutnoj fazi akutnog koronarnog sindroma bilo je izraženije kod bolesnika koji su primali tikagrelor s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) u anamnezi (9,2% u odnosu na 5,4% kod bolesnika bez anamneze KZS; za ispitanike s klopidogrelom 4,0% u onih koji su imali anamnezu KZS u odnosu na 3,6% onih koji je nisu imali). Ova se neravnoteža nije pojavila u roku jednog mjeseca: 2,0% u odnosu na 2,1% za ispitanike s tikagrelorom sa i bez anamneze KZS; te 3,8% u odnosu na 1,4% za ispitanike s klopidogrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s ovom neravnotežom (uključujući ugradnju elektrostimulatora) u ovoj populaciji bolesnika.

### *Studija PEGASUS (infarkt miokarda u anamnezi)*

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uvjetovana, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, međunarodna, multicentrična studija s paralelnim skupinama koja je uključivala 21162 bolesnika, za procjenu prevencije aterotrombotskih događaja s tikagrelorom primjenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dvaput dnevno ili 60 mg dvaput dnevno) u kombinaciji s

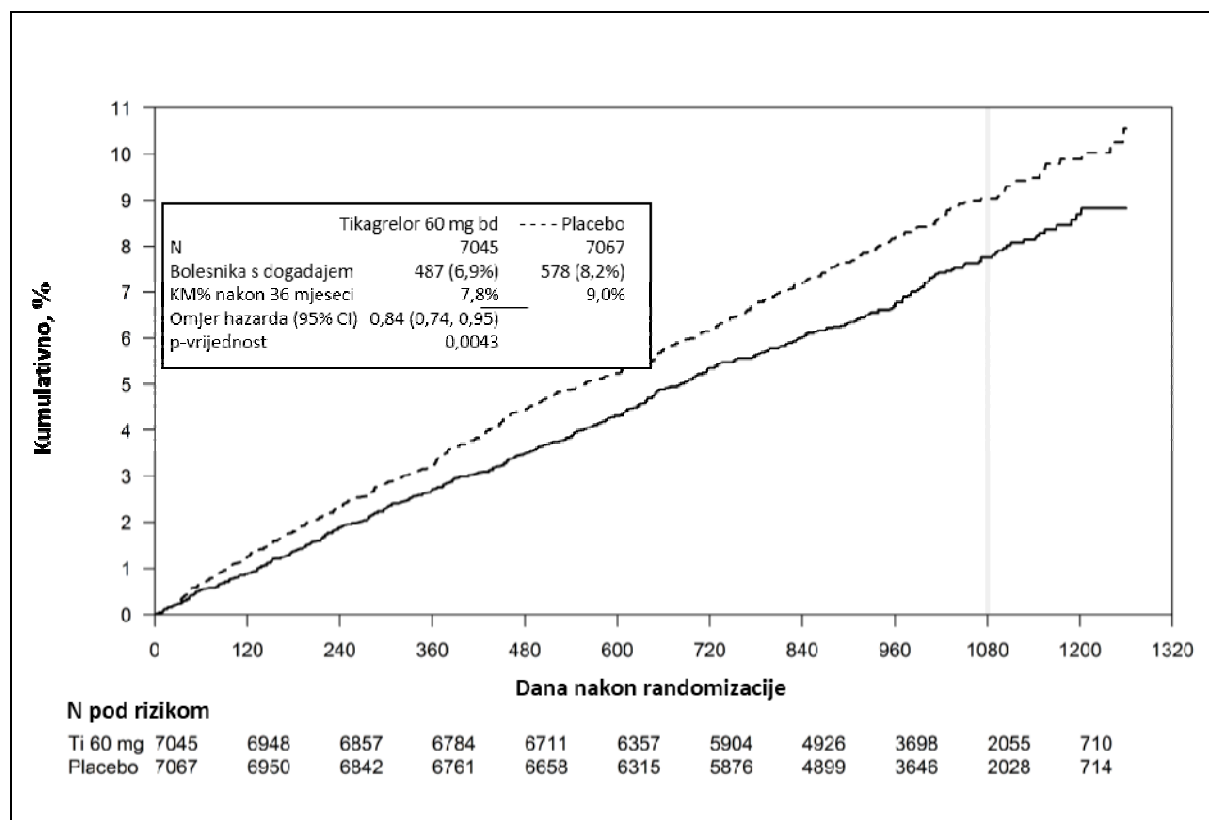
acetilsalicilatnom kiselinom (75 – 150 mg), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi i dodatnim rizičnim faktorima za aterotrombozu.

Za sudjelovanje u studiji bili su podobni bolesnici u dobi od 50 ili više godina, s IM u anamnezi (1 do 3 godine prije randomizacije) te koji su imali najmanje jedan od sljedećih rizičnih čimbenika za aterotrombozu: dob  $\geq 65$  godina, diabetes mellitus kojeg je potrebno liječiti, drugi prethodni IM, dokaz bolesti koronarnih arterija koja zahvaća višestruke krvne žile ili kronično oštećenje funkcije bubrega koje nije u završnom stadiju.

Bolesnici nisu bili pogodni za sudjelovanje ako je postojala planirana primjena antagonista P2Y12 receptora, dipiridamola, cilostazola ili antikoagulantne terapije tijekom razdoblja ispitivanja; ako su imali poremećaj krvarenja ili povijest ishemijskog moždanog udara ili intrakranijalnog krvarenja, tumor središnjeg živčanog sustava ili abnormalnost intrakranijalnih krvnih žila; ako su imali krvarenje u probavnom sustavu unutar prethodnih 6 mjeseci ili veliki kirurški zahvat unutar prethodnih 30 dana.

### Klinička djelotvornost

**Slika 2 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, IM i moždanog udara (PEGASUS)**



**Tablica 5 – Analiza primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti (PEGASUS)**

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilatna kiselina N = 7067		p-vrijednost
	Bolesnici s događajem	KM %	HR (95% CI)	Bolesnici s događajem	KM %	
Primarni ishod						
Kompozitni ishod KV smrt /IM /moždani	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)



Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilatna kiselina N = 7067		p- vrijednost
	Bolesnici s događajem	KM %	HR (95% CI)	Bolesnici s događajem	KM %	
udar						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Moždani udar	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundarni ishod						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalitet svih uzroka	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Omjeri hazarda i p-vrijednosti su izračunate odvojeno za tikagrelor naprema terapiji samo acetilsalicilatnom kiselinom iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

KM postotak izračunat nakon 36 mjeseci.

Napomena: broj prvih događaja za komponente KV smrt, IM i moždani udar su stvarni broj prvih događaja za svaku komponentu i ne zbrajaju se u broj događaja u kompozitnom ishodu.

(s) označava statističku značajnost

CI = interval pouzdanosti; KV = kardiovaskularni; HR = omjer hazarda; KM = Kaplan-Meier; IM = infarkt miokarda;

N = broj bolesnika.

Oba režima tikagrelora, 60 mg dvaput dnevno i 90 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom bili su superiorni u odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji aterotrombotskih događaja (kompozitni ishod: KV smrt, IM i moždani udar), uz dosljedan učinak liječenja tijekom cijelog perioda ispitivanja, rezultirajući sa 16% RRR i 1,27% ARR za tikagrelor 60 mg te 15% RRR i 1,19% ARR za tikagrelor 90 mg.

Iako su profili djelotvornosti za doze od 90 mg i 60 mg bili slični, postoje dokazi da se niža doza bolje podnosi i ima bolji sigurnosni profil s obzirom na rizik od krvarenja i dispneje. Stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja (KV smrt, IM i moždani udar) u bolesnika s IM u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskih događaja preporučuje primjena lijeka Brilique od 60 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

U odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom, tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno značajno je smanjio primarni kompozitni ishod KV smrti, IM i moždanog udara. Svaka od komponenti doprinijela je smanjenju primarnog kompozitnog ishoda (KV smrt 17% RRR, IM 16% RRR i moždani udar 25% RRR).

RRR za kompozitni krajnji ishod od 1. do 360. dana (17% RRR) te od 361. dana nadalje (16% RRR) bio je sličan. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Nije bilo dokaza o koristi (bez smanjenja primarnog kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, IM i moždanog udara, ali povećanje velikog krvarenja) kada se tikagrelor u dozi od 60 mg dvaput dnevno primjenjivao u klinički stabilnih bolesnika koji su imali IM prije >2 godine, ili više od godinu dana nakon prekida liječenja prethodnim inhibitorom ADP receptora (također vidjeti dio 4.2).

#### *Klinička sigurnost*

Stopa prekida liječenja tikagrelorom u dozi od 60 mg zbog krvarenja i dispneje bila je viša u bolesnika u dobi od >75 godina (42%) nego u mlađih bolesnika (raspon: 23 – 31%), uz razliku naprema placebo višu od 10% (42% naprema 29%) u bolesnika starijih od 75 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Brilique u svim podskupinama pedijatrijske populacije s akutnim koronarnim sindromom ili infarktom miokarda u anamnezi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Tikagrelor pokazuje linearnu farmakokinetiku, a izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu (AR-C124910XX) je približno proporcionalna dozi do 1260 mg.

### Apsorpcija

Apsorpcija tikagrelora je brza, s medijanom  $t_{max}$  od približno 1,5 sati. Stvaranje glavnog cirkulirajućeg metabolita AR-C124910XX (također aktivnog) iz tikagrelora odvija se brzo s medijanom  $t_{max}$  od približno 2,5 sati. Nakon peroralne primjene jednokratne doze tikagrelora od 90 mg na prazan želudac u zdravih ispitanika,  $C_{max}$  je 529 ng/ml, a AUC je 3451 ng\*h/ml. Omjeri metabolita i polazne tvari su 0,28 za  $C_{max}$  i 0,42 za AUC. Farmakokinetika tikagrelora i AR-C124910XX u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi bila je uglavnom slična onoj u populaciji bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Temeljeno na analizi populacijske farmakokinetike u studiji PEGASUS, medijan tikagrelora  $C_{max}$  bio je 391 ng/ml, a AUC 3801 ng\*h/ml u stanju ravnoteže za tikagrelor od 60 mg. Za tikagrelor od 90 mg,  $C_{max}$  je bio 627 ng/ml, a AUC 6255 ng\*h/ml u stanju ravnoteže.

Srednja apsolutna bioraspoloživost tikagrelora procijenjena je na 36%. Unos obroka s visokim udjelom masti je rezultirao povećanjem AUC-a tikagrelora za 21% i smanjenjem  $C_{max}$  aktivnog metabolita za 22%, ali nije imao nikakav učinak na  $C_{max}$  tikagrelora ili AUC aktivnog metabolita. Za ove male promjene smatra se da imaju minimalni klinički značaj; stoga se tikagrelor može davati sa ili bez hrane. Tikagrelor, kao i aktivni metabolit, je supstrat P-glikoproteina.

Tikagrelor u obliku smrvljenih tableta promiješanih u vodi, primijenjenih kroz usta ili kroz nazogastričnu cijev u želudac, ima usporedivu bioraspoloživost cijelim tabletama s obzirom na AUC i  $C_{max}$  za tikagrelor i aktivni metabolit. Početna izloženost (0,5 i 1 sat nakon primjene doze) smrvljenih tikagrelor tableta promiješanih u vodi bila je viša u usporedbi sa cijelim tabletama, s općenito identičnim profilom koncentracije nakon toga (2 do 48 sati).

### Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju dinamičke ravnoteže je 87,5 l. Tikagrelor i aktivni metabolit se opsežno vežu za proteine ljudske plazme (> 99,0%).

### Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i formiranje aktivnog metabolita, i njihove interakcije s drugim supstratima CYP3A variraju od aktivacije do inhibicije.

Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je također aktivan kada se procjenjuje *in vitro* vezanjem za P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% od one dobivene za tikagrelor.

### Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je putem jetrenog metabolizma. Kada se daje radioobilježeni tikagrelor, prosječna vrijednost izlučene radioaktivnosti je približno 84% (57,8% u fecesu i 26,5% u urinu). Količina izlučenog tikagrelora i aktivnog metabolita u urinu je za obje tvari manja od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najvjerojatnije izlučivanje preko žuči. Srednji  $t_{1/2}$  je bio približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za aktivni metabolit.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

Populacijskom farmakokinetičkom analizom primijećene su veće izloženosti tikagreloru (približno 25% za  $C_{max}$  i AUC) i aktivnom metabolitu kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

starije dobi ( $\geq 75$  godina) u odnosu na mlade bolesnike. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnima (vidjeti dio 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Tikagrelor nije procjenjivan među pedijatrijskom populacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

#### Spol

Veća je izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu uočena u žena nego u muškaraca. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost tikagreloru bila je približno 20% manja, a izloženost aktivnom metabolitu približno 17% veća kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi, AUC i  $C_{\max}$  tikagrelora u dozi od 90 mg primijenjenog u danu bez dijalize bili su 38% i 51% viši u usporedbi sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Slično povećanje izloženosti opaženo je kada se tikagrelor primijenio neposredno prije dijalize (49% i 61%), što pokazuje da se tikagrelor ne može dijalizirati. Izloženost aktivnom metabolitu povećana je u manjoj mjeri (AUC 13-14% i  $C_{\max}$  17-36%). Učinak tikagrelora na inhibiciju agregacije trombocita (engl. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) bio je neovisan o dijalizi u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti i sličan kao u ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

$C_{\max}$  i AUC za tikagrelor bili su 12% i 23% viši u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa odgovarajućim zdravim ispitanicima, međutim IPA učinak tikagrelora bio je sličan između dvije skupine. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije proučavan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te ne postoje podaci o farmakokinetici u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika koji su na početku studije imali umjereno ili teško povišenje za jednu ili više pretraga jetrene funkcije, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u prosjeku slične ili više od onih u bolesnika bez početnog povišenja. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Etnička pripadnost

Bolesnici azijskog podrijetla imaju 39% veću srednju bioraspoloživost u odnosu na bolesnike bijele rase. Bolesnici koji se smatraju crncima imaju 18% manju bioraspoloživost tikagrelora u usporedbi s bolesnicima bijele rase. U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, izloženost ( $C_{\max}$  i AUC) tikagreloru kod ispitanika japanskog podrijetla bila je približno 40% (20% nakon prilagodbe tjelesne težine) viša u usporedbi s onom kod bijelaca. Izloženost u bolesnika koji se smatraju hispankog ili latino podrijetla bila je slična onoj u bijelaca.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci o tikagreloru i njegovom glavnom metabolitu ne ukazuju na neprihvatljiv rizik od nuspojava za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnog potencijala.

Gastrointestinalna iritacija je primijećena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 4.8).

Kod ženki štakora, tikagrelor je pri visokim dozama pokazao povećanu incidenciju tumora maternice (adenokarcinoma) i povećanu incidenciju adenoma jetre. Mehanizam za tumore maternice je vjerojatno hormonalna neravnoteža koja može dovesti do tumora u štakora. Mehanizam za adenome jetre je vjerojatno enzimaska indukcija u jetri koja je specifična za glodavce. Stoga se nalazi karcinogenosti ne smatraju značajnima za ljude.

Kod štakora su manje razvojne anomalije uočene pri toksičnoj dozi za majku (granica sigurnosti primjene od 5,1). Kod zečeva je uočeno manje kašnjenje u sazrijevanju jetre i razvoju kostiju kod fetusa ženki tretiranih visokim dozama kod kojih nije uočena toksičnost za majku (granica sigurnosti primjene od 4,5).

Ispitivanja na štakorima i zečevima su pokazala reproduktivnu toksičnost, s blagim smanjenjem dobivanja na tjelesnoj težini majke i smanjenom neonatalnom vitalnošću i porođajnom težinom, i s odgođenim razvojem. Tikagrelor je uzrokovao nepravilne cikluse (uglavnom produljene) kod ženki štakora, ali nije utjecao na sveukupnu plodnost muških i ženskih štakora. Farmakokinetička ispitivanja s radioobilježenim tikagrelorom su pokazala su da se polazna tvar i njeni metaboliti izlučuju u mlijeku štakora (vidjeti dio 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

manitol (E421)

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

magnezijev stearat (E470b)

natrijev škroboglikolat vrsta A

hidroksipropilceluloza (E463)

#### Ovojnica tablete

talk

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

makrogol 400

hipromeloza (E464)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

- PVC-PVDC/Al prozirni blister (sa simbolima sunca i mjeseca) s 10 tableta; kutije sa 60 tableta (6 blistera) i 180 tableta (18 blistera).
- PVC-PVDC/Al prozirni kalendarski blister (sa simbolima sunca i mjeseca) sa 14 tableta; kutije sa 14 tableta (1 blister), 56 tableta (4 blistera) i 168 tableta (12 blistera).
- PVC-PVDC/Al perforirani prozirni blisteri s jediničnim dozama s 10 tableta; kutije sa 100x1 tabletom (10 blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/655/001-006

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. prosinca 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZIV LIJEKA

Brilique 90 mg raspadljive tablete za usta

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 90 mg tikagrelora (ticagrelorum).

Brilique sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Okrugle, plosnate, s kosim rubom, bijele do blijedo roze raspadljive tablete za usta s jedne strane označene oznakom „90“ iznad slova „TI“, s druge strane bez oznake.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Brilique, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (ASA), je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja kod odraslih bolesnika s:

- akutnim koronarnim sindromima (ACS) ili
- infarktom miokarda u anamnezi (IM) i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskog događaja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

### 4.3 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Bolesnici koji uzimaju Brilique trebaju također svakodnevno uzimati i acetilsalicilatnu kiselinu u niskoj dozi održavanja od 75 – 150 mg, osim ako nije kontraindicirana.

#### Akutni koronarni sindromi

Liječenje lijekom Brilique treba početi s jednokratnom udarnom dozom od 180 mg (dvije tablete od 90 mg), a zatim nastaviti s 90 mg dvaput na dan. Preporučeno trajanje liječenja lijekom Brilique 90 mg je 12 mjeseci u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, osim ako je prestanak uzimanja klinički indiciran (vidjeti dio 5.1).

#### Infarkt miokarda u anamnezi

Kada je u bolesnika s povijesti IM-a u razdoblju od najmanje godinu dana i visokim rizikom od aterotrombotskih događaja potrebno produljeno liječenje, preporučena doza je 60 mg lijeka Brilique dvaput dnevno (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s visokim rizikom od aterotrombotskog događaja, liječenje se može započeti bez prekida liječenja kao nastavak terapije nakon početnog jednogodišnjeg liječenja lijekom Brilique od 90 mg ili drugim inhibitorom receptora adenozin difosfata (ADP). Liječenje se također može započeti do 2 godine nakon infarkta miokarda, ili unutar jedne godine nakon prekida prethodnog liječenja inhibitorom ADP receptora. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti lijeka tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Ako je potrebno prebacivanje, prva doza lijeka Brilique mora se primijeniti 24 sata nakon posljednje doze drugog antitrombotičnog lijeka.

#### Propuštena doza

Trebalo bi također izbjegavati propuštanje uzimanja terapije. Bolesnik koji propusti uzeti dozu lijeka Brilique treba uzeti samo jednu tabletu (svoju sljedeću dozu) u predviđeno vrijeme.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Tikagrelor nije ispitivan kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga je njegova uporaba kod ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre dostupni su samo ograničeni podaci. Prilagodba doze se ne preporučuje, ali tikagrelor se treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost tikagrelora kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Brilique se može uzimati s hranom ili bez nje.

Raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao alternativa Brilique 90 mg filmom obloženim tabletama kod bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem cijelih tableta ili kod onih koji preferiraju raspadljive tablete za usta. Tabletu treba staviti na jezik, na kojem će se brzo rastopiti u slini. Tada se može progutati sa ili bez vode (vidjeti dio 5.2). Također, tableta se također može rastopiti u vodi i primijeniti pomoću nazogastrične cijevi (CH8 ili veće). Važno je isprati nazogastričnu cijev s vodom nakon primjene smjese. Raspadljiva tableta za usta od 60 mg nije dostupna.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.8).
- Aktivno patološko krvarenje.
- Intrakranijalno krvarenje u anamnezi (vidjeti dio 4.8).
- Teško oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).
- Istodobna primjena tikagrelora s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir), budući da istodobna primjena može dovesti do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Rizik od krvarenja

Primjenu tikagrelora kod bolesnika s poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba procijeniti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotskih događaja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ako postoje kliničke indikacije, tikagrelor treba koristiti s oprezom u sljedećim skupinama bolesnika:

- Bolesnici sa sklonošću krvarenjima (npr. uslijed nedavne traume, operacije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja) ili koji su pod povećanim rizikom od traume. Primjena tikagrelora kontraindicirana je kod bolesnika s aktivnim patološkim krvarenjem, kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi, te kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

- Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. ne-steroidni protuupalni lijekovi (NSAID), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od uzimanja tikagrelora.

Transfuzija trombocita nije poništila antitrombotsko djelovanje tikagrelora u zdravih dobrovoljaca i malo je vjerojatno da će biti od kliničke koristi u bolesnika sa krvarenjem. Budući da istodobna primjena tikagrelora s dezmpresinom nije smanjila vrijeme krvarenja, malo je vjerojatno da je dezmpresin učinkovit u zbrinjavanju slučajeva klinički značajnih krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Antifibrinolitička terapija (aminokaproična i traneksamična kiselina) i/ili terapija rekombinantnim faktorom VIIa mogu povećati hemostazu. S primjenom tikagrelora se može nastaviti nakon što se uzrok krvarenja otkrije i stavi pod kontrolu.

#### Operativni zahvat

Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnike i stomatologe da uzimaju tikagrelor prije bilo kakve operacije i prije uzimanja bilo kojeg novog lijeka.

Kod bolesnika u studiji PLATO koji su bili podvrgnuti ugrađivanju aortokoronarne prenosnice (CABG), tikagrelor je pokazao više krvarenja nego klopidogrel kada se prestao primjenjivati 1 dan prije operacije, ali je broj velikih krvarenja u usporedbi s klopidogrelom bio sličan ako se prestao primjenjivati 2 ili više dana prije operacije (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnika treba podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu i antiagregacijski učinak nije poželjan, tikagrelor treba prestati primjenjivati 5 dana prije operacije (vidjeti dio 5.1).

#### Bolesnici s prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Bolesnike a akutnim koronarnim sindromom koji su prethodno imali ishemijski moždani udar može se liječiti tikagrelorom tijekom najdulje 12 mjeseci (studija PLATO).

U studiju PEGASUS nisu bili uključeni bolesnici s infarktom miokarda u anamnezi i prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Stoga se u ovih bolesnika, zbog nedostatka podataka, ne preporučuje liječenje u trajanju duljem od godinu dana.

#### Oštećenje funkcije jetre

Primjena tikagrelora kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Iskustvo s tikagrelorom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga se preporučuje oprez u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Bolesnici s rizikom od bradikardijskih događaja

Praćenje EKG-a (engl. *Holter ECG monitoring*) pokazalo je povećanu učestalost pretežno asimptomatskih ventrikularnih pauza tijekom liječenja s tikagrelorom u usporedbi s klopidogrelom. Bolesnici s povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. bolesnici bez elektrostimulatora srca koji imaju sindrom bolesnog sinusa, AV blok 2. ili 3. stupnja ili sinkopu povezanu s bradikardijom) bili su isključeni iz glavnih ispitivanja u kojem se procjenjivala sigurnost primjene i djelotvornost tikagrelora. Stoga se kod ovih bolesnika tikagrelor treba koristiti s oprezom zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 5.1).

Nadalje, potreban je oprez prilikom istodobne primjene tikagrelora s lijekovima za koje se zna da uzrokuju bradikardiju. Međutim, nisu primijećeni nikakvi dokazi za klinički značajne nuspojave u studiji PLATO nakon istodobne primjene jednog ili više lijekova za koje se zna da uzrokuju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% antagonisti kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (vidjeti dio 4.5).

U podstudiji Holter studije PLATO, više je bolesnika imalo ventrikularne pauze  $\geq 3$  sekunde s tikagrelorom nego s klopidogrelom za vrijeme akutne faze njihovih akutnih koronarnih sindroma. Povećanje ventrikularnih pauza detektiranih Holterom za vrijeme primjene tikagrelora je bilo veće kod bolesnika sa kroničnim zatajivanjem srca (KZS) nego u ukupnoj populaciji studije za vrijeme akutne faze akutnih koronarnih sindroma, ali ne nakon mjesec dana primjene tikagrelora ili u usporedbi s



klopidogrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s tim poremećajem (uključujući nesvjesticu ili ugradnju srčanog elektrostimulatora) u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.1).

#### Dispneja

Dispneja je prijavljena u ispitanika koji su primali tikagrelor. Dispneja je obično blagog do umjerenog intenziteta i često nestaje bez potrebe za prestankom liječenja. Bolesnici s astmom/kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB-om) mogu imati povećani apsolutni rizik od dispneje tijekom liječenja tikagrelorom. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB. Mehanizam nije razjašnjen. Ako bolesnik prijavi novu, produljenu ili pogoršanu dispneju, to treba u potpunosti istražiti i ako ju ne podnosi, liječenje tikagrelorom treba prekinuti. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.8.

#### Povišene razine kreatinina

Tijekom liječenja tikagrelorom može doći do povišenja razina kreatinina. Mehanizam nije razjašnjen. Bubrežnu funkciju treba provjeriti u skladu s rutinskom medicinskom praksom. U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom preporučeno je da se bubrežna funkcija također provjeri mjesec dana nakon započinjanja liječenja tikagrelorom, s posebnom pozornošću prema bolesnicima  $\geq 75$  godina, bolesnicima s umjerenim/teškim oštećenjem bubrega i onima koji istodobno primaju terapiju blokatorima angiotenzinskih receptora.

#### Povećanje razine uratne (mokraćne) kiseline

Pri liječenju tikagrelorom može doći do hiperuricemije (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se oprez kod bolesnika s hiperuricemijom ili s uričnim artritismom u anamnezi. Kao mjera predostrožnosti, uporaba tikagrelora se ne preporučuje kod bolesnika s nefropatijom uzrokovanom povećanom koncentracijom uratne kiseline.

#### Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) zabilježena je vrlo rijetko nakon primjene tikagrelora. Karakteriziraju je trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija kojima mogu biti pridruženi neurološki problemi, bubrežna disfunkcija ili vrućica. TTP je potencijalno fatalno stanje koje zahtijeva hitno liječenje uključujući i plazmaferezu.

#### Utjecaj na testove za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije (HIT)

U testu aktivacije trombocita inducirane heparinom (engl. *heparin induced platelet activation*, HIPA), koji se koristi za dijagnosticiranje heparinom inducirane trombocitopenije (HIT), protutijela na kompleks trombocitnog faktora 4 i heparina u serumu bolesnika aktiviraju trombocite zdravih darivatelja u prisutnosti heparina.

Kod bolesnika koji su primali tikagrelor prijavljeni su lažno negativni rezultati testa za određivanje funkcije trombocita (što uključuje, ali ne mora biti ograničeno samo na test HIPA) koji se koristi za dijagnosticiranje HIT-a. To je povezano s inhibicijom receptora P2Y<sub>12</sub> na trombocitima zdravih darivatelja u testu uslijed djelovanja tikagrelora u serumu/plazmi bolesnika. Za tumačenje nalaza testova za određivanje funkcije trombocita koji se koriste za dijagnosticiranje HIT-a potrebna je informacija o istodobnom liječenju tikagrelorom.

Kod bolesnika u kojih se razvije HIT potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika nastavka liječenja tikagrelorom, uzimajući u obzir i protrombotsko stanje kod HIT-a i povećan rizik od krvarenja kod istodobnog liječenja antikoagulansima i tikagrelorom.

#### Drugo

Prema odnosu uočenom u studiji PLATO između doze održavanja acetilsalicilatne kiseline i relativne djelotvornosti tikagrelora u usporedbi s klopidogrelom, istodobna primjena tikagrelora i visoke doze održavanja acetilsalicilatne kiseline ( $> 300$  mg) se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

#### Prijevreteni prekid terapije

Prijevreteni prestanak uzimanja antitrombotične terapije, uključujući i Brilique, može rezultirati povećanim rizikom od smrti uslijed kardiovaskularnog zatajenja, infarkta miokarda ili moždanog udara zbog postojeće bolesti. Stoga treba izbjegavati prijevreteni prekid terapije.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tikagrelor je primarno supstrat i blagi inhibitor CYP3A4. Tikagrelor je također supstrat P-glikoproteina (P-gp) i slabi inhibitor P-gp-a, te može povećati izloženost supstratima P-gp-a.

### Učinci lijekova i drugih proizvoda na tikagrelor

#### Inhibitori CYP3A4

- Jaki inhibitori CYP3A4 - istodobna primjena ketokonazola s tikagrelorom je povećala  $C_{max}$  i AUC tikagrelora za 2,4 puta, odnosno 7,3 puta.  $C_{max}$  i AUC aktivnog metabolita smanjeni su za 89%, odnosno 56%. Očekuje se da bi drugi jaki inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) imali slične učinke i stoga je istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 s tikagrelorom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
- Umjereni inhibitori CYP3A4 - istodobna primjena diltiazema s tikagrelorom je povećala  $C_{max}$  tikagrelora za 69% i AUC tikagrelora 2,7 puta, i smanjila  $C_{max}$  aktivnog metabolita za 38%, a AUC je ostao nepromijenjen. Nisu zabilježeni učinci tikagrelora na plazmatske razine diltiazema. Drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) bi očekivano imali slične učinke i mogu se istodobno primjenjivati s tikagrelorom.
- Primijećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpa (3x200 ml). Ne očekuje se da je ova razina povećanog izlaganja klinički relevantna za većinu bolesnika.

#### Induktori CYP3A

Istodobna primjena rifampicina s tikagrelorom je smanjila  $C_{max}$  i AUC tikagrelora za 73%, odnosno za 86%.  $C_{max}$  aktivnog metabolita je bio nepromijenjen a AUC je smanjen za 46%. Očekuje se da bi drugi induktori CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) također smanjili izloženost tikagreloru. Istodobna primjena tikagrelora s potentnim induktorima CYP3A može smanjiti izloženost tikagreloru i njegovu djelotvornost, pa se njihova istodobna primjena s tikagrelorom ne preporučuje.

#### Ciklosporin (inhibitor P-gp-a i CYP3A)

Istodobna primjena ciklosporina (600 mg) s tikagrelorom povećala je  $C_{max}$  tikagrelora 2,3 puta, a njegov AUC 2,8 puta. Prisutnost ciklosporina povećala je AUC aktivnog metabolita za 32% i smanjila njegov  $C_{max}$  za 15%.

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni tikagrelora s drugim djelatnim tvarima koje su također potentni inhibitori P-gp-a i umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i kinidin) koji također mogu povećati izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lijekova ne može izbjeći, potreban je oprez prilikom njihove istodobne primjene.

#### Drugi lijekovi

Kliničke farmakološke studije interakcija su pokazale da istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom i acetilsalicilatnom kiselinom ili dezmopresinom nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku tikagrelora ili aktivnog metabolita, kao ni na ADP-induciranu agregaciju trombocita, u usporedbi sa samim tikagrelorom. Ukoliko su klinički indicirani, lijekove koji mijenjaju hemostazu treba koristiti oprezno u kombinaciji s tikagrelorom.

Odgodena i smanjena izloženost oralnim inhibitorima P2Y<sub>12</sub> receptora, uključujući tikagrelor i njegove aktivne metabolite, zapažena je u bolesnika sa ACS-om liječenih sa morfinom (35% smanjenje izloženosti tikagreloru). Ova interakcija može biti povezana sa smanjenim gastrointestinalnim motilitetom i vrijedi i za druge opioide. Klinički značaj je nepoznat, ali podaci pokazuju potencijal smanjenja djelotvornosti tikagrelora u bolesnika koji su istodobno uzimali tikagrelor i morfin. U bolesnika sa ACS-om kod kojih se morfin ne može prekinuti i u kojih se brzi inhibitori P2Y<sub>12</sub> receptora smatraju neophodnim, može se razmotriti uporaba parenteralnih inhibitora P2Y<sub>12</sub> receptora.

## Učinci tikagrelora na druge lijekove

### Lijekovi koje metabolizira CYP3A4

- *Simvastatin* – istodobna primjena tikagrelora sa simvastatinom je povećala  $C_{max}$  simvastatina za 81% i AUC simvastatina za 56%, i povećala je  $C_{max}$  simvastatinske kiseline za 64% i AUC simvastatinske kiseline za 52% s nekim pojedinačnim povećanjima od 2 do 3 puta. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina koje prelaze 40 mg dnevno može uzrokovati nuspojave uzrokovane simvastatinom, što treba odvagati u odnosu na potencijalne prednosti. Nije bilo učinka simvastatina na plazmatsku razinu tikagrelora. Tikagrelor bi mogao imati sličan učinak na lovastatin. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina ili lovastatina većima od 40 mg se ne preporučuje.
- *Atorvastatin* – istodobna primjena atorvastatina i tikagrelora je povećala  $C_{max}$  atorvastatinske kiseline za 23% i AUC atorvastatinske kiseline za 36%. Slična su povećanja AUC-a i  $C_{max}$  uočena za sve metabolite atorvastatinske kiseline. Ova povećanja ne smatraju se klinički značajnima.
- Ne može se isključiti sličan učinak na druge statine koje metabolizira CYP3A4. Bolesnici u studiji PLATO koji su primali tikagrelor uzimali su različite statine, bez vođenja računa o povezanosti sa sigurnošću primjene statina u 93% kohorte PLATO-a koja je uzimala ove lijekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena tikagrelora i supstrata CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. cisaprid ili ergot alkaloidi), budući da tikagrelor može povećati izloženost ovim lijekovima.

### Supstrati P-gp-a (uključujući digoksin, ciklosporin)

Istodobna primjena tikagrelora povećala je  $C_{max}$  digoksina za 75% i AUC digoksina za 28%. Srednje vrijednosti najnižih razina digoksina bile su povećane oko 30% kod istodobne primjene tikagrelora s pojedinim individualnim maksimalnim povećanjima do dva puta. Prisutnost digoksina nije imala učinka na  $C_{max}$  i AUC tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se lijekovi uske terapijske širine koji ovise o P-gp, kao što je digoksin, daju istodobno s tikagrelorom.

Nije bilo učinka tikagrelora na razine ciklosporina u krvi. Učinak tikagrelora na ostale supstrate P-gp nije proučavan.

### Lijekovi koje metabolizira CYP2C9

Istodobna primjena tikagrelora s tolbutamidom je rezultirala u nepromijenjenim plazmatskim razinama oba lijeka, što upućuje na to da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 te da je malo vjerojatno da mijenja metabolizam lijekova posredovan CYP2C9 kao npr. za varfarin ili tolbutamid.

### Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena tikagrelora i levonorgestrela i etinilestradiola je povećala izloženost etinilestradiolu za približno 20%, ali nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela. Ne očekuje se klinički značajan učinak na djelotvornost oralnog kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol istodobno primjenjuju s tikagrelorom.

### Lijekovi za koje je poznato da potiču bradikardiju

Budući da su primijećene većinom asimptomatske ventrikularne pauze i bradikardija potreban je oprez pri primjeni tikagrelora istodobno s lijekovima za koje je poznato da potiču bradikardiju (vidjeti dio 4.4). Međutim, nisu uočeni dokazi o klinički značajnim nuspojavama tijekom studije PLATO nakon istodobne primjene s jednim ili više lijekova za koje se zna da potiču bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

### Druge istodobne terapije

U kliničkim studijama, tikagrelor se obično primjenjivao s acetilsalicilatnom kiselinom, inhibitorima protonske pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatorima angiotenzinskih receptora koji su se primjenjivali dugoročno po potrebi za pridružena medicinska stanja, kao i s heparinom, heparinom niske molekularne težine i intravenskim

inhibitorima GpIIb/IIIa koji su se primjenjivali kratkoročno (vidjeti dio 5.1). Nisu uočeni znakovi klinički značajnih štetnih interakcija s ovim lijekovima.

Istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom ili dezmopresinom nije imala učinka na pretrage: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), aktivirano vrijeme zgrušavanja (*activated coagulation time* - ACT) ili faktor zgrušavanja Xa. Ipak, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija potreban je oprez pri istodobnoj primjeni tikagrelora s lijekovima za koje se zna da mijenjaju hemostazu.

Zbog prijavljenih kožnih krvarenja prilikom primjene lijekova iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), potreban je oprez pri primjeni ovih lijekova s tikagrelorom s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi bi trebale koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere kako bi izbjegle trudnoću tijekom terapije tikagrelorom.

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tikagrelora u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti tikagrelor tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tikagrelor i njegovi aktivni metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tikagrelorom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Tikagrelor nije imao učinak na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tikagrelor ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja tikagrelorom prijavljene su omaglica i konfuzija. Stoga, bolesnici koji osjete ove simptome trebaju biti oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

#### **4.9 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil tikagrelora procijenjen je u dva velika ispitivanja ishoda faze 3 (PLATO i PEGASUS), uključujući više od 39 000 bolesnika (vidjeti dio 5.1).

U studiji PLATO, incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali klopidogrel (7,4% naprema 5,4%). U studiji PEGASUS, incidencija prekida liječenja zbog nuspojava bila je viša u bolesnika koji su primali tikagrelor nego u onih koji su primali samo acetilsalicilatnu kiselinu (16,1% za tikagrelor od 60 mg u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom naprema 8,5% za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom). Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika liječenih tikagrelorom bile su krvarenje i dispneja (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični prikaz nuspojava

Nakon provedenih studija, te nakon stavljanja tikagrelora u promet uočene su sljedeće nuspojave (Tablica 1).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (SOC, engl. *System organ class*). Unutar svakog SOC-a, nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti i prikazane prema ozbiljnosti, padajućim redoslijedom. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 – nuspojave prema učestalosti i klasifikaciji organskog sustava (SOC)**

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>			Krvarenja tumora <sup>a</sup>	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Krvarenja povezana s poremećajima krvi <sup>b</sup>			Trombotična trombocitopenična purpura <sup>c</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			Preosjetljivost, uključujući angioedem <sup>c</sup>	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hiperuricemija <sup>d</sup>	Giht/Urični artritis		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			Konfuzija	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Omaglica, sinkopa, glavobolja	Intrakranijalno krvarenje <sup>m</sup>	
<i>Poremećaji oka</i>			Krvarenje oka <sup>e</sup>	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Vrtoglavica	Krvarenje uha	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Hipotenzija		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Dispneja	Krvarenja u dišnom sustavu <sup>f</sup>		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Krvarenja u probavnom sustavu <sup>g</sup> , proljev, mučnina, dispepsija, konstipacija	Retroperitonealno krvarenje	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Potkožno ili kožno krvarenje <sup>h</sup> , osip, pruritus		
<i>Poremećaji mišićno-koštanog</i>			Mišićno krvarenje <sup>i</sup>	

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
<i>sustava i vezivnog tkiva</i>				
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Krvarenje u urinarnom traktu <sup>i</sup>		
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			Krvarenje u reproduktivnom sustavu <sup>k</sup>	
<i>Pretrage</i>		Povišen kreatinin u krvi <sup>d</sup>		
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		Krvarenje nakon zahvata, traumatsko krvarenje <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> npr. krvarenje raka mokraćnog mjehura, raka želuca ili raka debelog crijeva

<sup>b</sup> npr. povećana sklonost stvaranju modrica, spontanom hematomu, hemoragijskoj dijatezi

<sup>c</sup> Identificirano nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>d</sup> Učestalosti dobivene iz laboratorijskih pretraga (razina uratne kiseline se povećava do >gornje granice normale u odnosu na početnu vrijednost koja je ispod ili unutar referentnog raspona. Razina kreatinina se povećava do >50% od početne vrijednosti), a ne učestalost prijave nuspojava.

<sup>e</sup> npr. konjunktivalno, retinalno, intraokularno krvarenje

<sup>f</sup> npr. epistaksa, hemoptiza

<sup>g</sup> npr. gingivalno krvarenje, rektalno krvarenje, krvarenje ulkusa na želucu

<sup>h</sup> npr. ekhimoza, kožno krvarenje, petehija

<sup>i</sup> npr. hemartroza, krvarenje mišića

<sup>j</sup> npr. hematurija, hemoragijski cistitis

<sup>k</sup> npr. vaginalno krvarenje, hematospermija, postmenopausalno krvarenje

<sup>l</sup> npr. kontuzija, traumatski hematoma, traumatsko krvarenje

<sup>m</sup> tj. spontano, povezano s postupkom ili traumatsko intrakranijalno krvarenje

## Opis odabranih nuspojava

### Krvarenje

*Zaključci o krvarenju iz studije PLATO*

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PLATO je prikazan u tablici 2.

**Tablica 2 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meierova procjena nakon 12 mjeseci (PLATO)**

	Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno N=9235	Klopidogrel N=9186	<i>p</i> -vrijednost*
PLATO ukupno velika	11,6	11,2	0,4336
PLATO velika fatalna / opasna po život	5,8	5,8	0,6988
Ne-CABG PLATO velika	4,5	3,8	0,0264
Ne-proceduralna PLATO velika	3,1	2,3	0,0058
PLATO ukupna velika + manja	16,1	14,6	0,0084
Ne-proceduralna PLATO velika + manja	5,9	4,3	<0,0001
Definirana po TIMI kao velika	7,9	7,7	0,5669
Definirana po TIMI kao velika + manja	11,4	10,9	0,3272

**Definicije kategorija krvarenja:**

**Velika fatalna / krvarenja opasna po život:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili transfuzijom  $\geq 4$  jedinice eritrocita; ili je fatalno; ili je intrakranijalno; ili je intraperikardijalno sa srčanom tamponadom; ili s hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju.

**Ostala velika:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposobljenje osobe.

**Manje krvarenje:** Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

**Veliko TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) krvarenje:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili intrakranijalnim krvarenjem.

**Manje TIMI krvarenje:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

\**p*-vrijednost izračunata iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom kao jedinom eksplanatornom varijablom

Tikagrelor i klopidogetrel se nisu razlikovali u pogledu učestalosti krvarenja za PLATO velika fatalna/krvarenja opasna po život, PLATO ukupna velika krvarenja, TIMI velika krvarenja, ili TIMI manja krvarenja (tablica 2). Međutim, više se PLATO kombiniranih velikih + manjih krvarenja dogodilo sa tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom. Nekoliko bolesnika u PLATO studiji je imalo fatalna krvarenja: 20 (0,2%) s tikagrelorom i 23 (0,3%) s klopidogetrelom (vidjeti dio 4.4).

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, zemljopisna regija, komorbiditeti, istodobna terapija i povijest bolesti, uključujući prethodni moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku, ništa od navedenog nije moglo predvidjeti ukupno ili ne-proceduralno krvarenje u ispitivanju PLATO. Stoga nije izdvojena niti jedna skupina kao rizična za neku od podskupina krvarenja.

Krvarenje povezano s CABG:

U studiji PLATO, 42% od 1584 bolesnika (12% kohorte) koji su bili podvrgnuti operaciji aortokoronarne prenosnice (CABG) imali su PLATO veliko fatalno/krvarenje koje ugrožava život bez razlike između liječenih skupina. Do fatalnog krvarenja u ispitanika s CABG-om došlo je u po 6 ispitanika u svakoj liječenoj skupini (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje koje nije povezano s CABG i krvarenje koje nije povezano s procedurama:

Tikagrelor i klopidogetrel se nisu razlikovali u pogledu ne-CABG PLATO-definiranih velikih fatalnih/opasnih po život krvarenja, ali su PLATO-definirana ukupna velika, TIMI velika i TIMI velika + manja krvarenja bila češća s tikagrelorom. Slično tome, kad se otklone sva krvarenje povezana s postupcima, više krvarenja se dogodilo s tikagrelorom nego s klopidogetrelom (tablica 2). Prekid liječenja zbog neproceduralnog krvarenja je bio češći za tikagrelor (2,9%) nego za klopidogetrel (1,2%;  $p < 0,001$ ).

Intrakranijalno krvarenje:

Zabilježeno je više neproceduralnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom ( $n=27$  krvarenja u 26 ispitanika, 0,3%) u odnosu na klopidogetrel ( $n=14$  krvarenja, 0,2%) od čega je 11 krvarenja s tikagrelorom i jedno s klopidogetrelom bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

*Zaključci o krvarenju iz studije PEGASUS*

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u studiji PEGASUS je prikazan u tablici 3.

**Tablica 3 – Analiza sveukupnih događaja krvarenja, Kaplan-Meireova procjena nakon 36 mjeseci (PEGASUS)**

	<b>Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina</b> N = 6958		<b>Samo acetilsalicilatna kiselina</b> N = 6996	
<b>Sigurnosni ishodi</b>	<b>KM%</b>	<b>Omjer hazarda (95% CI)</b>	<b>KM%</b>	<b><i>p</i>-vrijednost</b>
<b>Kategorije krvarenja definirane po TIMI</b>				
TIMI Velika	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatalna	0,3	1,00	0,3	1,0000

	<b>Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina</b> N = 6958		<b>Samo acetilsalicilatna kiselina</b> N = 6996	
<b>Sigurnosni ishodi</b>	<b>KM%</b>	<b>Omjer hazarda (95% CI)</b>	<b>KM%</b>	<b>p-vrijednost</b>
		(0,44, 2,27)		
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Ostala TIMI velika	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI velika ili manja	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI velika ili manja ili koja zahtijevaju medicinsku pozornost	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
<b>Kategorije krvarenja definirane po PLATO</b>				
PLATO Velika	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatalna/опасna po život	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Ostala PLATO velika	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO velika ili manja	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

**Definicije kategorija krvarenja:**

**TIMI velika:** Fatalno krvarenje, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI klinički jasni znakovi krvarenja povezanog sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od  $\geq 50$  g/l, ili, kada Hgb nije dostupan, smanjenjem hematokrita (Hct) od 15%.

**Fatalna:** Događaj krvarenja koji je izravno doveo do smrti unutar 7 dana.

**ICH:** Intrakranijalno krvarenje

**Ostala TIMI velika:** Ne-fatalna, ne-ICH TIMI velika krvarenja

**TIMI manja:** Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

**TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost:** Koja zahtijevaju intervenciju, ILI koja su dovela do hospitalizacije, ILI koja zahtijevaju hitnu medicinsku procjenu.

**PLATO Velika Fatalna/опасna po život:** Fatalna krvarenja, ILI bilo koje intrakranijalno krvarenje, ILI intraperikardijalno krvarenje sa srčanom tamponadom, ILI sa hipovolemijom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju, ILI klinički vidljivo sa smanjenjem hemoglobina od  $>50$  g/l ili transfuzijom  $\geq 4$  jedinice eritrocita

**Ostala PLATO velika:** Značajno onesposobljenje osobe, ILI klinički vidljiva sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l, ILI transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita.

**PLATO manja:** Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

U studiji PEGASUS, TIMI velika krvarenja bila su češća za tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno nego za samo acetilsalicilatnu kiselinu. Nije zamijećen povećan rizik od fatalnih krvarenja, dok je za intrakranijalna krvarenja zamijećeno samo malo povećanje, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Bilo je nekoliko fatalnih događaja krvarenja tijekom studije, 11 (0,3%) za tikagrelor od 60 mg i 12 (0,3%) za terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom. Opažen povećani rizik od TIMI velikih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg bio je primarno posljedica veće učestalosti Drugih TIMI velikih krvarenja, potaknutih događajima u probavnom organskom sustavu.

Uzorci povećanih krvarenja sličnih kategoriji TIMI velika zamijećeni su i za kategorije TIMI velika ili manja te PLATO velika i PLATO velika ili manja (vidjeti tablicu 3). Prekid liječenja zbog krvarenja bio je češći za tikagrelor od 60 mg, u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (6,2% odnosno 1,5%). Većina ovih krvarenja bila je blaža (klasificirana kao TIMI koja zahtijevaju medicinsku pozornost), npr. epistaksa, stvaranje modrica i hematoma.

Profil krvarenja za tikagrelor od 60 mg bio je dosljedan u višestrukim prethodno definiranim podskupinama (npr. po dobi, spolu, tjelesnoj težini, rasi, geografskoj regiji, istodobno prisutnim



stanjima, istodobno primjenjivanim lijekovima i anamnezi) za događaje krvarenja u kategorijama TIMI velika, TIMI velika ili manja te PLATO velika.

**Intrakranijalno krvarenje:**

Spontana intrakranijalna krvarenja prijavljena su sa sličnim stopama za tikagrelor od 60 mg i terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 13, 0,2% u obje terapijske skupine). Za traumatska i proceduralna intrakranijalna krvarenja pokazano je malo povećanje za tikagrelor od 60 mg (n = 15, 0,2%), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom (n = 10, 0,1%). Bilo je 6 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom od 60 mg i 5 fatalnih intrakranijalnih krvarenja s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom. Incidencija intrakranijalnih krvarenja bila je niska u obje terapijske skupine, uzevši u obzir značajne komorbiditete i kardiovaskularne rizične faktore ispitivane populacije.

### Dispneja

Dispneju, osjećaj nedostatka zraka, su prijavili bolesnici liječeni s tikagrelorom. U studiji PLATO, štetni događaj dispneju (dispneja, dispneja u mirovanju, dispneja uslijed fizičkog napora, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja), sve zajedno, je prijavilo 13,8% bolesnika liječenih tikagrelorom i 7,8% bolesnika liječenih klopidogetrelom. Kod 2,2% bolesnika koji su primali tikagrelor i kod 0,6% koji su primali klopidogetrel ispitivači su smatrali da je dispneja uzročno povezana s terapijom u studiji PLATO, a nekoliko dispneja je bilo ozbiljno (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogetrel), (vidjeti dio 4.4). Većina prijavljenih simptoma dispneje bila je blage do umjerene jačine i većina je prijavljena kao jedna epizoda rano nakon početka liječenja.

U usporedbi s klopidogetrelom, bolesnici s astmom/KOPB-om liječeni tikagrelorom mogu imati povećani rizik od pojave dispneje koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor u odnosu na 0,53% klopidogetrel) i ozbiljne dispneje (0,38% tikagrelor u odnosu na 0,00% s klopidogetrelom). Sveukupno, ovaj je rizik bio veći nego kod ukupne populacije u studiji PLATO. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB (vidjeti dio 4.4).

Oko 30% epizoda je razriješeno unutar 7 dana. Studija PLATO je uključivala bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca, KOPB-om ili astmom; ovi bolesnici kao i stariji ispitanici su vjerojatnije prijavljivati dispneju. Za tikagrelor, 0,9% bolesnika je prestalo s uzimanjem ispitivane djelatne tvari zbog dispneje u usporedbi s 0,1% bolesnika koji su uzimali klopidogetrel. Veća učestalost dispneje s tikagrelorom nije povezana s novim ili pogoršanim srčanom ili plućnom bolešću (vidjeti dio 4.4). Tikagrelor ne utječe na testove plućne funkcije.

U studiji PEGASUS, dispneja je prijavljena u 14,2% bolesnika koji su uzimali tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno i u 5,5% bolesnika koji su uzimali samo acetilsalicilatnu kiselinu. Kao i u studiji PLATO, najviše prijavljenih događaja dispneje bilo je blage do umjerene jačine (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji su prijavljivali dispneju češće su bili starije dobi i češće su na početku ispitivanja imali dispneju, KOPB ili astmu.

### Pretrage

Povišenje razine uratne kiseline: u studiji PLATO, serumska razina uratne kiseline povećana je iznad normalne gornje granice u 22% bolesnika koji su primali tikagrelor u odnosu na 13% bolesnika koji su primali klopidogetrel. Odgovarajuće vrijednosti u studiji PEGASUS bile su 9,1%, 8,8% odnosno 5,5% za tikagrelor u dozi od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo. Srednja koncentracija uratne kiseline u serumu povećana je za oko 15% s tikagrelorom u odnosu na oko 7,5% s klopidogetrelom, a nakon prekida liječenja smanjena je na oko 7% za tikagrelor, ali smanjenje nije primijećeno za klopidogetrel. U studiji PEGASUS, zapaženo je reverzibilno povećanje srednje serumske razine uratne kiseline od 6,3% odnosno 5,6% za tikagrelor od 90 mg odnosno 60 mg, u usporedbi sa smanjenjem od 1,5% u skupini koja je primala placebo. U studiji PLATO, učestalost uričnog artritisa bila je 0,2% za tikagrelor u odnosu na 0,1% za klopidogetrel. Odgovarajuće vrijednosti za giht/urični artritis u studiji PEGASUS bile su 1,6%, 1,5% i 1,1% za tikagrelor od 90 mg ili 60 mg, odnosno za placebo.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

Tikagrelor je dobro podnošljiv u jednokratnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost je bila ograničavajuća za dozu u ispitivanju povećavanja jednokratne doze. Druge klinički značajne nuspojave koje se mogu dogoditi pri predoziranju uključuju dispneju i ventrikularne pauze (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja, mogu se pojaviti gore navedene nuspojave, pa treba razmisliti o praćenju EKG-a.

Trenutno nema poznatog antidota koji može poništiti učinke tikagrelora i tikagrelor se ne može dijalizirati (vidjeti dio 5.2). Terapija u slučaju predoziranja treba slijediti standardnu lokalnu medicinsku praksu. Očekivani učinak prekomjerne doze tikagrelora je produljeno trajanje rizika od krvarenja povezano s inhibicijom trombocita. Malo je vjerojatno da će transfuzija trombocita biti od kliničke koristi u bolesnika sa krvarenjem (vidjeti dio 4.4). Ako dođe do krvarenja treba poduzeti druge odgovarajuće potporne mjere.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin, ATK oznaka: B01AC24

##### Mehanizam djelovanja

Brilique sadrži tikagrelor, koji pripada kemijskoj skupini ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP), peroralni je, direktno djelujući, selektivni antagonist P2Y<sub>12</sub> receptora koji se reverzibilno veže i sprječava ADP-om posredovanu, o P2Y<sub>12</sub> ovisnu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor ne sprječava vezanje ADP-a, ali kada je vezan na P2Y<sub>12</sub> receptore sprječava prijenos signala izazvan ADP-om. Budući da trombociti sudjeluju u nastanku i/ili razvoju trombotičkih komplikacija aterosklerotske bolesti, pokazalo se da inhibicija funkcije trombocita smanjuje rizik za kardiovaskularne događaje kao što su smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Tikagrelor također podiže lokalne endogene razine adenzina inhibicijom uravnotežujućeg transportera nukleozida-1 (ENT-1).

Zabilježeno je da tikagrelor, kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pospješuje sljedeće adenzinom inducirane učinke: vazodilataciju (mjereno kao povećanje koronarnog protoka krvi kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom; glavobolja), inhibiciju funkcije trombocita (mjereno *in vitro* u ljudskoj punoj krvi) i dispneju. Međutim, veza između primijećenog porasta razine adenzina i kliničkih ishoda (npr. morbiditet-mortalitet) nije potpuno razjašnjena.

##### Farmakodinamički učinci

##### Nastup djelovanja

U bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija na acetilsalicilatnoj kiselini, tikagrelor pokazuje brz nastup farmakološkog učinka kako je pokazano srednjom vrijednošću inhibicije agregacije trombocita (Inhibition of Platelet Aggregation - IPA) od oko 41% za tikagrelor 0,5 sati nakon 180 mg udarne doze, s maksimalnim IPA učinkom od 89% za 2 – 4 sata nakon uzimanja doze, koji je održan između 2 – 8 sati. 90% bolesnika imalo je konačnu razinu IPA >70% do 2 sata nakon uzimanja doze.

### Prestanak djelovanja

Ako se planira ugradnja aortokoronarne prenosnice, povećan je rizik od krvarenja zbog tikagrelora u odnosu na klopidoogrel ako se prestane s uzimanjem u roku kraćem od 96 sati prije postupka.

### Podaci o promjeni lijeka

Prebacivanje s klopidoogrela od 75 mg na tikagrelor od 90 mg dvaput dnevno rezultira apsolutnim povećanjem IPA od 26,4% i prebacivanje s tikagrelora na klopidoogrel rezultira apsolutnim smanjenjem IPA od 24,5%. Bolesnici se mogu prebaciti s klopidoogrela na tikagrelor bez ikakvog prekidanja antitrombotičnog učinka (vidjeti dio 4.2).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički dokazi o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora dobiveni su iz dva klinička ispitivanja faze 3:

- Studija PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], usporedba tikagrelora i klopidoogrela, oba primijenjena u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom i drugom standardnom terapijom.
- Studija PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrom Patients], usporedba kombinacije tikagrelora i acetilsalicilatne kiseline sa samostalnom terapijom acetilsalicilatnom kiselinom.

### Studija PLATO (akutni koronarni sindromi)

U studiju PLATO uključeno je 18 624 bolesnika u roku od 24 sata od pojave simptoma nestabilne angine, infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), te su inicijalno bili zbrinuti medikamentozno, ili liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), ili CABG-om.

### Klinička djelotvornost

Tikagrelor od 90 mg dvaput na dan, uz svakodnevno uzimanje acetilsalicilatne kiseline, pokazao je superiornost u odnosu na klopidoogrel od 75 mg dnevno u sprječavanju složene mjere ishoda koja se sastojala od KV smrti, infarkta miokarda [IM] ili moždanog udara, što se najviše pokazalo kod KV smrti i IM. Bolesnici su primili 300 mg udarne doze klopidoogrela (moguće i 600 mg ako su imali PCI) ili 180 mg tikagrelora.

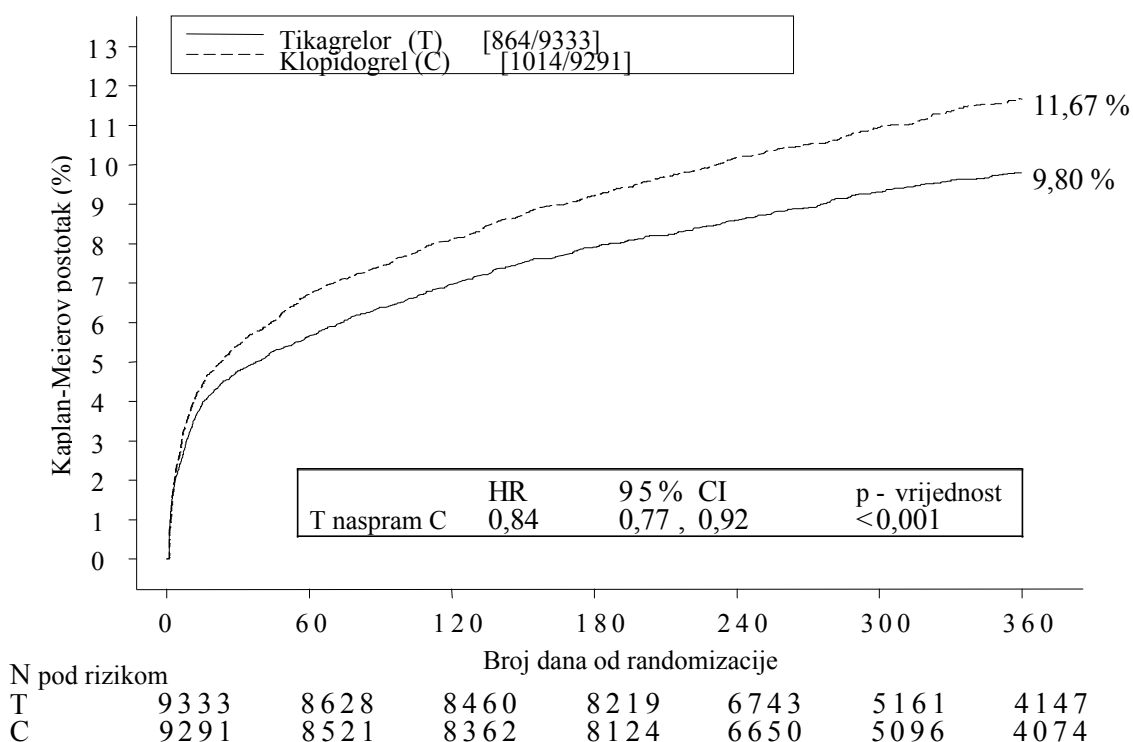
Rezultati su se rano pojavili (smanjenje apsolutnog rizika - *absolute risk reduction* [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika - *Relative Risk Reduction* [RRR] od 12% nakon 30 dana), s trajnim učinkom liječenja tijekom cijelog razdoblja od 12 mjeseci, rezultirajući smanjenjem apsolutnog rizika (ARR) od 1,9% godišnje i relativnog rizika (RRR) od 16%. Ovo ukazuje da je prikladno liječiti bolesnike tikagrelorom u dozi od 90 mg dvaput dnevno tijekom 12 mjeseci (vidjeti dio 4.2). Liječenje 54 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tikagrelorom umjesto klopidoogrelom spriječit će 1 aterotrombotični događaj; liječenje 91 bolesnika spriječit će 1 KV smrt (pogledajte sliku 1 i tablicu 2).

Terapijski učinak tikagrelora nad klopidoogrelom je konzistentan u mnogim podskupinama, uključujući tjelesnu težinu; spol; šećernu bolest, prolazne ishemijske napade ili ne-hemoragični moždani udar ili ponovnu vaskularizaciju u anamnezi; istodobnu terapiju uključujući heparine, inhibitore GpIIb/IIIa i inhibitore protonske pumpe (vidjeti dio 4.5); konačni indeks događaja po dijagnozi (STEMI, NSTEMI ili nestabilna angina); i smjer liječenja predviđen pri randomizaciji (invazivni ili medikamentozni).

Slabo signifikantna terapijska interakcija uočena je unutar zemljopisnih regija, gdje omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio* - HR) za primarnu mjeru ishoda studije ide u korist tikagrelora u cijelom svijetu, osim u Sjevernoj Americi, koja je predstavljala približno 10% ukupne populacije u studiji, gdje ide u korist klopidoogrela (p-vrijednost interakcije = 0,045). Istraživačke analize ukazuju na moguću povezanost s dozama acetilsalicilatne kiseline na način da je primijećena smanjena djelotvornost tikagrelora sa povećanjem doze acetilsalicilatne kiseline. Kronične dnevne doze acetilsalicilatne kiseline uz tikagrelor trebale bi iznositi 75 - 150 mg (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Slika 1 prikazuje procjenu rizika za prvo pojavljivanje bilo kojeg događaja složene mjere ishoda djelotvornosti.

**Slika 1 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (PLATO)**



Tikagrelor je smanjio pojavljivanje primarne složene mjere ishoda u usporedbi s klopidoogrelom u obje populacije nestabilne angine/NSTEMI i STEMI (tablica 4). Prema tome, Brilique od 90 mg dvaput dnevno primijenjen zajedno s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline može se primjenjivati u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, infarkt miokarda bez ST elevacije [NSTEMI] ili infarkt miokarda sa ST elevacijom [STEMI]); uključujući bolesnike koji su liječeni lijekovima kao i one koji su liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aortokoronarnom prenosnicom (CABG).

**Tablica 4 - Analiza primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg dvaput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9333</b>	<b>Klopidoogrel 75 mg jedanput dnevno (% bolesnika s događajem) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/god)</b>	<b>RRR<sup>a</sup>(%) (95% CI)</b>	<b>p- vrijednost</b>
kardiovaskularna (KV) smrt, infarkt miokarda (IM) (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
bolesnici predviđeni za invazivno liječenje	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
bolesnici predviđeni za medikamentozno liječenje	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>

KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (isklj. tihi IM) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Moždani udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
ukupna smrtnost, IM (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, ukupni IM, moždani udar, SRI, RI, TIA, ili drugih ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Smrtnost od svih uzroka	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitivna tromboza stenta	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika = (1-omjer hazarda) x 100%. Negativni RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

<sup>b</sup>isključuje tihi IM.

<sup>c</sup>SRI = ozbiljna ponovljena ishemija; RI = ponovljena ishemija; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; ATE = arterijski trombotični događaj. Ukupni IM uključuje tihi (subklinički) IM, a za datum događaja uzima se datum otkrivanja događaja.

<sup>d</sup>nominalna vrijednost značaja; svi drugi su formalno statistički značajni u prethodno definiranom hijerarhijskom testiranju.

### *Genetičko podispitivanje PLATO*

Genotipizacija CYP2C19 i ABCB1 kod 10 285 bolesnika u studiji PLATO je dala povezanost genotipskih skupina s ishodima studije PLATO. Na superiornost tikagrelora nad klopidogetrelom u smanjenju velikih KV događaja genotip CYP2C19 i ABCB1 bolesnika nije značajno utjecao. Slično kao i u ukupnoj studiji PLATO, ukupno veliko krvarenje u studiji PLATO se nije razlikovalo između tikagrelora i klopidogetrela, bez obzira na genotip CYP2C19 i ABCB1. Ne-CABG veliko PLATO krvarenje je bilo povećano s tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom kod bolesnika koji imaju gubitak jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je slično klopidogetrelu kod bolesnika bez gubitka funkcionalnih alela.

### *Kombinacija djelotvornosti i sigurnosti primjene*

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti primjene koji se odnose na kombinacije događaja (KV smrti, IM, moždanog udara ili PLATO definiranih „ukupnih velikih“ krvarenja) pokazuju da se prednosti u djelotvornosti tikagrelora u odnosu na klopidogetrel ne smanjuju zbog incidencije većih krvarenja (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) tijekom razdoblja od 12 mjeseci nakon ACS-a.

### *Klinička sigurnost*

#### Podispitivanje Holter:

Kako bi proučili pojavljivanje ventrikularnih stanki i drugih aritmijskih epizoda tijekom studije PLATO, istraživači su izvršili promatranje Holterom na podskupini od skoro 3000 bolesnika od kojih je približno 2000 imalo očitavanja i u akutnoj fazi njihovog akutnog koronarnog sindroma i nakon jednog mjeseca. Primarna varijabla od interesa bila je pojava ventrikularnih stanki  $\geq 3$  sekunde. Više bolesnika imalo je ventrikularne pauze s tikagrelorom (6,0%) nego s klopidogetrelom (3,5%) u akutnoj fazi; i 2,2% odnosno 1,6% nakon mjesec dana (vidjeti dio 4.4). Povećanje u ventrikularnim stankama u akutnoj fazi akutnog koronarnog sindroma bilo je izraženije kod bolesnika koji su primali tikagrelor s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) u anamnezi (9,2% u odnosu na 5,4% kod bolesnika bez anamneze KZS; za ispitanike s klopidogetrelom 4,0% u onih koji su imali anamnezu KZS u odnosu na 3,6% onih koji je nisu imali). Ova se neravnoteža nije pojavila u roku jednog mjeseca: 2,0% u odnosu na 2,1% za ispitanike s tikagrelorom sa i bez anamneze KZS; te 3,8% u odnosu na 1,4% za ispitanike s klopidogetrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s ovom neravnotežom (uključujući ugradnju elektrostimulatora) u ovoj populaciji bolesnika.

### *Studija PEGASUS (infarkt miokarda u anamnezi)*

Studija PEGASUS TIMI-54 je bila događajima uvjetovana, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, međunarodna, multicentrična studija s paralelnim skupinama koja je

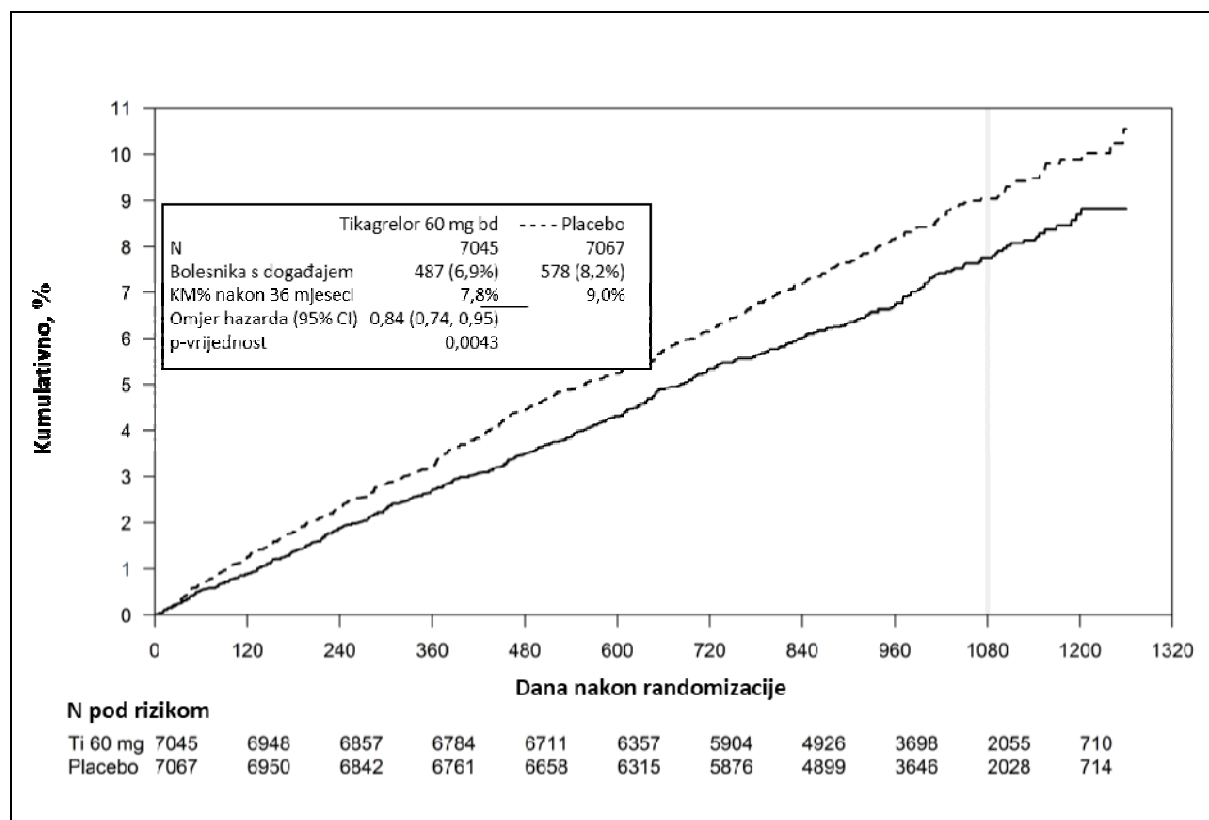
uključivala 21162 bolesnika, za procjenu prevencije aterotrombotskih događaja s tikagrelorom primjenjivanim u 2 doze (ili 90 mg dvaput dnevno ili 60 mg dvaput dnevno) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (75 – 150 mg), u usporedbi s terapijom samo acetilsalicilatnom kiselinom u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi i dodatnim rizičnim faktorima za aterotrombozu.

Za sudjelovanje u studiji bili su podobni bolesnici u dobi od 50 ili više godina, s IM u anamnezi (1 do 3 godine prije randomizacije) te koji su imali najmanje jedan od sljedećih rizičnih čimbenika za aterotrombozu: dob  $\geq 65$  godina, diabetes mellitus kojeg je potrebno liječiti, drugi prethodni IM, dokaz bolesti koronarnih arterija koja zahvaća višestruke krvne žile ili kronično oštećenje funkcije bubrega koje nije u završnom stadiju.

Bolesnici nisu bili pogodni za sudjelovanje ako je postojala planirana primjena antagonista P2Y12 receptora, dipiridamola, cilostazola ili antikoagulantne terapije tijekom razdoblja ispitivanja; ako su imali poremećaj krvarenja ili povijest ishemijskog moždanog udara ili intrakranijalnog krvarenja, tumor središnjeg živčanog sustava ili abnormalnost intrakranijalnih krvnih žila; ako su imali krvarenje u probavnom sustavu unutar prethodnih 6 mjeseci ili veliki kirurški zahvat unutar prethodnih 30 dana.

### Klinička djelotvornost

**Slika 2 – Analiza primarnog kliničkog kompozitnog ishoda KV smrti, IM i moždanog udara (PEGASUS)**



**Tablica 5 – Analiza primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti (PEGASUS)**

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilatna kiselina N = 7067		p-vrijednost
	Bolesnici s događajem	KM %	HR (95% CI)	Bolesnici s događajem	KM %	
Primarni ishod						
Kompozitni ishod KV smrt	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)

Karakteristika	Tikagrelor 60 mg dvaput dnevno + acetilsalicilatna kiselina N = 7045			Samo acetilsalicilatna kiselina N = 7067		p- vrijednost
	Bolesnici s događajem	KM %	HR (95% CI)	Bolesnici s događajem	KM %	
/IM /moždani udar						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Moždani udar	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundarni ishod						
KV smrt	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalitet svih uzroka	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Omjeri hazarda i *p*-vrijednosti su izračunate odvojeno za tikagrelor naprema terapiji samo acetilsalicilatnom kiselinom iz Coxovog modela proporcionalnih hazarda s terapijskom skupinom kao jedinom eksplanatornom varijablom.

KM postotak izračunat nakon 36 mjeseci.

Napomena: broj prvih događaja za komponente KV smrt, IM i moždani udar su stvarni broj prvih događaja za svaku komponentu i ne zbrajaju se u broj događaja u kompozitnom ishodu.

(s) označava statističku značajnost

CI = interval pouzdanosti; KV = kardiovaskularni; HR = omjer hazarda; KM = Kaplan-Meier; IM = infarkt miokarda; N = broj bolesnika.

Oba režima tikagrelora, 60 mg dvaput dnevno i 90 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom bili su superiorni u odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom u prevenciji aterotrombotskih događaja (kompozitni ishod: KV smrt, IM i moždani udar), uz dosljedan učinak liječenja tijekom cijelog perioda ispitivanja, rezultirajući sa 16% RRR i 1,27% ARR za tikagrelor 60 mg te 15% RRR i 1,19% ARR za tikagrelor 90 mg.

Iako su profili djelotvornosti za doze od 90 mg i 60 mg bili slični, postoje dokazi da se niža doza bolje podnosi i ima bolji sigurnosni profil s obzirom na rizik od krvarenja i dispneje. Stoga se za prevenciju aterotrombotskih događaja (KV smrt, IM i moždani udar) u bolesnika s IM u anamnezi i visokim rizikom za razvoj aterotrombotskih događaja preporučuje primjena lijeka Brilique od 60 mg dvaput dnevno, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

U odnosu na terapiju samo acetilsalicilatnom kiselinom, tikagrelor od 60 mg dvaput dnevno značajno je smanjio primarni kompozitni ishod KV smrti, IM i moždanog udara. Svaka od komponenti doprinijela je smanjenju primarnog kompozitnog ishoda (KV smrt 17% RRR, IM 16% RRR i moždani udar 25% RRR).

RRR za kompozitni krajnji ishod od 1. do 360. dana (17% RRR) te od 361. dana nadalje (16% RRR) bio je sličan. Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti tikagrelora nakon 3 godine produženog liječenja.

Nije bilo dokaza o koristi (bez smanjenja primarnog kompozitnog ishoda kardiiovaskularne smrti, IM i moždanog udara, ali povećanje velikog krvarenja) kada se tikagrelor u dozi od 60 mg dvaput dnevno primjenjivao u klinički stabilnih bolesnika koji su imali IM prije >2 godine, ili više od godinu dana nakon prekida liječenja prethodnim inhibitorom ADP receptora (također vidjeti dio 4.2).

#### *Klinička sigurnost*

Stopa prekida liječenja tikagrelorom u dozi od 60 mg zbog krvarenja i dispneje bila je viša u bolesnika u dobi od >75 godina (42%) nego u mlađih bolesnika (raspon: 23 – 31%), uz razliku naprema placebo višu od 10% (42% naprema 29%) u bolesnika starijih od 75 godina.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Brilique u svim podskupinama pedijatrijske populacije s akutnim koronarnim sindromom ili infarktom miokarda u anamnezi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Tikagrelor pokazuje linearnu farmakokinetiku, a izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu (AR-C124910XX) je približno proporcionalna dozi do 1260 mg.

### Apsorpcija

Apsorpcija tikagrelora je brza, s medijanom  $t_{max}$  od približno 1,5 sati. Stvaranje glavnog cirkulirajućeg metabolita AR-C124910XX (također aktivnog) iz tikagrelora odvija se brzo s medijanom  $t_{max}$  od približno 2,5 sati. Nakon peroralne primjene jednokratne doze tikagrelora od 90 mg na prazan želudac u zdravih ispitanika,  $C_{max}$  je 529 ng/ml, a AUC je 3451 ng\*h/ml. Omjeri metabolita i polazne tvari su 0,28 za  $C_{max}$  i 0,42 za AUC. Farmakokinetika tikagrelora i AR-C124910XX u bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi bila je uglavnom slična onoj u populaciji bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Temeljeno na analizi populacijske farmakokinetike u studiji PEGASUS, medijan tikagrelora  $C_{max}$  bio je 391 ng/ml, a AUC 3801 ng\*h/ml u stanju ravnoteže za tikagrelor od 60 mg. Za tikagrelor od 90 mg,  $C_{max}$  je bio 627 ng/ml, a AUC 6255 ng\*h/ml u stanju ravnoteže.

Srednja apsolutna bioraspodivnost tikagrelora procijenjena je na 36%. Unos obroka s visokim udjelom masti je rezultirao povećanjem AUC-a tikagrelora za 21% i smanjenjem  $C_{max}$  aktivnog metabolita za 22%, ali nije imao nikakav učinak na  $C_{max}$  tikagrelora ili AUC aktivnog metabolita. Za ove male promjene smatra se da imaju minimalni klinički značaj; stoga se tikagrelor može davati sa ili bez hrane. Tikagrelor, kao i aktivni metabolit, je supstrat P-glikoproteina.

Tikagrelor raspadljive tablete za usta, otopljene u slini i progutane bez vode ili otopljene u vodi i primijenjene kroz nazogastričnu cijev u želudac, bile su bioekvivalentne cjelovitim filmom obloženim tabletama (AUC i  $C_{max}$  unutar 80-125% za tikagrelor i aktivni metabolit). Kada su raspadljive tablete za usta bile otopljene u slini i progutane s vodom, AUC tikagrelora bio je sličan, dok je  $C_{max}$  bio oko 15% niži nego kod filmom obloženih tableta. Malo je vjerojatno da je zapažena mala razlika u  $C_{max}$  od kliničkog značaja.

### Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju dinamičke ravnoteže je 87,5 l. Tikagrelor i aktivni metabolit se opsežno vežu za proteine ljudske plazme (> 99,0%).

### Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i formiranje aktivnog metabolita, i njihove interakcije s drugim supstratima CYP3A variraju od aktivacije do inhibicije.

Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je također aktivan kada se procjenjuje *in vitro* vezanjem za P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% od one dobivene za tikagrelor.

### Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je putem jetrenog metabolizma. Kada se daje radioobilježeni tikagrelor, prosječna vrijednost izlučene radioaktivnosti je približno 84% (57,8% u fecesu i 26,5% u urinu). Količina izlučenog tikagrelora i aktivnog metabolita u urinu je za obje tvari manja od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najvjerojatnije izlučivanje preko žuči. Srednji  $t_{1/2}$  je bio približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za aktivni metabolit.

### Posebne populacije

#### Starije osobe



Populacijskom farmakokinetičkom analizom primijećene su veće izloženosti tikagreloru (približno 25% za  $C_{\max}$  i AUC) i aktivnom metabolitu kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom starije dobi ( $\geq 75$  godina) u odnosu na mlađe bolesnike. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnima (vidjeti dio 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Tikagrelor nije procjenjivan među pedijatrijskom populacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

#### Spol

Veća je izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu uočena u žena nego u muškaraca. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost tikagreloru bila je približno 20% manja, a izloženost aktivnom metabolitu približno 17% veća kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti na hemodijalizi, AUC i  $C_{\max}$  tikagrelora u dozi od 90 mg primijenjenog u danu bez dijalize bili su 38% i 51% viši u usporedbi sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Slično povećanje izloženosti opaženo je kada se tikagrelor primijenio neposredno prije dijalize (49% i 61%), što pokazuje da se tikagrelor ne može dijalizirati. Izloženost aktivnom metabolitu povećana je u manjoj mjeri (AUC 13-14% i  $C_{\max}$  17-36%). Učinak tikagrelora na inhibiciju agregacije trombocita (engl. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) bio je neovisan o dijalizi u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti i sličan kao u ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

$C_{\max}$  i AUC za tikagrelor bili su 12% i 23% viši u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa odgovarajućim zdravim ispitanicima, međutim IPA učinak tikagrelora bio je sličan između dvije skupine. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Tikagrelor nije proučavan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te ne postoje podaci o farmakokinetici u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika koji su na početku studije imali umjereno ili teško povišenje za jednu ili više pretraga jetrene funkcije, koncentracije tikagrelora u plazmi bile su u prosjeku slične ili više od onih u bolesnika bez početnog povišenja. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Etnička pripadnost

Bolesnici azijskog podrijetla imaju 39% veću srednju bioraspoloživost u odnosu na bolesnike bijele rase. Bolesnici koji se smatraju crncima imaju 18% manju bioraspoloživost tikagrelora u usporedbi s bolesnicima bijele rase. U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, izloženost ( $C_{\max}$  i AUC) tikagreloru kod ispitanika japanskog podrijetla bila je približno 40% (20% nakon prilagodbe tjelesne težine) viša u usporedbi s onom kod bijelaca. Izloženost u bolesnika koji se smatraju hispanskog ili latino podrijetla bila je slična onoj u bijelaca.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci o tikagreloru i njegovom glavnom metabolitu ne ukazuju na neprihvatljiv rizik od nuspojave za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnog potencijala.

Gastrointestinalna iritacija je primijećena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 4.8).

Kod ženki štakora, tikagrelor je pri visokim dozama pokazao povećanu incidenciju tumora maternice (adenokarcinoma) i povećanu incidenciju adenoma jetre. Mehanizam za tumore maternice je vjerojatno hormonalna neravnoteža koja može dovesti do tumora u štakora. Mehanizam za adenome

jetre je vjerojatno enzimski indukcija u jetri koja je specifična za glodavce. Stoga se nalazi karcinogenosti ne smatraju značajnima za ljude.

Kod štakora su manje razvojne anomalije uočene pri toksičnoj dozi za majku (granica sigurnosti primjene od 5,1). Kod zečeva je uočeno manje kašnjenje u sazrijevanju jetre i razvoju kostiju kod fetusa ženki tretiranih visokim dozama kod kojih nije uočena toksičnost za majku (granica sigurnosti primjene od 4,5).

Ispitivanja na štakorima i zečevima su pokazala reproduktivnu toksičnost, s blagim smanjenjem dobivanja na tjelesnoj težini majke i smanjenom neonatalnom vitalnošću i porođajnom težinom, i s odgođenim razvojem. Tikagrelor je uzrokovao nepravilne cikluse (uglavnom produljene) kod ženki štakora, ali nije utjecao na sveukupnu plodnost muških i ženskih štakora. Farmakokinetička ispitivanja s radioobilježenim tikagrelorom su pokazala su da se polazna tvar i njeni metaboliti izlučuju u mlijeku štakora (vidjeti dio 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
krospovidon (E1202)  
ksilitol (E967)  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni (E341)  
natrijev stearilfumarat  
hidroksipropilceluloza (E463)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Al/Al perforirani blisteri s jediničnim dozama sa 8 ili 10 tableta; kutije sa 10x1 tabletom (1 blister), kutije sa 56x1 tabletom (7 blistera) i kutije sa 60x1 tabletom (6 blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje

Švedska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/655/012-014

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. prosinca 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 60 mg filmom obložene tablete  
tikagrelor

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tikagrelora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
60 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta  
180 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/655/007 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/655/008 56 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/655/009 60 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/655/010 168 filmom obloženih tableta  
EU/1/10/655/011 180 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

brilique 60 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 60 mg tablete  
ticagrelorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

simbol sunca i mjeseca

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**KALENDARSKI BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 60 mg tablete  
ticagrelorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned  
simbol sunca i mjeseca

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 90 mg filmom obložene tablete  
tikagrelor

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg tikagrelora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
60 filmom obloženih tableta  
100x1 filmom obložena tableta  
168 filmom obloženih tableta  
180 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

brilique 90 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 90 mg tablete  
ticagrelorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 90 mg tablete  
ticagrelorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

simbol sunca i mjeseca

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**KALENDARSKI BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 90 mg tablete  
ticagrelorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned  
simbol sunca i mjeseca



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 90 mg raspadljive tablete za usta  
tikagrelor

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 90 mg tikagrelora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10x1 raspadljiva tableta za usta  
56x1 raspadljiva tableta za usta  
60x1 raspadljiva tableta za usta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Švedska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/10/655/012 10x1 raspadljiva tableta za usta  
EU/1/10/655/013 56x1 raspadljiva tableta za usta  
EU/1/10/655/014 60x1 raspadljiva tableta za usta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

brilique 90 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 90 mg raspadljive tablete za usta  
ticagrelorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Brilique 60 mg filmom obložene tablete tikagrelor (ticagrelorum)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Brilique i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique
3. Kako uzimati Brilique
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brilique
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

## 1. Što je Brilique i za što se koristi

### Što je Brilique

Brilique sadrži djelatnu tvar koja se naziva tikagrelor. Pripada skupini lijekova koji se zovu antitromboticima.

### Za što se Brilique koristi

Brilique, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (još jednim antitrombocitnim lijekom), primjenjuje se samo kod odraslih. Dobili ste ovaj lijek zato što ste imali:

- srčani udar, prije više od godinu dana.

Brilique smanjuje vjerojatnost drugog srčanog, moždanog udara ili smrti uslijed bolesti povezane s Vašim srcem ili krvnim žilama.

### Kako Brilique djeluje

Brilique djeluje na stanice koje se nazivaju krvnim pločicama (ili trombocitima). Ove vrlo male krvne stanice pomažu u zaustavljanju krvarenja tako što se nakupljaju kako bi začepile sitne rupe na krvnim žilama koje su oštećene ili porezane.

Međutim, krvne pločice također mogu stvoriti krvne ugruške u oboljelim krvnim žilama srca ili mozga. To može biti vrlo opasno iz sljedećih razloga:

- ugrušak može zaustaviti dotok krvi u potpunosti; što može uzrokovati srčani udar (infarkt miokarda) ili moždani udar, ili
- ugrušak može djelomično blokirati krvne žile do srca; što smanjuje protok krvi prema srcu i može izazvati prolaznu bol u prsnom košu (koja se naziva „nestabilna angina“).

Brilique pomaže u sprječavanju nakupljanja krvnih pločica. Ovo smanjuje mogućnost stvaranja krvnog ugruška koji može smanjiti protok krvi.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique

### Nemojte uzimati Brilique:

- ako ste alergični na tikagrelor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako trenutno krvarite.

- ako ste imali moždani udar izazvan krvarenjem u mozgu.
- ako imate tešku bolest jetre.
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:
  - ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija),
  - klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija),
  - nefazodon (antidepresiv),
  - ritonavir i atazanavir (za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e).

Nemojte uzimati Brilique ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brilique ako:

- Imate povećani rizik od krvarenja zbog:
  - nedavne ozbiljne ozljede
  - nedavne operacije (uključujući i zahvate kod zubara, upitajte o tome svog zubara)
  - ako imate neko stanje koje utječe na zgrušavanje krvi
  - ako ste nedavno imali krvarenje u želucu ili crijevima (na primjer, zbog čira u želucu ili polipa na debelom crijevu)
- Ako trebate imati operaciju (uključujući i zahvate kod zubara) u bilo koje vrijeme dok uzimate Brilique. Ovo se odnosi na povećani rizik od krvarenja. Vaš će liječnik možda htjeti da prestanete uzimati ovaj lijek 5 dana prije operacije.
- Ako je Vaš puls neuobičajeno nizak (obično niži od 60 otkucaja u minuti) a nemate već ugrađen uređaj koji stimulira rad srca (elektrostimulator).
- Ako imate astmu ili druge probleme s plućima ili teškoće pri disanju.
- Ako ste ikada imali problema s jetrom ili ste prethodno patili od bolesti koja je mogla utjecati na Vašu jetru.
- Ako ste na krvnim pretragama imali vrijednosti mokraćne kiseline više od uobičajenih.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni da li se odnosi na Vas), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

Ako uzimate i Brilique i heparin:

- Ako Vaš liječnik posumnja na rijedak poremećaj trombocita uzrokovan heparinom, možda će mu trebati uzorak Vaše krvi za dijagnostičke pretrage. Važno je da kažete svom liječniku da uzimate i Brilique i heparin, jer Brilique može utjecati na nalaze dijagnostičkog testa.

### **Djeca i adolescenti**

Brilique se ne preporučuje za djecu i adolescente u dobi ispod 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Brilique**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog tomu je što Brilique može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a i neki drugi lijekovi mogu utjecati na Brilique.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- više od 40 mg dnevno simvastatina ili lovastatina (lijekovi za liječenje visokog kolesterola)
- rifampicin (antibiotik),
- fenitoin, karbamazepin i fenobarbital (za kontrolu epileptičkih napadaja),
- digoksin (za liječenje zatajenja srca),
- ciklosporin (za smanjenje obrane Vašeg organizma),
- kinidin i diltiazem (za liječenje poremećaja srčanog ritma),
- beta blokatore i verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka),
- morfin i drugi opiodi (za liječenje teške boli).

Svakako kažite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja:

- „oralni antikoagulansi“, često se nazivaju lijekovima „za razrjeđivanje krvi“, što uključuje varfarin.
- nesteroidni protuupalni lijekovi (skraćeno NSAIL) kao što su lijekovi protiv bolova poput ibuprofena i naproksena.
- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (skraćeno SSRI) koji se uzimaju kao antidepresivi, kao što su paroksetin, sertralin i citalopram.
- drugi lijekovi kao što su ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija), klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija), nefazodon (antidepresiv), ritonavir i atazanavir (koristi se za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e), cisaprid (za liječenje žgaravice), ergot alkaloidi (za liječenje migrena i glavobolja).

Također kažite svom liječniku da ste zbog uzimanja Briliquea izloženi većem riziku od krvarenja, ako Vam liječnik propiše fibrinolitike, koji se često nazivaju lijekovima „koji otapaju ugruške“ kao što su streptokinaza ili alteplaza.

### **Trudnoća i dojenje**

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Brilique ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti. Tijekom uzimanja ovog lijeka, žene trebaju koristiti odgovarajuću kontracepcijsku zaštitu kako bi izbjegle trudnoću.

Ako dojite, prije uzimanja ovog lijeka razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš liječnik će Vam objasniti koristi i rizike od uzimanja lijeka Brilique tijekom razdoblja dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da Brilique utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Ukoliko osjetite omaglicu ili smetenost tijekom uzimanja ovog lijeka, budite oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

### **Sadržaj natrija**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Brilique**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko treba uzeti**

- Uobičajena doza je jedna tableta od 60 mg dvaput na dan. Nastavite uzimati lijek Brilique toliko dugo koliko Vam je propisao liječnik.
- Uzimajte ovaj lijek otprilike u isto vrijeme svakog dana (primjerice, jednu tabletu ujutro i jednu navečer).

### **Uzimanje lijeka Brilique s drugim lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi**

Liječnik će Vam obično reći da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu. Ova je tvar prisutna u mnogim lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate uzimati (obično između 75-150 mg dnevno).

### **Kako uzimati Brilique**

- Tableturu možete uzimati s hranom ili bez nje.
- Možete provjeriti kada ste zadnji put uzeli tableturu lijeka Brilique tako da pogledate na blister. Jutro je označeno simbolom sunca, a večer simbolom mjeseca. To će Vam pokazati jeste li uzeli dozu.

### **Ukoliko imate problema sa gutanjem tablete**

Ukoliko imate problema sa gutanjem tablete možete je zdrobiti i pomiješati sa vodom na sljedeći način:

- Zdrobite tabletu u fini prašak
- Naspite prašak u pola čaše vode
- Promućkajte i odmah popijte
- Kako biste bili sigurni da nema zaostalog lijeka, isperite praznu čašu sa još pola čaše vode i to popijte

Ako ste u bolnici, ovu tabletu možete dobiti pomješanu s malo vode putem cijevi kroz nos (nazogastrična cijev).

### **Ako uzmete više lijeka Brilique nego što ste trebali**

Ako ste uzeli veću dozu lijeka Brilique nego što Vam je liječnik propisao, posavjetujte se s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Uzmite pakiranje lijeka sa sobom. Mogli biste biti izloženi povećanom riziku od krvarenja.

### **Ako ste zaboravili uzeti Brilique**

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzimati dvostruku dozu (dvije doze u isto vrijeme) kako biste nadomjestili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Brilique**

Nemojte prestati uzimati Brilique bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Uzimajte ovaj lijek redovito i onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. Ukoliko prestanete uzimati Brilique, to može povećati vjerojatnost za još jedan srčani ili moždani udar ili rizik od smrti zbog bolesti povezanih s Vašim srcem i krvnim žilama.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Pri uzimanju ovog lijeka moguće su sljedeće nuspojave:

Brilique utječe na zgrušavanje krvi, stoga je većina nuspojava povezana s krvarenjem. Do krvarenja može doći u bilo kojem dijelu tijela. Neka krvarenja su česta (poput stvaranja modrica ili krvarenja iz nosa). Teško krvarenje je manje često, ali može biti opasno po život.

**Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od dolje navedenog - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:**

- **Krvarenje u mozgu ili unutar lubanje manje je česta nuspojava, a može uzrokovati znakove moždanog udara kao što su:**
  - iznenadna utrnulost ili slabost ruke, noge ili lica, osobito ako se pojavi samo na jednoj strani tijela
  - iznenadna smetenost, poteškoće pri govoru ili razumijevanju drugih
  - iznenadne teškoće u hodanju, gubitak ravnoteže ili koordinacije
  - iznenadan osjećaj omaglice ili iznenadna jaka glavobolja bez poznatog uzroka
- **Znakovi krvarenja poput:**
  - teško krvarenje ili krvarenje koje ne možete kontrolirati
  - neočekivano ili dugotrajno krvarenje
  - urin roze, crvene ili smeđe boje
  - povraćanje crvene krvi ili Vaš sadržaj povraćanja izgleda kao „mljevena kava“
  - crvena ili crna stolica (izgleda kao katran)
  - iskašljavanje ili povraćanje krvnih ugrušaka



- **Nesvjestica (sinkopa)**
  - privremeni gubitak svijesti zbog iznenadnog smanjenja dotoka krvi u mozak (često)
- **Znakovi poteškoća u zgrušavanju krvi nazvani trombotična trombocitopenična purpura (TTP) poput:**
  - vrućica i crvene točkice na koži ili u ustima (purpura), sa ili bez žute boje kože ili očiju (žutica), neobjašnjivog teškog umora ili smetenosti

**Ako primijetite bilo što od dolje navedenog, razgovarajte s liječnikom:**

- **Nedostatak zraka – vrlo česta nuspojava.** Razlog tomu može biti Vaša srčana bolest ili drugi uzrok, ili može biti nuspojava lijeka Brilique. Nedostatak zraka povezan s lijekom Brilique općenito je blaga nuspojava za koju je karakteristična iznenadna, neočekivana glad za zrakom, koja se obično javlja u mirovanju i može se javiti u prvim tjednima liječenja te nestati nakon dužeg vremena. Ako se osjećaj nedostatka zraka pogorša ili ako traje dulje vrijeme, recite to liječniku. Vaš će liječnik odlučiti trebate li liječenje ili daljnje pretrage.

**Druge moguće nuspojave**

**Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Visoka razina mokraćne kiseline u Vašoj krvi (kako se vidi na pretragama)
- Krvarenje uzrokovano poremećajima krvi

**Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- Modrice
- Glavobolja
- Osjećaj omaglice ili osjećaj da se soba okreće
- Proljev ili probavne tegobe
- Mučnina
- Zatvor
- Osip
- Svrbež
- Jaka bol i oticanje Vaših zglobova – ovo su znakovi gihta
- Osjećaj omaglice ili ošamućenosti, ili zamućen vid – ovo su znakovi niskog krvnog tlaka
- Krvarenje iz nosa
- Krvarenje nakon operacije ili iz posjekotina (na primjer tijekom brijanja) i rana više od normalnog
- Krvarenje iz sluznice želuca (čira)
- Krvarenje desni

**Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- Alergijske reakcije – osip, svrbež, oticanje lica ili oticanje usana/jezika mogu biti znakovi alergijske reakcije
- Smetenost
- Smetnje vida uzrokovane krvi u Vašem oku
- Vaginalno krvarenje koje je obilnije ili se događa izvan normalnog menstrualnog ciklusa
- Krvarenje u Vaše zglobove i mišiće koje uzrokuje bolno oticanje
- Krv u uhu
- Unutarnje krvarenje, koje može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost

**Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Brilique

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Brilique sadrži

- Djelatna tvar je tikagrelor. Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tikagrelora.
- Drugi sastojci su:  
*Jezgra tablete:* manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev škroboglikolat tipa A, hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).

*Film ovojnica tablete:* hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

### Kako Brilique izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložena tableta (tableta): Tablete su okrugle, ispučene s obje strane, roze, filmom obložene s oznakom „60“ iznad slova „T“ na jednoj strani.

Brilique je dostupan u:

- standardnim blisterima (sa simbolima sunca i mjeseca) u kutijama sa 60 i 180 tableta
- kalendarskim blisterima (sa simbolima sunca i mjeseca) u kutijama sa 14, 56 i 168 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

Proizvođač:

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: + 30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**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 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Brilique 90 mg filmom obložene tablete tikagrelor (ticagrelorum)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Brilique i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique
3. Kako uzimati Brilique
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brilique
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Brilique i za što se koristi

##### Što je Brilique

Brilique sadrži djelatnu tvar koja se naziva tikagrelor. Pripada skupini lijekova koji se zovu antitromboticima.

##### Za što se Brilique koristi

Brilique, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (još jednim antitrombocitnim lijekom), primjenjuje se samo kod odraslih. Dobili ste ovaj lijek zato što ste imali:

- srčani udar, ili
- nestabilnu anginu (anginu ili bol u prsnom košu koja nije dobro kontrolirana).

Brilique smanjuje vjerojatnost drugog srčanog ili moždanog udara ili smrti uslijed bolesti povezane s Vašim srcem ili krvnim žilama.

##### Kako Brilique djeluje

Brilique djeluje na stanice koje se nazivaju krvnim pločicama (ili trombocitima). Ove vrlo male krvne stanice pomažu u zaustavljanju krvarenja tako što se nakupljaju kako bi začepile sitne rupe na krvnim žilama koje su oštećene ili porezane.

Međutim, krvne pločice također mogu stvoriti krvne ugruške u oboljelim krvnim žilama srca ili mozga. To može biti vrlo opasno iz sljedećih razloga:

- ugrušak može zaustaviti dotok krvi u potpunosti; što može uzrokovati srčani udar (infarkt miokarda) ili moždani udar, ili
- ugrušak može djelomično blokirati krvne žile do srca; što smanjuje protok krvi prema srcu i može izazvati prolaznu bol u prsnom košu (koja se naziva „nestabilna angina“).

Brilique pomaže u sprječavanju nakupljanja krvnih pločica. Ovo smanjuje mogućnost stvaranja krvnog ugruška koji može smanjiti protok krvi.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique

### Nemojte uzimati Brilique:

- ako ste alergični na tikagrelor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako trenutno krvarite.
- ako ste imali moždani udar izazvan krvarenjem u mozgu.
- ako imate tešku bolest jetre.
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:
  - ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija),
  - klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija),
  - nefazodon (antidepresiv),
  - ritonavir i atazanavir (za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e).

Nemojte uzimati Brilique ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brilique ako:

- Imate povećani rizik od krvarenja zbog:
  - nedavne ozbiljne ozljede
  - nedavne operacije (uključujući i zahvate kod zubara, upitajte o tome svog zubara)
  - ako imate neko stanje koje utječe na zgrušavanje krvi
  - ako ste nedavno imali krvarenje u želucu ili crijevima (na primjer, zbog čira u želucu ili polipa na debelom crijevu)
- Ako trebate imati operaciju (uključujući i zahvate kod zubara) u bilo koje vrijeme dok uzimate Brilique. Ovo se odnosi na povećani rizik od krvarenja. Vaš će liječnik možda htjeti da prestanete uzimati ovaj lijek 5 dana prije operacije.
- Ako je Vaš puls neuobičajeno nizak (obično niži od 60 otkucaja u minuti) a nemate već ugrađen uređaj koji stimulira rad srca (elektrostimulator).
- Ako imate astmu ili druge probleme s plućima ili teškoće pri disanju.
- Ako ste ikada imali problema s jetrom ili ste prethodno patili od bolesti koja je mogla utjecati na Vašu jetru.
- Ako ste na krvnim pretragama imali vrijednosti mokraćne kiseline više od uobičajenih.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni da li se odnosi na Vas), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

Ako uzimate i Brilique i heparin:

- Ako Vaš liječnik posumnja na rijedak poremećaj trombocita uzrokovan heparinom, možda će mu trebati uzorak Vaše krvi za dijagnostičke pretrage. Važno je da kažete svom liječniku da uzimate i Brilique i heparin, jer Brilique može utjecati na nalaze dijagnostičkog testa.

### Djeca i adolescenti

Brilique se ne preporučuje za djecu i adolescente u dobi ispod 18 godina.

### Drugi lijekovi i Brilique

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog tomu je što Brilique može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a i neki drugi lijekovi mogu utjecati na Brilique.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- više od 40 mg dnevno simvastatina ili lovastatina (lijekovi za liječenje visokog kolesterola)
- rifampicin (antibiotik),
- fenitoin, karbamazepin i fenobarbital (za kontrolu epileptičkih napadaja),
- digoksin (za liječenje zatajenja srca),
- ciklosporin (za smanjenje obrane Vašeg organizma),
- kinidin i diltiazem (za liječenje poremećaja srčanog ritma),
- beta blokatore i verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka),

- morfin i drugi opioidi (za liječenje teške boli).

Svakako kažite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja:

- „oralni antikoagulansi“, često se nazivaju lijekovima „za razrjeđivanje krvi“, što uključuje varfarin.
- nesteroidni protuupalni lijekovi (skraćeno NSAIL) kao što su lijekovi protiv bolova poput ibuprofena i naproksena.
- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (skraćeno SSRI) koji se uzimaju kao antidepresivi, kao što su paroksetin, sertralin i citalopram.
- drugi lijekovi kao što su ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija), klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija), nefazodon (antidepresiv), ritonavir i atazanavir (koristi se za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e), cisaprid (za liječenje žgaravice), ergot alkaloidi (za liječenje migrena i glavobolja).

Također kažite svom liječniku da ste zbog uzimanja Briliquea izloženi većem riziku od krvarenja, ako Vam liječnik propiše fibrinolitike, koji se često nazivaju lijekovima „koji otapaju ugruške“ kao što su streptokinaza ili alteplaza.

### **Trudnoća i dojenje**

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Brilique ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti. Tijekom uzimanja ovog lijeka, žene trebaju koristiti odgovarajuću kontracepcijsku zaštitu kako bi izbjegle trudnoću.

Ako dojite, prije uzimanja ovog lijeka razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš liječnik će Vam objasniti koristi i rizike od uzimanja lijeka Brilique tijekom razdoblja dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da Brilique utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Ukoliko osjetite omaglicu ili smetenost tijekom uzimanja ovog lijeka, budite oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

### **Sadržaj natrija**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Brilique**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko treba uzeti**

- Početna doza je dvije tablete u isto vrijeme (udarna doza od 180 mg). Ovu ćete dozu obično primiti u bolnici.
- Nakon ove početne doze uobičajena je doza jedna tableta od 90 mg dvaput na dan kroz najviše 12 mjeseci, osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije.
- Uzimajte ovaj lijek otprilike u isto vrijeme svakog dana (primjerice, jednu tabletu ujutro i jednu navečer).

### **Uzimanje lijeka Brilique s drugim lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi**

Liječnik će Vam obično reći da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu. Ova je tvar prisutna u mnogim lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate uzimati (obično između 75-150 mg dnevno).

### **Kako uzimati Brilique**

- Tabletu možete uzimati s hranom ili bez nje.
- Možete provjeriti kada ste zadnji put uzeli tabletu lijeka Brilique tako da pogledate na blister. Jutro je označeno simbolom sunca, a večer simbolom mjeseca. To će Vam pokazati jeste li uzeli dozu.

#### **Ukoliko imate problema sa gutanjem tablete**

Ukoliko imate problema sa gutanjem tablete možete je zdrobiti i pomiješati sa vodom na sljedeći način:

- Zdrobite tabletu u fini prašak
- Naspite prašak u pola čaše vode
- Promućkajte i odmah popijte
- Kako biste bili sigurni da nema zaostalog lijeka, isperite praznu čašu sa još pola čaše vode i to popijte

Ako ste u bolnici, ovu tabletu možete dobiti pomješanu s malo vode putem cijevi kroz nos (nazogastrična cijev).

#### **Ako uzmete više lijeka Brilique nego što ste trebali**

Ako ste uzeli veću dozu lijeka Brilique nego što Vam je liječnik propisao, posavjetujte se s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Uzmite pakiranje lijeka sa sobom. Mogli biste biti izloženi povećanom riziku od krvarenja.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Brilique**

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzimati dvostruku dozu (dvije doze u isto vrijeme) kako biste nadomjestili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Brilique**

Nemojte prestati uzimati Brilique bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Uzimajte ovaj lijek redovito i onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. Ukoliko prestanete uzimati Brilique, to može povećati vjerojatnost za još jedan srčani ili moždani udar ili rizik od smrti zbog bolesti povezanih s Vašim srcem i krvnim žilama.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Pri uzimanju ovog lijeka moguće su sljedeće nuspojave:

Brilique utječe na zgrušavanje krvi, stoga je većina nuspojava povezana s krvarenjem. Do krvarenja može doći u bilo kojem dijelu tijela. Neka krvarenja su česta (poput stvaranja modrica ili krvarenja iz nosa). Teško krvarenje je manje često, ali može biti opasno po život.

**Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od dolje navedenog - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:**

- **Krvarenje u mozgu ili unutar lubanje manje je česta nuspojava, a može uzrokovati znakove moždanog udara kao što su:**
  - iznenadna utrnulost ili slabost ruke, noge ili lica, osobito ako se pojavi samo na jednoj strani tijela
  - iznenadna smetenost, poteškoće pri govoru ili razumijevanju drugih
  - iznenadne teškoće u hodanju, gubitak ravnoteže ili koordinacije
  - iznenadan osjećaj omaglice ili iznenadna jaka glavobolja bez poznatog uzroka
- **Znakovi krvarenja poput:**
  - teško krvarenje ili krvarenje koje ne možete kontrolirati



- neočekivano ili dugotrajno krvarenje
  - urin roze, crvene ili smeđe boje
  - povraćanje crvene krvi ili Vaš sadržaj povraćanja izgleda kao „mljevena kava“
  - crvena ili crna stolica (izgleda kao katran)
  - iskašljavanje ili povraćanje krvnih ugrušaka
- **Nesvjestica (sinkopa)**
    - privremeni gubitak svijesti zbog iznenadnog smanjenja dotoka krvi u mozak (često)
  - **Znakovi poteškoća u zgrušavanju krvi nazvani trombotična trombocitopenična purpura (TTP) poput:**
    - vrućica i crvene točkice na koži ili u ustima (purpura), sa ili bez žute boje kože ili očiju (žutica), neobjašnjivog teškog umora ili smetenosti

**Ako primijetite bilo što od dolje navedenog, razgovarajte s liječnikom:**

- **Nedostatak zraka – vrlo česta nuspojava.** Razlog tomu može biti Vaša srčana bolest ili drugi uzrok, ili može biti nuspojava lijeka Brilique. Nedostatak zraka povezan s lijekom Brilique općenito je blaga nuspojava za koju je karakteristična iznenadna, neočekivana glad za zrakom, koja se obično javlja u mirovanju i može se javiti u prvim tjednima liječenja te nestati nakon dužeg vremena. Ako se osjećaj nedostatka zraka pogorša ili ako traje dulje vrijeme, recite to liječniku. Vaš će liječnik odlučiti trebate li liječenje ili daljnje pretrage.

**Druge moguće nuspojave**

**Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Visoka razina mokraćne kiseline u Vašoj krvi (kako se vidi na pretragama)
- Krvarenje uzrokovano poremećajima krvi

**Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- Modrice
- Glavobolja
- Osjećaj omaglice ili osjećaj da se soba okreće
- Proljev ili probavne tegobe
- Mučnina
- Zatvor
- Osip
- Svrbež
- Jaka bol i oticanje Vaših zglobova – ovo su znakovi gihta
- Osjećaj omaglice ili ošamućenosti, ili zamućen vid – ovo su znakovi niskog krvnog tlaka
- Krvarenje iz nosa
- Krvarenje nakon operacije ili iz posjekotina (na primjer tijekom brijanja) i rana više od normalnog
- Krvarenje iz sluznice želuca (čira)
- Krvarenje desni

**Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- Alergijske reakcije – osip, svrbež, oticanje lica ili oticanje usana/jezika mogu biti znakovi alergijske reakcije
- Smetenost
- Smetnje vida uzrokovane krvi u Vašem oku
- Vaginalno krvarenje koje je obilnije ili se događa izvan normalnog menstrualnog ciklusa
- Krvarenje u Vaše zglobove i mišiće koje uzrokuje bolno oticanje
- Krv u uhu
- Unutarnje krvarenje, koje može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Brilique**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Brilique sadrži**

- Djelatna tvar je tikagrelor. Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg tikagrelora.
- Drugi sastojci su:  
*Jezgra tablete:* manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev škroboglikolat tipa A, hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).

*Film ovojnica tablete:* hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), talk, makrogol 400, žuti željezov oksid (E172).

### **Kako Brilique izgleda i sadržaj pakiranja**

Filmom obložena tableta (tableta): Tablete su okrugle, ispupčene s obje strane, žute, filmom obložene s oznakom „90“ iznad slova „T“ na jednoj strani.

Brilique je dostupan u:

- standardnim blisterima (sa simbolima sunca i mjeseca) u kutijama sa 60 i 180 tableta
- kalendarskim blisterima (sa simbolima sunca i mjeseca) u kutijama sa 14, 56 i 168 tableta
- perforiranim blisterima s jediničnim dozama u kutiji sa 100x1 tabletom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Nositelj odobrenja:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

Proizvođač:  
AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Švedska

Proizvođač:  
AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park

Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: + 30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Brilique 90 mg raspadljive tablete za usta tikagrelor (ticagrelorum)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Brilique i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique
3. Kako uzimati Brilique
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brilique
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Brilique i za što se koristi

##### Što je Brilique

Brilique sadrži djelatnu tvar koja se naziva tikagrelor. Pripada skupini lijekova koji se zovu antitromboticima.

##### Za što se Brilique koristi

Brilique, u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (još jednim antitrombotičnim lijekom), primjenjuje se samo kod odraslih. Dobili ste ovaj lijek zato što ste imali:

- srčani udar, ili
- nestabilnu anginu (anginu ili bol u prsnom košu koja nije dobro kontrolirana).

Brilique smanjuje vjerojatnost drugog srčanog ili moždanog udara ili smrti uslijed bolesti povezane s Vašim srcem ili krvnim žilama.

##### Kako Brilique djeluje

Brilique djeluje na stanice koje se nazivaju krvnim pločicama (ili trombocitima). Ove vrlo male krvne stanice pomažu u zaustavljanju krvarenja tako što se nakupljaju kako bi začepile sitne rupe na krvnim žilama koje su oštećene ili porezane.

Međutim, krvne pločice također mogu stvoriti krvne ugruške u oboljelim krvnim žilama srca ili mozga. To može biti vrlo opasno iz sljedećih razloga:

- ugrušak može zaustaviti dotok krvi u potpunosti; što može uzrokovati srčani udar (infarkt miokarda) ili moždani udar, ili
- ugrušak može djelomično blokirati krvne žile do srca; što smanjuje protok krvi prema srcu i može izazvati prolaznu bol u prsnom košu (koja se naziva „nestabilna angina“).

Brilique pomaže u sprječavanju nakupljanja krvnih pločica. Ovo smanjuje mogućnost stvaranja krvnog ugruška koji može smanjiti protok krvi.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique

### Nemojte uzimati Brilique:

- ako ste alergični na tikagrelor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako trenutno krvarite.
- ako ste imali moždani udar izazvan krvarenjem u mozgu.
- ako imate tešku bolest jetre.
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:
  - ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija),
  - klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija),
  - nefazodon (antidepresiv),
  - ritonavir i atazanavir (za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e).

Nemojte uzimati Brilique ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brilique ako:

- Imate povećani rizik od krvarenja zbog:
  - nedavne ozbiljne ozljede
  - nedavne operacije (uključujući i zahvate kod zubara, upitajte o tome svog zubara)
  - ako imate neko stanje koje utječe na zgrušavanje krvi
  - ako ste nedavno imali krvarenje u želucu ili crijevima (na primjer, zbog čira u želucu ili polipa na debelom crijevu)
- Ako trebate imati operaciju (uključujući i zahvate kod zubara) u bilo koje vrijeme dok uzimate Brilique. Ovo se odnosi na povećani rizik od krvarenja. Vaš će liječnik možda htjeti da prestanete uzimati ovaj lijek 5 dana prije operacije.
- Ako je Vaš puls neuobičajeno nizak (obično niži od 60 otkucaja u minuti) a nemate već ugrađen uređaj koji stimulira rad srca (elektrostimulator).
- Ako imate astmu ili druge probleme s plućima ili teškoće pri disanju.
- Ako ste ikada imali problema s jetrom ili ste prethodno patili od bolesti koja je mogla utjecati na Vašu jetru.
- Ako ste na krvnim pretragama imali vrijednosti mokraćne kiseline više od uobičajenih.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni da li se odnosi na Vas), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

Ako uzimate i Brilique i heparin:

- Ako Vaš liječnik posumnja na rijedak poremećaj trombocita uzrokovan heparinom, možda će mu trebati uzorak Vaše krvi za dijagnostičke pretrage. Važno je da kažete svom liječniku da uzimate i Brilique i heparin, jer Brilique može utjecati na nalaze dijagnostičkog testa.

### Djeca i adolescenti

Brilique se ne preporučuje za djecu i adolescente u dobi ispod 18 godina.

### Drugi lijekovi i Brilique

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog tomu je što Brilique može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a i neki drugi lijekovi mogu utjecati na Brilique.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- više od 40 mg dnevno simvastatina ili lovastatina (lijekovi za liječenje visokog kolesterola)
- rifampicin (antibiotik),
- fenitoin, karbamazepin i fenobarbital (za kontrolu epileptičkih napadaja),
- digoksin (za liječenje zatajenja srca),
- ciklosporin (za smanjenje obrane Vašeg organizma),
- kinidin i diltiazem (za liječenje poremećaja srčanog ritma),
- beta blokatore i verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka),

- morfin i drugi opioidi (za liječenje teške boli).

Svakako kažite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja:

- „oralni antikoagulansi“, često se nazivaju lijekovima „za razrjeđivanje krvi“, što uključuje varfarin.
- nesteroidni protuupalni lijekovi (skraćeno NSAIL) kao što su lijekovi protiv bolova poput ibuprofena i naproksena.
- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (skraćeno SSRI) koji se uzimaju kao antidepresivi, kao što su paroksetin, sertralin i citalopram.
- drugi lijekovi kao što su ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija), klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija), nefazodon (antidepresiv), ritonavir i atazanavir (koristi se za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e), cisaprid (za liječenje žgaravice), ergot alkaloidi (za liječenje migrena i glavobolja).

Također kažite svom liječniku da ste zbog uzimanja Briliquea izloženi većem riziku od krvarenja, ako Vam liječnik propiše fibrinolitike, koji se često nazivaju lijekovima „koji otapaju ugruške“ kao što su streptokinaza ili alteplaza.

### **Trudnoća i dojenje**

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Brilique ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti. Tijekom uzimanja ovog lijeka, žene trebaju koristiti odgovarajuću kontracepcijsku zaštitu kako bi izbjegle trudnoću.

Ako dojite, prije uzimanja ovog lijeka razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš liječnik će Vam objasniti koristi i rizike od uzimanja lijeka Brilique tijekom razdoblja dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da Brilique utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Ukoliko osjetite omaglicu ili smetenost tijekom uzimanja ovog lijeka, budite oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

### **Sadržaj natrija**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Brilique**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko treba uzeti**

- Početna doza je dvije tablete u isto vrijeme (udarna doza od 180 mg). Ovu ćete dozu obično primiti u bolnici.
- Nakon ove početne doze uobičajena je doza jedna tableta od 90 mg dvaput na dan kroz najviše 12 mjeseci, osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije.
- Uzimajte ovaj lijek otprilike u isto vrijeme svakog dana (primjerice, jednu tabletu ujutro i jednu navečer).

### **Uzimanje lijeka Brilique s drugim lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi**

Liječnik će Vam obično reći da uzimate i acetilsalicilatnu kiselinu. Ova je tvar prisutna u mnogim lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate uzimati (obično između 75-150 mg dnevno).

### **Kako uzimati Brilique**

Nemojte otvarati blister do trenutka kada je potrebno uzeti lijek.

- Kako bi izvadili tabletu, odvojite foliju blistera – nemojte gurati tabletu kroz blister jer se tableta može razlomiti.
- Stavite tabletu na jezik i pustite je da se rastopi.
- Tada ju možete progutati sa ili bez vode.
- Tablet u možete uzimati s hranom ili bez nje.

Ako ste u bolnici, ovu tabletu možete dobiti pomješanu s malo vode putem cijevi kroz nos (nazogastrična cijev).

#### **Ako uzmete više lijeka Brilique nego što ste trebali**

Ako ste uzeli veću dozu lijeka Brilique nego što Vam je liječnik propisao, posavjetujte se s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Uzmite pakiranje lijeka sa sobom. Mogli biste biti izloženi povećanom riziku od krvarenja.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Brilique**

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzimati dvostruku dozu (dvije doze u isto vrijeme) kako biste nadomjestili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Brilique**

Nemojte prestati uzimati Brilique bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Uzimajte ovaj lijek redovito i onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. Ukoliko prestanete uzimati Brilique, to može povećati vjerojatnost za još jedan srčani ili moždani udar ili rizik od smrti zbog bolesti povezanih s Vašim srcem i krvnim žilama.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Pri uzimanju ovog lijeka moguće su sljedeće nuspojave:

Brilique utječe na zgrušavanje krvi, stoga je većina nuspojava povezana s krvarenjem. Do krvarenja može doći u bilo kojem dijelu tijela. Neka krvarenja su česta (poput stvaranja modrica ili krvarenja iz nosa). Teško krvarenje je manje često, ali može biti opasno po život.

#### **Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od dolje navedenog - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:**

- **Krvarenje u mozgu ili unutar lubanje manje je česta nuspojava, a može uzrokovati znakove moždanog udara kao što su:**
  - iznenadna utrnulost ili slabost ruke, noge ili lica, osobito ako se pojavi samo na jednoj strani tijela
  - iznenadna smetenost, poteškoće pri govoru ili razumijevanju drugih
  - iznenadne teškoće u hodanju, gubitak ravnoteže ili koordinacije
  - iznenadan osjećaj omaglice ili iznenadna jaka glavobolja bez poznatog uzroka
- **Znakovi krvarenja poput:**
  - teško krvarenje ili krvarenje koje ne možete kontrolirati
  - neočekivano ili dugotrajno krvarenje
  - urin roze, crvene ili smeđe boje
  - povraćanje crvene krvi ili Vaš sadržaj povraćanja izgleda kao „mljevena kava“
  - crvena ili crna stolica (izgleda kao katran)
  - iskašljavanje ili povraćanje krvnih ugrušaka
- **Nesvjestica (sinkopa)**
  - privremeni gubitak svijesti zbog iznenadnog smanjenja dotoka krvi u mozak (često)



- **Znakovi poteškoća u zgrušavanju krvi nazvani trombotična trombocitopenična purpura (TTP) poput:**
  - vrućica i crvene točkice na koži ili u ustima (purpura), sa ili bez žute boje kože ili očiju (žutica), neobjašnjivog teškog umora ili smetenosti

**Ako primijetite bilo što od dolje navedenog, razgovarajte s liječnikom:**

- **Nedostatak zraka – vrlo česta nuspojava.** Razlog tomu može biti Vaša srčana bolest ili drugi uzrok, ili može biti nuspojava lijeka Brilique. Nedostatak zraka povezan s lijekom Brilique općenito je blaga nuspojava za koju je karakteristična iznenadna, neočekivana glad za zrakom, koja se obično javlja u mirovanju i može se javiti u prvim tjednima liječenja te nestati nakon dužeg vremena. Ako se osjećaj nedostatka zraka pogorša ili ako traje dulje vrijeme, recite to liječniku. Vaš će liječnik odlučiti trebate li liječenje ili daljnje pretrage.

**Druge moguće nuspojave**

**Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Visoka razina mokraćne kiseline u Vašoj krvi (kako se vidi na pretragama)
- Krvarenje uzrokovano poremećajima krvi

**Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- Modrice
- Glavobolja
- Osjećaj omaglice ili osjećaj da se soba okreće
- Proljev ili probavne tegobe
- Mučnina
- Zatvor
- Osip
- Svrbež
- Jaka bol i oticanje Vaših zglobova – ovo su znakovi gihta
- Osjećaj omaglice ili ošamućenosti, ili zamućen vid – ovo su znakovi niskog krvnog tlaka
- Krvarenje iz nosa
- Krvarenje nakon operacije ili iz posjekotina (na primjer tijekom brijanja) i rana više od normalnog
- Krvarenje iz sluznice želuca (čira)
- Krvarenje desni

**Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- Alergijske reakcije – osip, svrbež, oticanje lica ili oticanje usana/jezika mogu biti znakovi alergijske reakcije
- Smetenost
- Smetnje vida uzrokovane krvi u Vašem oku
- Vaginalno krvarenje koje je obilnije ili se događa izvan normalnog menstrualnog ciklusa
- Krvarenje u Vaše zglobove i mišiće koje uzrokuje bolno oticanje
- Krv u uhu
- Unutarnje krvarenje, koje može uzrokovati omaglicu ili ošamućenost

**Prijavljivanje nuspojave**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Brilique**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Brilique sadrži

- Djelatna tvar je tikagrelor. Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 90 mg tikagrelora.
- Drugi sastojci su:  
manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), krosповidon (E1202), ksilitol (E967), bezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341), natrijev stearilfumarat, hidroksipropilceluloza (E463), koloidni, bezvodni silicijev dioksid.

### Kako Brilique izgleda i sadržaj pakiranja

Raspadljiva tableta za usta su okrugle, plosnate, s kosim rubom, bijele do blijedo roze, s oznakom „90“ iznad slova „TI“ na jednoj strani.

Brilique je dostupan u:

- perforiranim blisterima s jediničnim dozama u kutiji sa 10x1, 56x1 i 60x1 raspadljivom tabletom za usta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

Proizvođač:

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Švedska

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: + 30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft  
Tel: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.