

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 60 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg tikagrelor filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, bikonvex, rózsaszínű tabletták, egyik oldalán „T”, felette „60” jelzéssel, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Brilique acetilszalicilsavval (ASA) együtt adva az atherothromboticus események megelőzésére javallott,

- akut coronaria szindrómás (ACS) felnőtt betegeknél vagy
- olyan felnőtt betegeknél, akiknek az anamnézisben myocardialis infarctus (MI) szerepel, és nagy náluk egy atherothromboticus esemény kialakulásának a kockázata (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Brilique-et szedő betegeknek minden nap alacsony, 75-150 mg-os fenntartó dózisban acetilszalicilsavat is szedniük kell, kivéve, ha az kifejezetten ellenjavallt.

Acut coronaria szindrómák

A Brilique-kezelést egyetlen, 180 mg-os telítő dózissal kell kezdeni (két 90 mg-os tabletták), és naponta kétszer 90 mg-mal kell folytatni.

A naponta kétszer 90 mg Brillique-kezelés 12 hónapig javasolt az akut coronaria szindrómás betegeknél, kivéve, ha az abbahagyása klinikailag javallt (lásd 5.1 pont).

Anamnézisben szereplő myocardialis infarctus

Naponta kétszer 60 mg Brillique a javasolt adag az olyan betegek kiterjesztett kezelésére, akiknek az anamnézisében legalább egy éve myocardialis infarctus szerepel, és nagy náluk egy atherothromboticus esemény kockázata (lásd 5.1 pont). A kezelést lehetőség szerint a kezdeti, egy éves Brillique 90 mg vagy egyéb, adenzin-difoszfát- (ADP) receptor-inhibitor kezelés után, megszakítás nélkül, fenntartó kezelésként lehet elkezdni az olyan akut coronaria szindrómás betegeknél, akiknél nagy egy atherothromboticus esemény kockázata. A kezelés szintén elkezdhető, legfeljebb 2 évvel a MI után, vagy a korábbi ADP-receptor-inhibitor kezelés leállítását követő egy éven belül. A 3 éven túli, kiterjesztett tikagrelor-kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Ha átállítás szükséges, a Brilique első dózisát az egyéb thrombocytá-gátló gyógyszerek utolsó adagja után 24 órával kell adni.

Kihagyott adag

A kezelés elmulasztását szintén kerülni kell. Annak a betegnek, aki elfelejt bevenni egy adag Brilique-et, csak egyetlen tablettát kell bevennie (a következő adagját), a tervezett időben.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Idős korban nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Beszűkült veseműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

A tikagrelor súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és ezért alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A közepes mértékben beszűkült májműködésű betegekkel kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Dózismódosítás nem javasolt, de a tikagrelor óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A tikagrelor biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A tikagrelornak nincs vonatkozó javallata sárgázós veseelégtelenségben szenvedő gyermekek kezelésére (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Brilique adható étellel vagy attól függetlenül is.

Azoknál a betegeknél, akik nem képesek egészben lenyelni a tablettá(ka)t, a tabletták finom porrá törhetőek, és fél pohár vízben elkeverve azonnal megihatók. A poharat további félpohárnyi vízzel ki kell öblíteni, és a pohár tartalmát meg kell inni. A keverék (8 Ch-s vagy nagyobb átmérőjű) nazogasztrikus szondán át is alkalmazható. Fontos, hogy a keverék beadása után a nazogasztrikus szondát vízzel át kell öblíteni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.8 pont).
- Aktív, patológiás vérzés.
- Az anamnesisben szereplő intracraniális vérzés (lásd 4.8 pont).
- Súlyos májelégtelenség (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).
- A tikagrelor egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazollal, klaritromicinnel, nefazodonnal, ritonavirrel és atazanavirrel), mivel az egyidejű alkalmazás a tikagrelor-expozíció jelentős emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzési kockázat

A tikagrelor olyan betegeknél történő alkalmazását, akiknél fokozott a vérzés kockázata, mérlegelni kell az atherothromboticus események megelőzése okozta kedvező hatással szemben (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ha a klinikai javallat fennáll, akkor a tikagrelort az alábbi betegcsoportoknál óvatosan kell alkalmazni:

- Vérzésre hajlamos betegeknél (pl. friss trauma, friss műtét, véralvadási zavar, aktív vagy nem régi gastrointestinalis vérzés) vagy olyan betegeknél, akiknél fokozottabb a trauma kockázata. A tikagrelor alkalmazása ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek aktív, patológiás vérzésük van, akiknek az anamnesisében intracraniális vérzés szerepel, valamint az olyan betegeknél, akiknek súlyos májelégtelenségük van (lásd 4.3 pont).

- Olyan betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID-ok], orális antikoagulánsok és/vagy fibrinolitikumok) a tikagrelor adásához képest 24 órán belül.

A thrombocyta-transzfúzió nem változtatta meg a tikagrelor thrombocyta-gátló hatását egészséges vizsgálati alanyoknál, és nem valószínű a klinikai előnye az olyan betegeknél, akiknél vérzés áll fenn. Mivel a tikagrelor és a dezmpresszin együttes adása nem csökkentette a standardizált vérzési időt, ezért nem valószínű, hogy a dezmpresszin hatékony a vérzéses események kezelésére (lásd 4.5 pont).

Az antifibrinolyticus kezelés (aminokapronsav vagy tranexámsav) és/vagy a rekombináns VIIa faktor kezelés fokozhatja a haemostasist. A vérzés okának megtalálása és a vérzés megszüntetése után a tikagrelor adása folytatható.

Műtét

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy minden tervezett műtét és bármilyen új gyógyszer szedése előtt tájékoztassák orvosukat és fogorvosukat arról, hogy tikagrelort szednek.

A PLATO-vizsgálatban résztvevő, coronaria by-pass graft műtéten (CABG) áteső betegeknél a tikagrelor esetén több vérzés fordult elő, mint a klopidoogrel mellett, ha azokat a műtét előtt 1 nappal állították le, de hasonló volt a jelentős vérzések aránya, mint a klopidoogrel esetén, amikor a kezelést 2 vagy több nappal a műtét előtt állították le (lásd 4.8 pont). Ha egy beteg elektív műtéten esik át, és a thrombocyta-gátló hatás nem kívánatos, akkor a tikagrelor adását a műtét előtt 5 nappal abba kell hagyni (lásd 5.1 pont).

A korábban ischaemiás stroke-on átesett betegek

A korábban ischaemiás stroke-on átesett, akut coronaria szindrómás betegek kezelhetők tikagrelorral, legfeljebb 12 hónapig (PLATO-vizsgálat).

A PEGASUS-vizsgálatban korábban ischaemiás stroke-on átesett olyan betegek, akiknek az anamnézisben myocardialis infarctus szerepelt, nem vettek részt. Ezért, adatok hiánya miatt ezeknél a betegeknél az egy éven túli kezelés nem javasolt.

Májkárosodás

A tikagrelor alkalmazása a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). A közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél korlátozott mennyiségű a tikagrelorral szerzett tapasztalat, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Betegek, akiknél fennáll a bradycardiás események kockázata

A Holter EKG-monitorozás azt mutatta, hogy a javarészt tünetmentes ventricularis pauzák gyakorisága a tikagrelor-kezelés során megemelkedett, a klopidoogrelhez képest. Azokat a betegeket, akiknél fokozott volt a bradycardiás események kockázata (például az olyan, pacemaker nélküli betegeket, akiknek sick sinus szindrómájuk, másod- vagy harmadfokú AV-blokkjuk vagy bradycardiával összefüggő ájulásuk volt), a tikagrelor biztonságosságát és hatásosságát értékelő fő vizsgálatokból kizárták. Így a korlátozott klinikai tapasztalat miatt ezeknél a betegeknél a tikagrelort óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Továbbá elővigyázatosság szükséges, ha a tikagrelort olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő. Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot (lásd 4.5 pont).

A PLATO-vizsgálat Holter alvizsgálata alatt az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt több betegnek volt a tikagrelor mellett 3 másodpercnél hosszabb ventricularis pauzája, mint a klopidoogrel mellett. A Holterrel kimutatott ventricularis pauzák tikagrelor melletti növekedése az akut coronaria

szindróma akut fázisa alatt magasabb volt a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mint a teljes vizsgálati populációban, de nem volt magasabb 1 hónapos tikagrelor-kezelés után vagy a klopidozrelhez képest. Ennek az eltérésnek, ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (beleértve a syncopét vagy a pacemaker behelyezést) (lásd 5.1 pont).

A tikagrelort szedő betegeknél bradyarrhythmias események és AV-blokk előfordulását jelentették a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont), főként az akut coronaria szindrómás betegeknél, amikor potenciálisan zavaró tényezők a szív ischaemiája és az egyidejűleg szedett gyógyszerek, amelyek csökkentik a szívfrekvenciát vagy befolyásolják a szív ingerületvezetését. A kezelés megkezdése előtt értékelni kell a betegek klinikai állapotát és az egyidejűleg szedett gyógyszereket, mint lehetséges kiváltó tényezőket.

Dyspnoe

A tikagrelorral kezelt betegeknél dyspnoéről számoltak be. A dyspnoe intenzitása rendszerint enyhe vagy közepes, és gyakran anélkül megszűnik, hogy a kezelés abbahagyására lenne szükség. Az asthmás/krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő (COPD) betegeknél a tikagrelor mellett magasabb lehet a dyspnoe kialakulásának abszolút kockázata. A tikagrelort az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni. A mechanizmus nem tisztázott. Ha egy beteg újonnan kialakult, tartós vagy súlyosbodó dyspnoéről számol be, akkor azt alaposan ki kell vizsgálni, és ha a beteg nem tolerálja, akkor a tikagrelor-kezelést le kell állítani. A további részleteket lásd a 4.8 pontban.

Centrális alvási apnoe

A tikagrelort szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően centrális alvási apnoét jelentettek, beleértve a Cheyne–Stokes légzést is. Ha a centrális alvási apnoe gyanúja felmerül, további klinikai értékelést kell mérlegelni.

Kreatininszint emelkedés

A kreatininszint a tikagrelor-kezelés ideje alatt emelkedhet. A mechanizmus még nem tisztázott. A vesefunkciót a rutin orvosi gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az akut coronaria szindrómás betegeknél szintén javasolt a vesefunkció ellenőrzése egy hónappal a tikagrelor-kezelés elkezdése után, és különös figyelmet kell fordítani a ≥ 75 éves betegekre, a közepes mértékben vagy súlyosan beszűkült veseműködésű betegekre, valamint azokra, akik egyidejűleg angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelést kapnak.

Húgysavszint emelkedés

A tikagrelor-kezelés alatt hyperuricaemia fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Elővigyázatosság javasolt azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében hyperuricaemia vagy köszvényes arthritis szerepel. Elővigyázatosságból a tikagrelor alkalmazása a húgysav-nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) nagyon ritka előfordulásáról számoltak be tikagrelor alkalmazása során. Thrombocytopenia és microangiopathiás haemolyticus anaemia jellemzi, mely akár neurológiai tünetekkel, veseműködési zavarral vagy lázzal járhat együtt. A TTP egy potenciálisan fatális állapot, mely azonnali kezelést tesz szükségessé, beleértve a plazmaferezist is.

A heparin indukálta thrombocytopenia (HIT - heparin induced thrombocytopenia) kimutatása során a thrombocyta-funkciós tesztekre gyakorolt zavaró hatás

A HIT kimutatásához a heparin-indukálta thrombocyta aktivációs tesztet (HIPA – heparin induced platelet activation) alkalmazzák, amikor heparin jelenlétében az egészséges donorok thrombocytái aktiválódnak a beteg szérumban lévő thrombocyta-ellenes faktor 4/heparin antitestek hatására.

A HIT kimutatásakor fals negatív eredményeket jelentettek a thrombocyta-funkciós tesztben (beleértve, de nem leszűkítve a HIPA tesztet) az olyan betegeknél, akik tikagrelort kaptak. Ez a betegek szérum/plazma tesztjeiben az egészséges donorok thrombocytáinak P2Y₁₂-receptor tikagrelor

általi gátlásával kapcsolatos. A HIT thrombocyt-funkciós tesztek értelmezéséhez szükséges az egyidejű tikagrelor-kezeléssel kapcsolatos információ.

A folyamatos tikagrelor-kezelés előny-kockázat arányának értékelése szükséges az olyan betegeknek, akiknél HIT alakult ki, figyelembe véve a prothrombotikus állapotukat, valamint az egyidejű antikoaguláns és tikagrelor-kezelés miatt a vérzés megnövekedett kockázatát.

Egyéb

A PLATO-vizsgálatban az acetilszalicilsav fenntartó dózisa és a tikagrelor klopido-grelhez viszonyított relatív hatásossága között megfigyelt összefüggés alapján a tikagrelor és az acetilszalicilsav magas fenntartó dózisának (> 300 mg) egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

A kezelés idő előtti abbahagyása

Bármilyen thrombocyt-gátló kezelés, köztük a Brilique idő előtti leállítása az alapbetegség következtében a cardiovascularis eredetű halálozás, a myocardialis infarctus vagy a stroke fokozott kockázatát eredményezheti. Ezért a kezelés idő előtti leállítását kerülni kell.

Nátrium

A Brilique kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tikagrelor elsősorban CYP3A4-szubsztrát, és a CYP3A4 enyhe inhibitora. A tikagrelor P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát és gyenge P-gp-inhibitor is, és növelheti a P-gp-szubsztrátok expozícióját.

Gyógyszerek és más készítmények tikagrelorra gyakorolt hatása

CYP3A4-inhibitorok

- Erős CYP3A4-inhibitorok – A ketokonazol és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 2,4-szeresére és az AUC-jét 7,3-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max} -a 89%-kal, AUC-je pedig 56%-kal csökkent. A CYP3A4 más, erős inhibitorainak (klaritromicin, nefazadon, ritonavir és atazanavir) várhatóan hasonló a hatása, ezért az erős CYP3A4-inhibitoroknak a tikagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
- Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok – A diltiazem és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 69%-kal, az AUC-jét pedig a 2,7-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max} -a 38%-kal csökkent, AUC-je változatlan maradt. A tikagrelornak nem volt hatása a diltiazem plazmaszintre. A CYP3A4 más, közepesen erős inhibitorainak (pl. amprenavir, aprepitant, eritromicin és flukonazol) várhatóan hasonló a hatása, és azok is együtt adhatók a tikagrelorral.
- A tikagrelor expozíciójának 2-szeres növekedését figyelték meg napi nagy mennyiségű grapefruitlé fogyasztását követően (3 x 200 ml). Az expozíció ilyen mértékű növekedése a legtöbb betegnél várhatóan nem lesz klinikailag jelentős.

CYP3A-induktorok

A rifampicin és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 73%-kal, AUC-jét pedig 86%-kal csökkentette. Az aktív metabolit C_{max} -a változatlan maradt, AUC-je pedig 46%-kal csökkent. Más CYP3A-induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) is várhatóan hasonlóan csökkentik a tikagrelor expozícióját. A tikagrelor és potens CYP3A-induktorok együttes alkalmazása csökkentheti a tikagrelor expozícióját és hatásosságát, ezért együttes alkalmazásuk a tikagrelorral nem javasolt.

Ciklosporin (P-gp- és CYP3A-inhibitor)

A ciklosporin (600 mg) és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 2,3-szeresére, AUC-jét pedig 2,8-szeresére növelte. Az aktív metabolit AUC-értéke 32%-kal növekedett, és C_{max} -értéke 15%-kal csökkent ciklosporin jelenlétében.

A tikagrelor és a tikagrelor-expozíciót esetleg szintén emelő egyéb hatóanyagok, amelyek potens P-gp-inhibitorok és közepesen erős CYP3A4-inhibitorok is (például verapamil, kinidin), együttes alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ha az együttadás elkerülhetetlen, akkor az együttes alkalmazást óvatosan kell végezni.

Egyéb

Klinikai farmakológiai interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a tikagrelor heparinnal, enoxaparinnal és acetilszalicilsavval vagy dezmpresszinnel történő együttes adása a tikagrelor önmagában történő adásához képest nem volt semmilyen hatással a tikagrelor vagy az aktív metabolit farmakokinetikájára, sem az ADP-indukált thrombocytáaggregációra. Ha az klinikailag indokolt, akkor a haemostasist megváltoztató gyógyszereket óvatosan kell a tikagrelorral kombinációban adni.

Az orális P2Y₁₂-inhibitorok, köztük a tikagrelor és aktív metabolitja expozíciójának elhúzódását és csökkenését figyelték meg az olyan akut coronaria szindrómás betegeknél, akiket morfinnal kezeltek (a tikagrelor expozíció 35%-os csökkenése). Ez a kölcsönhatás a csökkent gastrointestinalis motilitással lehet kapcsolatos és egyéb opioidokra is vonatkozik. A klinikai jelentősége nem ismert, de az adatok a tikagrelor hatásosságának lehetséges csökkenését mutatják az olyan betegeknél, akiket egyidejűleg tikagrelorral és morfinnal kezeltek. Azoknál az akut coronaria szindrómás betegeknél, akiknél a morfin adását nem lehet mellőzni és a gyors P2Y₁₂-gátlás döntő fontosságú, parenterális P2Y₁₂-inhibitor alkalmazását lehet mérlegelni.

A tikagrelor más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek

- *Szimvasztatin* – A tikagrelor és a szimvasztatin együttes alkalmazása a szimvasztatin C_{max}-át 81%-kal, az AUC-jét pedig 56%-kal növelte, a szimvasztatinsav C_{max}-át 64%-kal, az AUC-jét pedig 52%-kal növelte, néhány egyénnél az emelkedés 2-3-szoros volt. A tikagrelor és a napi 40 mg-ot meghaladó szimvasztatin dózisok együttes alkalmazása a szimvasztatin okozta mellékhatásokkal járhat, amit a lehetséges előnyökkel szemben mérlegelni kell. A szimvasztatinnak nem volt hatása a tikagrelor plazmaszintre. A tikagrelornak hasonló hatása lehet a lovasztatinra. A tikagrelor és a 40 mg-nál magasabb szimvasztatin vagy lovasztatin dózisok egyidejű alkalmazása nem javasolt.
- *Atorvasztatin* – Az atorvasztatin és a tikagrelor együttes alkalmazása az atorvasztatinsav C_{max}-át 23%-kal, az AUC-jét pedig 36%-kal növelte. Az AUC és a C_{max} hasonló emelkedését észlelték minden atorvasztatinsav metabolit esetén. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.
- Más, a CYP3A4 által metabolizált sztatinokra gyakorolt hasonló hatás nem zárható ki. A PLATO-vizsgálatban tikagrelort kapó betegek különböző sztatinokat szedtek, és az ezeket a gyógyszereket szedő PLATO-kohorsz 93%-ánál nem észlelték a sztatin biztonságosságával összefüggő problémát.

A tikagrelor egy enyhe CYP3A4-inhibitor. A tikagrelor és a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok (azaz a ciszaprid vagy az ergot alkaloidok) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a tikagrelor növelheti ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját.

P-gp-szubsztrátok (beleértve a digoxint és ciklosporint is)

A tikagrelor egyidejű alkalmazása a digoxin C_{max}-át 75%-kal, az AUC-jét pedig 28%-kal növelte. A tikagrelor együttes alkalmazásakor a digoxin átlagos mélysintje mintegy 30%-kal nőtt, úgy, hogy néhány egyénnél a maximális emelkedés 2-szeres volt. Digoxin jelenléte nem befolyásolta a tikagrelor és aktív metabolitja C_{max}-át és az AUC-jét. Ezért a szűk terápiás indexű, P-gp-függő gyógyszerek, mint például a digoxin és a tikagrelor együttes adásakor megfelelő klinikai és/vagy laboratóriumi monitorozás javasolt.

A tikagrelornak nem volt hatása a ciklosporin vérszintekre. A tikagrelor egyéb P-gp-szubsztrátokra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

A CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek

A tikagrelor és a tolbutamid együttes alkalmazása egyik gyógyszer plazmaszintjének változását sem idézte elő, ami arra utal, hogy a tikagrelor nem CYP2C9-inhibitor, és nem valószínű, hogy megváltoztatná olyan gyógyszerek CYP2C9 mediálta metabolizmusát, mint például a warfarin és a tolbutamid.

Rozuvasztatin

A tikagrelor befolyásolhatja a rozuvasztatin vesén át történő kiválasztását, ezáltal növelheti a rozuvasztatin akkumulációjának kockázatát. Bár a pontos mechanizmus nem ismert, néhány esetben a tikagrelor és a rozuvasztatin együttes alkalmazása a vesefunkció romlásához, megnövekedett CPK-szinthez, és rhabdomyolysis kialakulásához vezetett.

Orális fogamzásgátlók

A tikagrelor és levonorgesztrell és etinil-ösztadiol együttes alkalmazása megközelítőleg 20%-kal növelte az etinil-ösztadiol-expozíciót, de nem változtatta meg a levonorgesztrell farmakokinetikáját. Nem várható az orális fogamzásgátlók hatásosságára gyakorolt, klinikailag jelentős hatás, ha a levonorgesztrellt és etinil-ösztadiolt egyidejűleg tikagrelorral adják.

Gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő

A legtöbbször tünetmentes ventricularis pauzákra és bradycardiára vonatkozó megfigyelések miatt elővigyázatosság szükséges, ha a tikagrelort olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot.

Egyéb, egyidejű kezelés

A klinikai vizsgálatokban a kísérőbetegségek támasztotta követelményeknek megfelelően a tikagrelort gyakran adták együtt hosszú ideig acetilszalicilsavval, protonpumpa-inhibitorokkal, sztatinnal, béta-blokkolókkal, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorokkal és angiotenzin-receptor blokkolókkal, valamint még rövid ideig heparinnal, kis molekulatömegű heparinnal, intravénás GpIIb/IIIa inhibitorokkal (lásd 5.1 pont). Ezeknek a gyógyszereknek az esetén nem észleltek klinikailag jelentős, kedvezőtlen interakcióra utaló bizonyítékot.

A tikagrelor és a heparin, enoxaparin vagy dezmpresszin együttes alkalmazásának nem volt hatása az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), az aktivált alvadási idő (ACT) és a Xa faktor mérési eredményeire. Ugyanakkor a lehetséges farmakodinámiai kölcsönhatások miatt a tikagrelor és a haemostasist közismerten megváltoztató gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Az SSRI-ok (pl. paroxetin, szertralin és citaloprám) mellett előforduló cutan vérzéses rendellenességekről szóló beszámolók miatt, az SSRI-ok tikagrelorral történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez növelheti a vérzés kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a tikagrelor-kezelés ideje alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A tikagrelor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A tikagrelor alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok a tikagrelor és a tikagrelor metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A tikagrelor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A tikagrelor nincs hatással a hím, illetve a nőtény állatok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tikagrelor nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az akut coronaria szindrómás betegek tikagrelor-kezelése során szédülésről és zavartságról számoltak be. Ezért az ezeket a tüneteket tapasztaló betegeknek óvatossággal kell lenniük, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tikagrelor biztonságossági profilját két nagyméretű, fázis III végponti vizsgálatban értékelték (PLATO és PEGASUS), amelyekben több mint 39 000 beteg vett részt (lásd 5.1 pont).

A PLATO-vizsgálatban a tikagrelort kapó betegeknél magasabb volt a vizsgálatban való részvétel nemkívánatos események miatti abbahagyása, mint a klopido-rel esetén (7,4% vs. 5,4%). A PEGASUS-vizsgálatban a tikagrelort kapó betegeknél magasabb volt a vizsgálatban való részvétel nemkívánatos események miatti abbahagyása, mint a csak acetilszalicilsav-kezelést kapóknál (16,1% az ASA mellé adott 60 mg tikagrelor, illetve 8,5% az ASA monoterápia esetén). A tikagrelorral kezelt betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzés és a dyspnoe voltak (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A tikagrelorral végzett vizsgálatok után és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat azonosították (1. táblázat).

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint vannak rangsorolva. A gyakorisági kategóriákat az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat – Gyakoriság és szervrendszeri kategóriák alapján csoportosított mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>			Tumor vérzések ^a	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Vérképzőszervi betegségek miatti vérzések ^b			Thromboticus thrombocytopeniás purpura ^c
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát is ^c	

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperuricaemia ^d	Köszvény/köszvényes arthritis		
Pszichiátriai kórképek			Zavartság	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés, ájulás, fejfájás	Intracraniális vérzés ^m	
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szemvérzés ^e	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	Fülvérzés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Bradyarrhythmia, AV-blokk ^c
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Légzőrendszeri vérzések ^f		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Gastrointestinalis vérzés ^g , hasmenés, hányinger, dyspepsia, székrekedés	Retroperitoneális vérzés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Subcutan vagy dermalis vérzés ^h , bőrkiütés, pruritus		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Izomvérzések ⁱ	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Húgyúti vérzés ^j		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Reproduktív rendszeri vérzések ^k	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett kreatininszint a vérben ^d		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Beavatkozás utáni vérzés, traumás vérzések ^l		

^a pl. húgyhólyagrákból, gyomorrákból, vastagbélrákból eredő vérzés

^b pl. véraláfutásra, spontán kialakuló haematómára, haemorrhagiás diathesisre való fokozott hajlam

^c A forgalomba hozatal követően azonosították

^d A gyakoriságok laboratóriumi megfigyelésekből származnak (a kezelés elkezdésekor a referencia tartományon belüli vagy annál alacsonyabb húgysavszint emelkedése a normálérték felső határa fölé. A kreatininszintnek a vizsgálat megkezdésekor mérthez viszonyított, több mint 50%-os emelkedése), és nem nyers nemkívánatos esemény jelentési gyakoriság.

- ^e pl. conjunctivalis, retinalis, intraocularis vérzés
^f pl. epistaxis, haemoptoe
^g pl. gingiva vérzés, rectalis vérzés, gyomorfekély vérzés
^h pl. ecchymosis, bőrvérzés, petechiák
ⁱ pl. haemarthros, izomvérzés
^j pl. haematuria, haemorrhagiás cystitis
^k pl. hüvelyi vérzés, haematospermia, postmenopausalis vérzés
^l pl. contusio, traumás haematoma, traumás vérzés
^m pl. beavatkozással összefüggő, spontán vagy traumás intracranialis vérzés

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzés

Vérzéssel kapcsolatos megállapítások a PLATO vizsgálatban

A PLATO-vizsgálatban előforduló vérzési arányok összefoglaló eredményét a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat – Az összesített vérzéses események Kaplan-Meier féle becslése a 12. hónapban (PLATO)

	90 mg tikagrelor naponta kétszer N = 9235	Klopidogrel N = 9186	P-érték
PLATO összes jelentős vérzés	11,6	11,2	0,4336
PLATO összes jelentős, halálos/életveszélyes vérzés	5,8	5,8	0,6988
Nem CABG, PLATO jelentős vérzés	4,5	3,8	0,0264
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős vérzés	3,1	2,3	0,0058
PLATO összes jelentős + kisebb vérzés	16,1	14,6	0,0084
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős + kisebb vérzés	5,9	4,3	<0,0001
TIMI definíció szerinti jelentős vérzés	7,9	7,7	0,5669
TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés	11,4	10,9	0,3272

A vérzési kategóriák meghatározásai:

Jelentős halálos/életveszélyes vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy ≥4 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy halálos kimenetelű; vagy intracranialis; vagy szívtamponáddal járó intrapericardialis; vagy pressor-kezelést vagy műtétet igénylő hypovolaemiás sokkal vagy súlyos hypotoniával járó vérzés.

Egyéb jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vagy 2 – 3 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy a beteg állapotát jelentősen rontó vérzés.

Kiseb vérzés: a vérzés megállításához vagy kezeléséhez orvosi beavatkozás szükséges.

TIMI definíció szerinti jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy intracranialis vérzés.

TIMI definíció szerinti kisebb vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vérzés.

**p-érték:* a Cox féle arányos kockázat modellből került számításra, úgy, hogy a terápiás csoport volt az egyetlen, feltáró jellegű változó.

A tikagrelor és a klopidogrel között nem volt különbség a PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzések, a PLATO összes jelentős vérzések, a TIMI definíció szerinti jelentős vérzések vagy a TIMI definíció szerinti kisebb vérzések arányában (2. táblázat). Ugyanakkor több PLATO kombinált jelentős + kisebb vérzés alakult ki a tikagrelor, mint a klopidogrel esetén. A PLATO-vizsgálatban résztvevő néhány betegnek halálos kimenetelű vérzése volt: 20 (0,2%) a tikagrelor és 23 (0,3%) a klopidogrel esetén (lásd 4.4 pont).

Az életkor, a nem, a testtömeg, a rassz, a földrajzi régió, a kísérőbetegségek, az egyidejű kezelés és a kórelőzmény, beleértve a korábbi stroke-ot vagy transitoricus ischaemiás attack-ot is, egyike sem volt sem az összes, sem a beavatkozással nem összefüggő, PLATO jelentős vérzés prediktív tényezője. Ennélfogva a vérzés bármely altípusa által veszélyeztetett, konkrét csoportot nem azonosítottak.

CABG-tal összefüggő vérzés:

A PLATO-vizsgálatban a coronaria by-pass graft (CABG) műtéten átesett 1584 beteg (a kohorsz 12%-a) 42%-ának volt PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzése, és nem volt különbség a terápiás csoportok között. Halálos kimenetelű CABG-vérzés mindkét terápiás csoportban 6 betegnél alakult ki (lásd 4.4 pont).

Nem CABG-tal összefüggő vérzés és nem beavatkozásból eredő vérzés:

Nem volt különbség a tikagrelor és a klopidozrel között a nem CABG-tal összefüggő PLATO definíció szerinti jelentős halálos/életveszélyes vérzésekben, de a PLATO definíció szerinti összes jelentős, a TIMI definíció szerinti jelentős és a TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés gyakoribb volt a tikagrelor mellett. Hasonlóképpen, amikor minden, beavatkozással összefüggő vérzés eltávolításra került, akkor több volt a vérzés a tikagrelor, mint a klopidozrel mellett (2. táblázat). A kezelésnek beavatkozással nem összefüggő vérzés miatti felfüggesztése gyakoribb volt a tikagrelor (2,9%), mint a klopidozrel esetén (1,2%; $p < 0,001$).

Intracranialis vérzés:

Több intracranialis, beavatkozással nem összefüggő vérzés volt a tikagrelorral ($n = 27$ vérzés 26 betegnél, 0,3%) mint a klopidozrellel ($n = 14$ vérzés, 0,2%), melyek közül 11 tikagrelorral és 1 klopidozrellel összefüggő vérzés halálos kimenetelű volt. Az összes halálos kimenetelű vérzésben nem volt különbség.

Vérzéssel kapcsolatos eredmények a PEGASUS-vizsgálatban

A PEGASUS-vizsgálatban észlelt vérzéssel kapcsolatos események összesített eredményeit az 3. táblázat mutatja.

3. táblázat – Az összesített vérzéssel kapcsolatos események analízise, Kaplan-Meier—féle becslések a 36. hónapban (PEGASUS)

	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor + ASA N = 6958		ASA monoterápia N = 6996	
Biztonságossági végpontok	KM%	Relatív hazárd (95%-os CI)	KM%	p-érték
TIMI-definíció szerinti vérzési kategóriák				
TIMI jelentős	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Végzetes kimenetelű	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intracranialis vérzés	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Egyéb TIMI jelentős	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI jelentős vagy kisebb	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI jelentős vagy kisebb vagy orvosi kezelést igénylő	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definíció szerinti vérzési kategóriák				
PLATO jelentős	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Végzetes/életveszélyes	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Egyéb PLATO jelentős	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO jelentős vagy kisebb	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Vérzési kategória definíciók:

TIMI jelentős: végzetes kimenetelű vérzés VAGY bármilyen intracranialis vérzés VAGY a vérzés klinikailag nyilvánvaló jelei, amelyek a haemoglobinszint (Hgb) ≥ 50 g/l-es esésével járnak, vagy amikor a Hgb-érték nem áll rendelkezésre, akkor a haematocrit (Hct) 15%-os esése.

Végzetes kimenetelű: Olyan vérzéses esemény, ami 7 napon belül közvetlenül halálhoz vezetett

ICH: Intracranialis vérzés.

Egyéb TIMI jelentős: nem végzetes, nem intracranialis, TIMI jelentős vérzés

TIMI kisebb vérzés: A haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, 30 -50 g/l-es csökkenése.

TIMI orvosi kezelést igénylő: Beavatkozást igénylő VAGY hospitalizációhoz vezető VAGY vizsgálatra sarkalló.

PLATO jelentős végzetes/életveszélyes: Végzetes kimenetelű vérzés VAGY bármilyen intracranialis vérzés VAGY intrapericardialis vérzés, szívtamponáddal VAGY hypovolaemiás shock-kal vagy súlyos, presszorokat/inotróp szereket vagy műtétet igénylő hypotonia VAGY a haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, > 50 g/l-es csökkenése, vagy ≥ 4 egység vörösvértest transzfúziója.

PLATO egyéb jelentős: Jelentős funkcióvesztést okozó VAGY a haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, 30 -50 g/l-es csökkenése, VAGY 2 -3 egység vörösvértest transzfúziója.

PLATO kisebb vérzés: A vérzés megállítása vagy kezelése orvosi beavatkozást igényel.

A PEGASUS-vizsgálatban a naponta kétszer 60 mg tikagrelor esetén a TIMI jelentős vérzés aránya magasabb volt, mint az acetilszalicilsav monoterápia esetén. A végzetes kimenetelű vérzés esetén nem észleltek megnövekedett vérzési kockázatot, és az intracranialis vérzések esetén csak kisfokú emelkedést figyeltek meg az acetilszalicilsav monoterápiához képest. Volt néhány végzetes kimenetelű vérzéses esemény a vizsgálatban, 11 (0,3%) a 60 mg tikagrelor és 12 (0,3%) az acetilszalicilsav monoterápia esetén. A TIMI jelentős vérzés 60 mg tikagrelor mellett megfigyelt emelkedett kockázata elsősorban az egyéb TIMI jelentős vérzések magasabb gyakoriságának a következménye volt, amit az emésztőrendszeri szervrendszeri kategórián belüli események eredményeztek.

A TIMI jelentős vérzésekéhez hasonló, emelkedett vérzési mintázatot észleltek a TIMI jelentős vagy kisebb, valamint a PLATO jelentős és a PLATO jelentős vagy kisebb vérzési kategóriák esetén is (lásd 3. táblázat). A kezelés vérzés miatti abbahagyása gyakoribb volt a 60 mg tikagrelor, mint az acetilszalicilsav monoterápia esetén (sorrendben 6,2% és 1,5%). Ezeknek a vérzéseknek a többsége kevésbé súlyos volt (TIMI orvosi kezelést igénylő besorolást kapott), például epistaxis, véraláfutás és haematoma.

A 60 mg tikagrelor vérzési profilja több, előre meghatározott alcsoportban (pl. életkor, nemi hovatartozás, testtömeg, rassz, földrajzi régió, kísérőbetegségek, egyidejű kezelés és anamnézis) konzisztens volt a TIMI jelentős, a TIMI jelentős vagy kisebb és a PLATO jelentős vérzéses események esetén.

Intracranialis vérzés:

Spontán intracranialis vérzésekről hasonló arányokban számoltak be a 60 mg tikagrelor és az acetilszalicilsav monoterápia esetén (n = 13, 0,2% mindkét terápiás csoportban). A traumás és beavatkozást követő intracranialis vérzések egy kisfokú emelkedést mutattak a 60 mg-os tikagrelor kezelés mellett (n = 15, 0,2%), az acetilszalicilsav monoterápiához képest (n = 10, 0,1%). 6 végzetes kimenetelű intracranialis vérzés volt a 60 mg tikagrelor, és 5 fatális intracranialis vérzés volt az acetilszalicilsav monoterápia mellett. Figyelembe véve a vizsgált populáció jelentős kísérőbetegségeit és cardiovascularis rizikó tényezőit, az intracranialis vérzés incidenciája mindkét terápiás csoportban alacsony volt.

Dyspnoe

A tikagrelorral kezelt betegek dyspnoéről, fulladásérzésről számoltak be. A PLATO vizsgálatban dyspnoéről, mint nemkívánatos eseményről (dyspnoe, nyugalmi dyspnoe, terheléses dyspnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe és nocturnalis dyspnoe) összesítve a tikagrelorral kezelt betegek 13,8%-ánál és a klopido-grellel kezelt betegek 7,8%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálatban a vizsgálatot végzők a tikagrelort szedő betegek 2,2%-ánál, a klopido-grelt szedő betegek 0,6%-ánál gondolták úgy, hogy a dyspnoe oki összefüggésben van a kezeléssel és csak néhány volt súlyos (0,14% tikagrelor; 0,02% klopido-grel) (lásd 4.4 pont). A legtöbb jelentett dyspnoés tünet intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a legtöbbről, mint a kezelés megkezdése után röviddel jelentkező egyetlen epizódról számoltak be.

A klopidogrelhez viszonyítva, a tikagrelorral kezelt asthmás/COPD-s betegeknek magasabb lehet a nem súlyos dyspnoe (3,29% a tikagrelor, illetve 0,53% a klopidogrel esetén) és a súlyos dyspnoe (0,38% a tikagrelor, illetve 0,00% a klopidogrel esetén) kialakulásának a kockázata. Világosan kifejezve, ez a kockázat magasabb volt, mint a teljes PLATO populációban. A tikagrelort az olyan betegeknek, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az esetek 30%-a 7 napon belül elmúlt. A PLATO-vizsgálatban olyan betegek is részt vettek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor pangásos szívelégtelenségük, COPD-jük vagy asthmájuk volt. Ezek a betegek, valamint az idősek nagyobb valószínűséggel számoltak be dyspnoéről. A tikagrelor esetén a betegek 0,9%-a hagyta abba a vizsgálati hatóanyag szedését dyspnoe miatt, szemben a klopidogrelt szedő betegek 0,1%-ával. A dyspnoe tikagrelor melletti magasabb előfordulási gyakorisága nem járt új vagy súlyosbodó szív- vagy tüdőbetegséggel (lásd 4.4 pont). A tikagrelor nincs hatással a légzésfunkciós vizsgálatokra.

A PEGASUS-vizsgálatban dyspnoéről a naponta kétszer 60 mg tikagrelort szedő betegek 14,2%-ánál és az acetilszalicilsav monoterápiát kapó betegek 5,5%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálathoz hasonlóan a legtöbb dyspnoe intenzitása enyhe - közepesen súlyos volt (lásd 4.4 pont). A dyspnoét jelentett betegek tendenciózusan idősebbek voltak, és a vizsgálat megkezdésekor gyakrabban volt dyspnoéjuk, COPD-jük vagy asthmájuk.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Húgysavszint emelkedés: A PLATO-vizsgálatban a szérum húgysavszint a tikagrelort kapó betegek 22%-ánál emelkedett a normálérték felső határa fölé, szemben a klopidogrelt kapó betegek 13%-ával. A PEGASUS-vizsgálatban a megfelelő számok sorrendben 9,1%, 8,8% és 5,5% voltak a 90 mg tikagrelor, a 60 mg tikagrelor és a placebo esetén. Az átlagos szérum húgysavszint a tikagrelort kapóknál mintegy 15%-kal, míg a klopidogrelt kapóknál mintegy 7,5%-kal emelkedett, és a kezelés leállítását követően a tikagrelort kapóknál mintegy 7%-kal csökkent, de a klopidogrelt kapóknál nem észleltek csökkenést. A PEGASUS-vizsgálatban az átlagos szérum húgysavszint reverzibilis emelkedése sorrendben 6,3% és 5,6% volt a 90 mg tikagrelor és a 60 mg tikagrelor esetén, szemben a placebo-csoportban észlelt 1,5%-os csökkenéssel. A PLATO-vizsgálatban a köszvényes ízületi gyulladás gyakorisága 0,2% volt a tikagrelor, illetve 0,1% volt a klopidogrel esetén. A PEGASUS-vizsgálatban a köszvényre/köszvényes ízületi gyulladásra vonatkozó megfelelő számok sorrendben 1,6%, 1,5% és 1,1% voltak a 90 mg tikagrelor, a 60 mg tikagrelor és a placebo esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A tikagrelor egyszeri, legfeljebb 900 mg-os dóziséig jól tolerálható. Egy egyszeri, emelkedő dózissal végzett vizsgálatban a gastrointestinalis toxicitás volt a dózis-korlátozó tényező. A túlادagolást esetleg kísérő egyéb, klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik a dyspnoe és a ventricularis pauza (lásd 4.8 pont).

Túlادagolás esetén a fenti potenciális mellékhatások jelentkezhetnek, és mérlegelni kell az EKG monitorozását.

Jelenleg nem ismert a tikagrelor hatását visszafordító antidotum, és a tikagrelor nem dialyzálható (lásd 5.2 pont). A túlادagolás kezelésének a helyi standard orvosi gyakorlatot kell követnie. A tikagrelor túlادagolás várható hatása a thrombocytá-gátlásból eredő, elhúzódó vérzési kockázat. Nem valószínű, hogy a thrombocytá-transzfúzió klinikai előnnyel jár az olyan betegeknek, akiknél vérzés áll fenn (lásd 4.4 pont). Vérzés kialakulása esetén egyéb megfelelő szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombocytáaggregáció-gátlók kivéve heparin, ATC kód: B01AC24

Hatásmechanizmus

A Brilique tikagrelor tartalmaz, amely a ciklopentil-triazol-pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy orális, közvetlen hatású, szelektív és reverzibilisen kötődő P2Y₁₂-receptor-antagonista, amely megakadályozza az ADP által mediált P2Y₁₂-dependens thrombocytá-aktivációt és -aggregációt. A tikagrelor nem akadályozza meg az ADP kötődését, viszont a P2Y₁₂-receptorhoz kötődve megakadályozza az ADP-indukálta szignál-transzdukciót. Mivel a thrombocyták részt vesznek az atheroscleroticus betegség thromboticus szövödményeinek kialakulásában és/vagy kifejlődésében, a thrombocytá-funkció gátlása kimutathatóan csökkenti a cardiovascularis események – így például a halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke – kockázatát.

A tikagrelor az ekvibratív nukleozid-transzporter-1 (ENT-1) gátlásával a lokális endogén adenozin-szinteket szintén növeli.

A tikagrelor egészséges vizsgálati alanyokban és akut coronaria szindrómás betegekben dokumentáltan növeli a következő, adenozin-indukálta hatásokat: vasodilatatio (a koszorúerekben észlelt véráramlás-növekedések segítségével mérve egészséges önkénteseknél és akut coronaria szindrómás betegeknél; fejfájás), a thrombocytá-funkció gátlása (emberi teljes vérben *in vitro*), valamint dyspnoe. Azonban, a megfigyelt adenozinszint-emelkedések és a klinikai kimenetel közötti kapcsolat (például: morbiditás és mortalitás) nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A hatás kialakulása

Az acetilszalicilsavat kapó, stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél a tikagrelor farmakológiai hatása gyorsan kialakul, amit a 180 mg-os telítő tikagrelor dózis után 0,5 órával a mintegy 41%-os átlagos thrombocytáaggregáció-gátlás (inhibition of platelet aggregation – IPA), és az adag beadása után 2-4 órával kialakuló, 89%-os maximális IPA-hatás igazolt, ami 2-8 órán át fennmaradt. A betegek 90%-ánál az adag bevétele után 2 órával az IPA legnagyobb mértéke > 70% volt.

A hatás megszűnése

Tervezett coronaria by-pass graft műtét esetén a tikagrelorral járó vérzés kockázata a klopidozreléhez viszonyítva magasabb, ha azt a beavatkozás előtt kevesebb mint 96 órával függesztik fel.

Átállítási adatok

A 75 mg klopidozrelről naponta kétszer 90 mg tikagrelorra történő átállítás az IPA 26,4%-os abszolút emelkedését, míg a tikagrelorról klopidozrelre történő átállítás az IPA 24,5%-os abszolút csökkenését eredményezi. A betegek a thrombocytá-gátló hatás megszűnése nélkül átállíthatók klopidozrelről tikagrelorra (lásd 4.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tikagrelor hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai bizonyíték két fázis III vizsgálatból származik:

- A PLATO- [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes] vizsgálat a tikagrelor és a klopidozrel összehasonlítása, mindkettőt acetilszalicilsavval és egyéb standard kezelésekkkel kombinálva.
- A PEGASUS TIMI-54- [Prevention with Tikagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Akute Coronary Syndrome Patients] vizsgálat az acetilszalicilsavval kombinált tikagrelor és az acetilszalicilsav monoterápia összehasonlítása.

PLATO-vizsgálat (akut coronaria szindrómák)

A PLATO-vizsgálatban 18 624 olyan beteg vett részt, aki instabil angina, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST-elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI] tüneteinek kialakulását követő 24 órán belül jelentkezett orvosnál, és elsőként gyógyszeres kezelést kapott, vagy percutan coronaria intervenció (PCI) vagy coronaria by-pass graft műtéten (CABG) esett át.

Klinikai hatásosság

Naponkénti acetilszalicilsav háttérkezelés mellett a naponta kétszer 90 mg tikagrelor a cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke kompozit-végpont megelőzésében jobbnak bizonyult, mint a napi 75 mg klopidozrel, és a különbség a cardiovascularis eredetű halálozásból és a myocardialis infarctusból adódott. A betegek egy 300 mg-os klopidozrel (600 mg is lehetséges volt, ha PCI-jük volt) vagy 180 mg-os tikagrelor telítő dózist kaptak.

Az eredmény korán jelentkezett (a 30. napon az abszolút kockázatcsökkenés [ARR] 0,6% és a relatív kockázatcsökkenés [RRR] 12%), és a terápiás hatás a teljes 12 hónapos időszak alatt változatlanul fennmaradt, ami egy év alatt 1,9%-os ARR-t és 16%-os RRR-t eredményezett. Ez arra utal, hogy a betegek 12 hónapig tartó naponta kétszer 90 mg tikagrelor-kezelésére is alkalmas (lásd 4.2 pont). Ha 54 akut coronaria szindrómás beteget klopidozrel helyett tikagrelorral kezelnek, az 1 atherothromboticus eseményt fog megelőzni: 91 beteg kezelése 1 cardiovascularis eredetű halálesetet fog megelőzni (lásd 1. ábra és 4. táblázat).

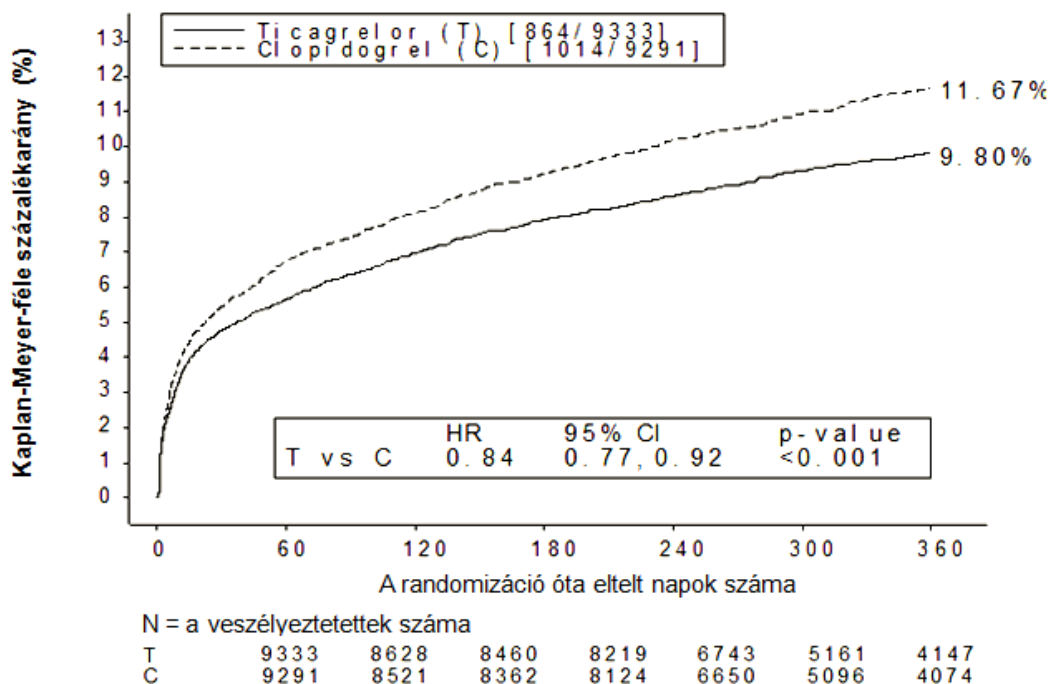
A tikagrelor klopidozrelénél kedvezőbb terápiás hatása sok alcsoportban konzisztensnek tűnik, beleértve a testtömeget, nemet, az anamnesisben szereplő diabetes mellitust, transitoricus ischaemiás attack-ot vagy a nem vérzéses eredetű stroke-ot vagy a revascularisatiót, az egyidejű kezeléseket, beleértve a heparinokat, GpIIb/IIIa inhibitorokat és a protonpumpa inhibitorokat (lásd 4.5 pont), a jellemző esemény végső diagnózisát (STEMI, NSTEMI vagy instabil angina), valamint a randomizáció időpontjában tervezett terápiás módszert (invazív vagy gyógyszeres).

A földrajzi régióval összefüggésben egy gyengén szignifikáns terápiás interakciót észleltek, melynek következtében az elsődleges végpont relatív házardja (HR) a teljes vizsgált populáció mintegy 10%-át képviselő Észak-Amerikában a klopidozrelnél, míg a világ többi részén a tikagrelor esetén volt kedvezőbb (interakciós p-érték = 0,045).

Előzetes elemzések egy, az acetilszalicilsav dózissal való lehetséges összefüggésre utalnak, mivel az acetilszalicilsav növekvő dózisa esetén a tikagrelor hatásosságának csökkenését figyelték meg. A tikagrelor mellett adott naponta fenntartó acetilszalicilsav dózisa 75-150 mg-nak kell lennie (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az 1. ábra a kompozit végpontba tartozó bármelyik esemény első megjelenésének becsült kockázatát mutatja.

1. ábra – A cardiovascularis eredetű halálozásból, myocardialis infarctusból és stroke-ból álló elsődleges klinikai összetett végpont analízise (PLATO)



A tikagrelor a klopidozrelhez képest az instabil angina /NSTEMI és STEMI populációban egyaránt csökkentette az elsődleges kompozit-végpont kialakulását (4. táblázat). Így a naponta kétszer 90 mg Brilique, kis dózisu acetilszalicilsavval együtt, alkalmazható az akut coronaria szindrómás betegeknél (instabil angina, ST elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI]), beleértve a gyógyszeresen kezelt betegeket és azokat is, akiket percutan coronaria intervencióval (PCI) vagy coronaria by-pass grafftal (CABG) kezeltek.

4. táblázat - Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok analízise (PLATO)

	90 mg tikagrelor naponta kétszer (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetke- zett) N = 9333	75 mg klopidogrel naponta egyszer (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetke- zett) N = 9291	ARR^a (%/év)	RRR^a (%) (95%-os CI)	p-érték
Cardiovascularis halálozás, MI (kivéve a néma MI) vagy stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazív szándék	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Gyógyszeres kezelés	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Cardiovascularis halálozás	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (kivéve a néma MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Összmortalitás, MI (kivéve a néma MI), vagy stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Cardiovascularis halálozás, összes MI, stroke, SRI, RI, TIA, vagy egyéb ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Összmortalitás	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitív stent thrombosis	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = abszolút kockázatsökkenés; RRR = relatív kockázatsökkenés = (1-relatív hazárd) × 100%. A negatív RRR a relatív kockázat növekedését jelzi.

^bkivéve a néma myocardialis infarctust.

^cSRI = súlyos, visszatérő ischaemia; RI = visszatérő ischaemia; TIA = transitoricus ischaemiás attack; ATE = arteriás thromboticus esemény. Az összes MI tartalmazza a néma MI-t is, az esemény bekövetkezésének dátuma a diagnosztizálás dátumára cserélve.

^dnominális szignifikancia-érték; minden más, előre definiált hierarchikus módszerrel vizsgálva formálisan is statisztikailag szignifikáns.

PLATO genetikai alvizsgálat

A PLATO-vizsgálatban résztvevő 10 285 beteg CYP2C19 és ABCB1 genotipizálása összefüggéseket jelzett a genotípus-csoportok és a PLATO-vizsgálat eredményei között. A tikagrelornak a jelentős cardiovascularis események csökkentésében mutatott, klopidogrelhez viszonyított kedvezőbb hatását nem befolyásolta jelentősen a betegek CYP2C19 vagy ABCB1 genotípusa. A PLATO-vizsgálat egészéhez hasonlóan, a tikagrelor és a klopidogrel között a CYP2C19 vagy ABCB1 genotípustól függetlenül nem volt különbség a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzésben. A nem CABG-tal összefüggő, jelentős vérzés gyakoribb volt a tikagrelor, mint a klopidogrel esetén az olyan betegeknél, akiknél egy vagy több CYP2C19 működő allél hiányzott, de a klopidogrelhez hasonló volt az olyan betegeknél, akiknél nem hiányzott működő allél.

Kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit

A kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit (cardiovascularis halálozás, MI, stroke vagy a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzés) azt jelzi, hogy az akut coronaria szindrómát követő 12 hónapban a tikagrelornak a klopidozrelhez viszonyított kedvezőbb hatásosságát nem szüntetik meg a jelentős vérzéses események (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p = 0,0257).

Klinikai biztonságosság

Holter alvizsgálat:

A PLATO-vizsgálat alatt a ventricularis pauzák és egyéb, arrhythmias epizódok kialakulásának vizsgálata érdekében a vizsgálatot végzők közel 3000 betegből álló alcsoporton Holter-monitorral végeztek vizsgálatot, és közülük mintegy 2000 betegnél az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt és utána egy hónappal is elvégezték a vizsgálatot. A vizsgált elsődleges változó a ≥ 3 másodperces ventricularis pauzák megjelenése volt. A tikagrelorral kezelt betegeknél az akut fázisban több volt a ventricularis pauza (6,0%), mint a klopidozrel mellett (3,5%), és több volt 1 hónappal később is, a Brilique esetén 2,2%, a klopidozrel esetén pedig 1,6% (lásd 4.4 pont). A ventricularis pauzák gyakoribbá válása az akut coronaria szindróma akut fázisában még kifejezettebb volt az olyan, tikagrelorral kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus szívelégtelenség szerepelt (9,2%, illetve 5,4% az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében nem volt krónikus szívelégtelenség; a klopidozrellel kezelt betegeknél 4,0% azoknál, akiknek az anamnézisében szerepelt, illetve 3,6% azoknál, akiknek az anamnézisében nem szerepelt krónikus szívelégtelenség). Ez a különbség nem jelentkezett 1 hónap múlva: sorrendben 2,0% a tikagrelort kapó olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében szerepelt krónikus szívelégtelenség, illetve 2,1% azoknál, akiknél az nem szerepelt, míg ugyanez a klopidozrelt kapó betegeknél sorrendben 3,8%, illetve 1,4% volt. Ennek a különbségnek azonban ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (a pacemaker beültetést is beleértve).

PEGASUS-vizsgálat (anamnézisben szereplő myocardialis infarctus)

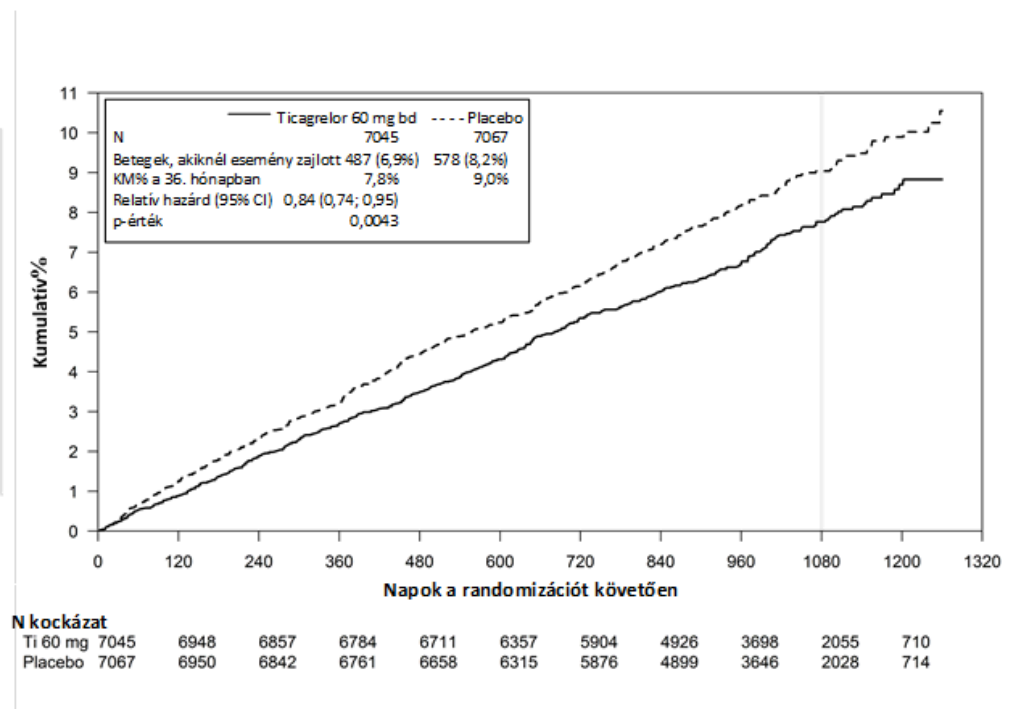
A PEGASUS TIMI-54-vizsgálat egy 21 162 beteggel végzett, eseményvezérelt, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú, nemzetközi multicentrikus vizsgálat volt, azzal a céllal, hogy felmérje az atherothromboticus események kis dózisú acetilszalicilsavval kombinált (75-150 mg), 2 dózisban adott tikagrelorral történő prevencióját (vagy naponta kétszer 90 mg, vagy naponta kétszer 60 mg), az önmagában adott acetilszalicilsavhoz képest, olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében MI szerepel, és az atherothrombosis további kockázati tényezőivel is rendelkeznek.

Azok a betegek voltak alkalmasak a részvételre, akik 50 évesek vagy idősebbek voltak, akiknek az anamnézisében MI szerepelt (a randomizáció előtt 1-3 évvel), és az atherothrombosis alábbi kockázati tényezői közül legalább eggyel rendelkeztek: életkor ≥ 65 év, gyógyszeres kezelést igénylő diabetes mellitus, egy második korábbi MI, több érre terjedő koszorúér-betegség vagy krónikus, nem végállapotú veseműködési zavar.

A betegek nem voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre, ha P2Y₁₂-receptor antagonistá, dipiridamol, cilosztazol vagy antikoaguláns kezelés alkalmazását tervezték náluk a vizsgálati időszak alatt, ha véralvadási zavaruk volt vagy a kórelőzményükben ischaemiás stroke vagy intracranialis vérzés, központi idegrendszeri daganat vagy intracranialis vascularis rendellenesség szerepelt, ha a megelőző 6 hónapban gastrointestinalis vérzésük, vagy az előző 30 napon belül nagy műtétjük volt.

Klinikai hatásosság

2. ábra – A cardiovascularis eredetű halálózásból, myocardialis infarctusból és stroke-ból álló elsődleges klinikai összetett végpont analízise (PEGASUS)



5. táblázat - Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok analízise (PEGASUS)

Jellemző tulajdonságok	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor +ASA N = 7045			ASA monoterápia (n = 7067)		p-érték
	Betegek akiknél esemény zajlott	KM%	HR (95%-os CI)	Betegek akiknél esemény zajlott	KM%	
Elsődleges végpont						
CV eredetű halálózás/MI/Stroke	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
CV halálózás	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Stroke	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337

	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor +ASA N = 7045			ASA monoterápia (n = 7067)		p-érték
Jellemző tulajdonságok	Betegek akiknél esemény zajlott	KM%	HR (95%-os CI)	Betegek akiknél esemény zajlott	KM%	
Másodlagos végpont						
CV halálozás	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Összmortalitás	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

A relatív házárdot és a p-értékeket a tikagrelor vs. acetilszalicilsav monoterápia esetén a Cox-féle arányos házárd modellből került külön-külön számításra, úgy, hogy a terápiás csoport volt az egyetlen, feltáró jellegű változó.

A KM százalékarány a 36. hónapban került kiszámításra.

Megjegyzés: a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához. (s) Statisztikai szignifikanciát jelez.

CI = konfidencia intervallum CV = cardiovascularis; HR = relatív házárd; KM = Kaplan-Meier; MI = myocardialis infarctus; N = betegek száma.

Mind a naponta kétszer 60 mg-os, mind a naponta kétszer 90 mg-os, acetilszalicilsavval kombinált tikagrelor adagolási rend jobb volt az atherothromboticus események megelőzésében, mint a monoterápiában adott acetilszalicilsav (összetett végpont: cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke), és konzisztens terápiás hatást mutatott a teljes vizsgálati időszak alatt, ami egy 16%-os relatív kockázatcsökkenést (RRR) és egy 1,27%-os abszolút kockázatcsökkenést (ARR) eredményezett a 60 mg tikagrelor, és egy 15%-os RRR-t és egy 1,19%-os ARR-t eredményezett a 90 mg tikagrelor esetén.

Noha a 90 mg és a 60 mg hatásossági profilja hasonló volt, bizonyíték van arra, hogy az alacsonyabb dózis tolerabilitása és a vérzéses kockázattal és dyspnoéval összefüggő biztonságossági profilja jobb. Ezért azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében MI szerepel, és magas náluk az atherothromboticus események kialakulásának a kockázata, az atherothromboticus események (cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke) megelőzésére csak az acetilszalicilsavval együtt adott, naponta kétszer 60 mg Brilique javasolt.

Az önmagában adott acetilszalicilsavhoz képest a naponta kétszer 60 mg tikagrelor jelentősen csökkentette a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke elsődleges összetett végpontot. Az összes összetevő hozzájárult az elsődleges összetett végpont csökkenéséhez (cardiovascularis eredetű halálozás 17% RRR, MI 16% RRR és stroke 25% RRR).

Az összetett végpontra vonatkozó relatív kockázatcsökkenés az 1-360 nap között (17% RRR), valamint a 361. napot követően (16% RRR) hasonló volt. A tikagrelor hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 3 éven túli, kiterjesztett kezeléssel kapcsolatosan.

Klinikailag stabil betegeknél MI után 2 éven túl vagy több mint 1 évvel a korábbi ADP-receptor-inhibitor kezelés befejezése után nem volt bizonyíték a naponta kétszer 60 mg tikagrelor-kezelés bevezetésének előnyéről (nem volt csökkenés az elsődleges összetett végpontban a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke esetében, míg növekedés volt a jelentős vérzés esetében) (szintén lásd 4.2 pont).

Klinikai biztonságosság

A naponta kétszer 60 mg tikagrelor-kezelés során vérzés és dyspnoe következtében a kezelés abbahagyásának aránya nagyobb volt a ≥ 75 éves betegeknél (42%), mint a fiatalabb betegeknél

(23-31%), illetve a ≥ 75 éves betegeknel a placebohoz viszonyítva 10%-nál nagyobb eltéréssel (42% vs. 29%).

Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettősvak, párhuzamos csoportos III. fázisú (HESTIA 3) vizsgálatba 193 gyermekkorú (2 évestől betöltött 18 éves korig) sarlósejtes vérszegénységben szenvedő beteget randomizáltak, akik vagy placebót vagy a testtömegüktől függően, napi kétszer 15 mg-tól 45 mg dóziséig tikagrelort kaptak. A tikagrelor dinamikus egyensúlyi állapotban a dózis bevétele előtt 35%-os és 2 órával a dózis bevétele után 56%-os átlagos thrombocytá-gátlást eredményezett.

A vaso-okkluzív krízis tekintetében, a placebohoz képest, a tikagrelornak nem volt terápiás előnye.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Brilique vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől akut coronaria szindrómában és ha az anamnézisben myocardialis infarctus (MI) szerepelt (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tikagrelor lineáris farmakokinetikát mutat, és a tikagrelor és az aktív metabolit (AR-C124910XX) expozíciója 1260 mg-ig megközelítőleg a dózissal arányosak.

Felszívódás

A tikagrelor felszívódása gyors, a medián t_{max} kb. 1,5 óra. A fő keringő metabolit, az AR-C124910XX (szintén aktív) tikagrelorból történő képződése gyors, a medián t_{max} kb. 2,5 óra. Egyetlen 90 mg-os tikagrelor adag egészséges alanyoknak, éhgyomorra történő, *per os* adását követően a C_{max} 529 ng/ml és az AUC 3451 ng×h/ml. A metabolit – anyavegyület arány a C_{max} mellett 0,28 és az AUC esetén 0,42. A tikagrelor és az AR-C124910XX farmakokinetikai tulajdonságai azoknál a betegeknel, akiknek az anamnézisében MI szerepelt, általánosságban az akut coronaria szindrómás populációéhoz hasonló volt. A PEGASUS-vizsgálat populációs farmakokinetikai analízise alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú medián tikagrelor C_{max} 391 ng/ml, az AUC pedig 3801 ng×h/ml volt a 60 mg tikagrelor esetén. A 90 mg tikagrelor esetén a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} 627 ng/ml és az AUC 6255 ng×h/ml volt.

A tikagrelor átlagos abszolút biohasznosulását 36%-osnak becsülték. Magas zsírtartalmú étel fogyasztása a tikagrelor AUC 21%-os növekedését, és az aktív metabolit C_{max} -ának 22%-os csökkenését idézte elő, de nem befolyásolta a tikagrelor C_{max} -át vagy az aktív metabolit AUC-jét. Ezeknek a kis változásoknak a klinikai jelentőségét minimálisnak tartják. Ezért a tikagrelor étkezés közben vagy attól függetlenül is adható. A tikagrelor és az aktív metabolit is P-gp szubsztrát.

Az összetört, vízzel elkevert tablettá formájában, szájon át beadott vagy nazogasztrikus szondán keresztül a gyomorba juttatott tikagrelor biohasznosulása a tikagrelor és az aktív metabolit AUC- és C_{max} -értékét tekintve az egészben alkalmazott tablettákéhoz hasonlítható. Az összetört, vízzel elkevert tikagrelor tabletták kezdeti expozíciója (0,5 és 1 órával az adag beadása után) magasabb volt, mint az egészben alkalmazott tablettáké; ezt követően (2-48 óra elteltével) általánosságban azonos koncentrációs profilt mutatott.

Eloszlás

A tikagrelor dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 87,5 liter. A tikagrelor és az aktív metabolit nagymértékben kötődik a human plazmaproteinhez (> 99,0%).

Biotranszformáció

A CYP3A4 a tikagrelor metabolizmusáért és az aktív metabolit kialakulásáért felelős fő enzim, és más, CYP3A-szubsztrátokkal való interakciójuk az aktiváción át az inhibícióig terjed.

A tikagrelor fő metabolitja az AR-C124910XX, ami a thrombocytá P2Y₁₂ ADP-receptorához történő *in vitro* kötődés mérése alapján szintén aktív. Az aktív metabolit szisztémás expozíciója a tikagrelor esetén elértnek megközelítőleg a 30-40%-a.

Elimináció

A tikagrelor eliminációjának elsődleges útvonala a hepaticus metabolizmus. Radioaktív izotóppal jelölt tikagrelor adásakor az átlagosan visszanyerhető radioaktivitás mintegy 84% (57,8%-a székletből, 26,5%-a vizeletből). A vizeletből visszanyerhető tikagrelor és aktív metabolit egyaránt kevesebb, mint a dózis 1%-a. Az aktív metabolit eliminációjának elsődleges útvonala legnagyobb valószínűséggel a biliaris szekréció. Az átlagos t_{1/2} a tikagrelor esetén mintegy 7 óra, és az aktív metabolit esetén kb. 8,5 óra volt.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

A populációs farmakokinetikai analízisek során idős (≥ 75 év), akut coronaria szindrómás betegeknél magasabb expozíciót észleltek mind a tikagrelor (a C_{max} és az AUC esetén is egyaránt kb. 25%-kal), mind pedig az aktív metabolit esetén, mint a fiatalabb betegeknél. Ezeket a különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Sarlósejtes vérszegénységben szenvedő gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A HESTIA 3-vizsgálatban 2 évestől a betöltött 18 éves korig vettek részt betegek, akik testtömege ≥ 12 kg - ≤ 24 kg, > 24 kg - ≤ 48 kg és > 48 kg volt, 15 mg-os szájban diszpergálódó, gyermekeknek való tablettá formájában kaptak tricagrelort, rendre 15 mg, 30 mg és 45 mg dózisban naponta kétszer. A populációs farmakokinetikai analízis alapján, dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos AUC-érték 1095 ng×óra/ml és 1458 ng×óra/ml között volt, és a C_{max}-érték 143 ng/ml és 206 ng/ml között volt.

Nem

Nőknél magasabb tikagrelor- és aktív metabolit-expozíciót észleltek, mint a férfiaknál. A különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek.

Beszűkült veseműködés

A tikagrelor expozíciója megközelítőleg 20%-kal alacsonyabb, és az aktív metabolit expozíciója megközelítőleg 17%-kal magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/min), mint az egészséges veseműködésűeknél.

Az olyan haemodialysis-kezelésben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, akiknek a dialysis-mentes napon 90 mg tikagrelort adtak, az AUC- és a C_{max}-értékük 38%-kal és 51%-kal magasabb volt, a normális veseműködésű alanyokhoz képest. Az expozíció hasonló növekedését figyelték meg, amikor a tikagrelort közvetlenül a dialysis-kezelés előtt adták (sorrendben 49% és 61%), azt mutatva, hogy a tikagrelor nem dialyzálható. Az aktív metabolit expozíciója kisebb mértékben emelkedett (AUC 13-14% és C_{max} 17-36%). A tikagrelor thrombocytáaggregációt-gátló (inhibition of platelet aggregation – IPA) hatása a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél független volt a dialysis-kezeléstől, és hasonló volt a normális veseműködésű alanyokéhoz (lásd 4.2 pont).

Beszűkült májműködés

A tikagrelor C_{max}-a 12%-kal és AUC-je 23%-kal volt magasabb a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint a nekik megfelelő, de egészséges egyéneknél, ugyanakkor a tikagrelor IPA hatása a két csoport esetén hasonló volt. Az enyhén beszűkült májműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A tikagrelort súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták, és a közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél nincs farmakokinetikai információ. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor egy vagy több májfunkciós vizsgálati

eredmény közepes vagy súlyos mértékben megemelkedett, a tikagrelor plazmakoncentráció átlagosan hasonló vagy kissé magasabb volt, mint azoknál, akiknél a kiindulási értékek nem voltak emelkedettek. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem javasolt a dózis módosítása (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Etnikai hovatartozás

Ázsiai eredetű betegeknel az átlagos biohasznosulás 39%-kal magasabb, mint a fehér betegeknel. A magukat fekete bőrűnek mondó betegeknel a tikagrelor biohasznosulása 18%-kal alacsonyabb volt, mint a fehér betegeknel. Klinikai farmakológiai vizsgálatokban a tikagrelor-expozíció (C_{max} és AUC) a japán személyeknel mintegy 40%-kal (testtömegre történő korrekciót követően 20%-kal) magasabb volt, mint a fehéréknél. A saját magukat spanyolajkúnak vagy latinamerikainak azonosító betegeknel az expozíció hasonló volt, mint a fehér bőrűeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási vizsgálatokból származó, a tikagrelorral és annak fő metabolitjával kapcsolatos preklinikai adatok embernel nem igazolták a mellékhatások elfogadhatatlan kockázatát.

Több állatfajnál a klinikailag releváns expozíciós szintek mellett gastrointestinalis irritációt figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Nőstény patkányoknál a tikagrelor nagy dózisban a méhdaganatok (adenocarcinomák) és a máj adenomák magasabb előfordulási gyakoriságát mutatta. A méhdaganatok kialakulásának mechanizmusa valószínűleg a hormonális egyensúly felborulása, ami patkányoknál tumorok kialakulásához vezethet. A máj adenomák kialakulási mechanizmusa valószínűleg egy, a májban lévő, a rácsálókra specifikus enzim indukciója. Ezért a karcinogenitási eredmények emberek esetében valószínűleg irrelevánsnak tekinthetők.

Patkányoknál anyai toxicitást okozó dózisok mellett (5,1-es biztonságossági határ) minor fejlődési anomáliákat észleltek. Nyulaknál anyai toxicitást nem okozó, magas dózisok mellett a magzatoknál a máj érésének és a csontváz fejlődésének kismértékű késését észlelték (4,5-es biztonságossági határ).

Patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatok az anyai testtömeg-növekedés enyhe csökkenésével, valamint a neonatális életképesség és a születési súly csökkenésével, és lassabb növekedéssel járó reprodukív toxicitást mutattak. A tikagrelor nőstény patkányoknál szabálytalan ciklusokat (elsősorban megnyúlt ciklusokat) idézett elő, de összességében nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok fertilitását. A radioaktív izotóppal jelölt tikagrelorral végzett farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az anyavegyület és annak metabolitjai patkányoknál kiválasztódnak az anyatejbe (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mannit (E421)

Kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát

Magnézium-sztearát (E470b)

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Hidroxipropilcellulóz (E463)

Tabletta bevonat

Titán-dioxid (E171)

Fekete vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)
Makrogol 400
Hipromellóz (E464)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- 10 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, átlátszó buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), 60 tablettá (6 buboréksomagolás) és 180 tablettá (18 buboréksomagolás) kartondobozonként.
- 14 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, átlátszó naptár buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), 14 tablettá (1 buboréksomagolás), 56 tablettá (4 buboréksomagolás) és 168 tablettá (12 buboréksomagolás) kartondobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/655/007-011

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. december 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

90 mg tikagrelor filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, bikonvex, sárga tabletta, egyik oldalán „T”, felette „90” jelzéssel, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Brilique acetilszalicilsavval (ASA) együtt adva az atherothromboticus események megelőzésére javallott,

- akut coronaria szindrómás (ACS) felnőtt betegeknél vagy
- olyan felnőtt betegeknél, akiknek az anamnézisben myocardialis infarctus (MI) szerepel, és nagy náluk egy atherothromboticus esemény kialakulásának a kockázata (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Brilique-et szedő betegeknek minden nap alacsony, 75-150 mg-os fenntartó dózisban acetilszalicilsavat is szedniük kell, kivéve, ha az kifejezetten ellenjavallt.

Acut coronaria szindrómák

A Brilique-kezelést egyetlen, 180 mg-os telítő dózissal kell kezdeni (két 90 mg-os tablettát), és naponta kétszer 90 mg-mal kell folytatni.

A naponta kétszer 90 mg Brillique-kezelés 12 hónapig javasolt az akut coronaria szindrómás betegeknél, kivéve, ha az abbahagyása klinikailag javallt (lásd 5.1 pont).

Anamnézisben szereplő myocardialis infarctus

Naponta kétszer 60 mg Brillique a javasolt adag az olyan betegek kiterjesztett kezelésére, akiknek az anamnézisében legalább egy éve myocardialis infarctus szerepel, és nagy náluk egy atherothromboticus esemény kockázata (lásd 5.1 pont). A kezelést lehetőség szerint a kezdeti, egy éves Brillique 90 mg vagy egyéb, adenzin-difoszfát- (ADP) receptor-inhibitor kezelés után, megszakítás nélkül, fenntartó kezelésként lehet elkezdni az olyan akut coronaria szindrómás betegeknél, akiknél nagy egy atherothromboticus esemény kockázata. A kezelés szintén elkezdhető, legfeljebb 2 évvel a MI után, vagy a korábbi ADP-receptor-inhibitor kezelés leállítását követő egy éven belül. A 3 éven túli, kiterjesztett tikagrelor-kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Ha átállítás szükséges, a Brilique első dózisát az egyéb thrombocytá-gátló gyógyszerek utolsó adagja után 24 órával kell adni.

Kihagyott adag

A kezelés elmulasztását szintén kerülni kell. Annak a betegnek, aki elfelejt bevenni egy adag Brilique-et, csak egyetlen tablettát kell bevennie (a következő adagját), a tervezett időben.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Idős korban nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Beszűkült veseműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

A tikagrelor súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és ezért alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Dózismódosítás nem javasolt, de a tikagrelor óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A tikagrelor biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A tikagrelornak nincs vonatkozó javallata sárgázós szindrómában szenvedő gyermekek kezelésére (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Brilique adható étellel vagy attól függetlenül is.

Azoknál a betegeknél, akik nem képesek egészben lenyelni a tablettá(ka)t, a tabletták finom porrá törhetőek, és fél pohár vízben elkeverve azonnal megihatók. A poharat további félpohárnyi vízzel ki kell öblíteni, és a pohár tartalmát meg kell inni. A keverék (8 Ch-s vagy nagyobb átmérőjű) nazogasztrikus szondán át is alkalmazható. Fontos, hogy a keverék beadása után a nazogasztrikus szondát vízzel át kell öblíteni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.8 pont).
- Aktív, patológiás vérzés.
- Az anamnesisben szereplő intracraniális vérzés (lásd 4.8 pont).
- Súlyos májelégtelenség (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).
- A tikagrelor egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazollal, klaritromicinnel, nefazodonnal, ritonavirrel és atazanavirrel), mivel az egyidejű alkalmazás a tikagrelor-expozíció jelentős emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzési kockázat

A tikagrelor olyan betegeknél történő alkalmazását, akiknél fokozott a vérzés kockázata, mérlegelni kell az atherothromboticus események megelőzése okozta kedvező hatással szemben (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ha a klinikai javallat fennáll, akkor a tikagrelort az alábbi betegcsoportoknál óvatosan kell alkalmazni:

- Vérzésre hajlamos betegeknél (pl. friss trauma, friss műtét, véralvadási zavar, aktív vagy nem régi gastrointestinalis vérzés) vagy olyan betegeknél, akiknél fokozottabb a trauma kockázata. A tikagrelor alkalmazása ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek aktív, patológiás vérzésük van, akiknek az anamnesisében intracraniális vérzés szerepel, valamint az olyan betegeknél, akiknek súlyos májelégtelenségük van (lásd 4.3 pont).

- Olyan betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID-ok], orális antikoagulánsok és/vagy fibrinolitikumok) a tikagrelor adásához képest 24 órán belül.

A thrombocyta-transzfúzió nem változtatta meg a tikagrelor thrombocyta-gátló hatását egészséges vizsgálati alanyoknál, és nem valószínű a klinikai előnye az olyan betegeknél, akiknél vérzés áll fenn. Mivel a tikagrelor és a dezmpresszin együttes adása nem csökkentette a standardizált vérzési időt, ezért nem valószínű, hogy a dezmpresszin hatékony a vérzéses események kezelésére (lásd 4.5 pont).

Az antifibrinolyticus kezelés (aminokapronsav vagy tranexámsav) és/vagy a rekombináns VIIa faktor kezelés fokozhatja a haemostasist. A vérzés okának megtalálása és a vérzés megszüntetése után a tikagrelor adása folytatható.

Műtét

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy minden tervezett műtét és bármilyen új gyógyszer szedése előtt tájékoztassák orvosukat és fogorvosukat arról, hogy tikagrelort szednek.

A PLATO-vizsgálatban résztvevő, coronaria by-pass graft műtéten (CABG) áteső betegeknél a tikagrelor esetén több vérzés fordult elő, mint a klopidozrel mellett, ha azokat a műtét előtt 1 nappal állították le, de hasonló volt a jelentős vérzések aránya, mint a klopidozrel esetén, amikor a kezelést 2 vagy több nappal a műtét előtt állították le (lásd 4.8 pont). Ha egy beteg elektív műtéten esik át, és a thrombocyta-gátló hatás nem kívánatos, akkor a tikagrelor adását a műtét előtt 5 nappal abba kell hagyni (lásd 5.1 pont).

A korábban ischaemiás stroke-on átesett betegek

A korábban ischaemiás stroke-on átesett, akut coronaria szindrómás betegek kezelhetők tikagrelorral, legfeljebb 12 hónapig (PLATO-vizsgálat).

A PEGASUS-vizsgálatban korábban ischaemiás stroke-on átesett olyan betegek, akiknek az anamnézisben myocardialis infarctus szerepelt, nem vettek részt. Ezért, adatok hiánya miatt ezeknél a betegeknél az egy éven túli kezelés nem javasolt.

Májkárosodás

A tikagrelor alkalmazása a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). A közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél korlátozott mennyiségű a tikagrelorral szerzett tapasztalat, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Betegek, akiknél fennáll a bradycardiás események kockázata

A Holter EKG-monitorozás azt mutatta, hogy a javarészt tünetmentes ventricularis pauzák gyakorisága a tikagrelor-kezelés során megemelkedett, a klopidozrelhez képest. Azokat a betegeket, akiknél fokozott volt a bradycardiás események kockázata (például az olyan, pacemaker nélküli betegeket, akiknek sick sinus szindrómájuk, másod- vagy harmadfokú AV-blokkjuk vagy bradycardiával összefüggő ájulásuk volt), a tikagrelor biztonságosságát és hatásosságát értékelő fő vizsgálatokból kizárták. Így a korlátozott klinikai tapasztalat miatt ezeknél a betegeknél a tikagrelort óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Továbbá elővigyázatosság szükséges, ha a tikagrelort olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő. Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot (lásd 4.5 pont).

A PLATO-vizsgálat Holter alvizsgálata alatt az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt több betegnek volt a tikagrelor mellett 3 másodpercnél hosszabb ventricularis pauzája, mint a klopidozrel mellett. A Holterrel kimutatott ventricularis pauzák tikagrelor melletti növekedése az akut coronaria

szindróma akut fázisa alatt magasabb volt a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mint a teljes vizsgálati populációban, de nem volt magasabb 1 hónapos tikagrelor-kezelés után vagy a klopidozrelhez képest. Ennek az eltérésnek, ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (beleértve a syncopét vagy a pacemaker behelyezést) (lásd 5.1 pont).

A tikagrelort szedő betegeknél bradyarrhythmias események és AV-blokk előfordulását jelentették a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont), főként az akut coronaria szindrómás betegeknél, amikor potenciálisan zavaró tényezők a szív ischaemiája és az egyidejűleg szedett gyógyszerek, amelyek csökkentik a szívfrekvenciát vagy befolyásolják a szív ingerületvezetését. A kezelés megkezdése előtt értékelni kell a betegek klinikai állapotát és az egyidejűleg szedett gyógyszereket, mint lehetséges kiváltó tényezőket.

Dyspnoe

A tikagrelorral kezelt betegeknél dyspnoéről számoltak be. A dyspnoe intenzitása rendszerint enyhe vagy közepes, és gyakran anélkül megszűnik, hogy a kezelés abbahagyására lenne szükség. Az asthmás/krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő (COPD) betegeknél a tikagrelor mellett magasabb lehet a dyspnoe kialakulásának abszolút kockázata. A tikagrelort az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni. A mechanizmus nem tisztázott. Ha egy beteg újonnan kialakult, tartós vagy súlyosbodó dyspnoéről számol be, akkor azt alaposan ki kell vizsgálni, és ha a beteg nem tolerálja, akkor a tikagrelor-kezelést le kell állítani. A további részleteket lásd a 4.8 pontban.

Centrális alvási apnoe

A tikagrelort szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően centrális alvási apnoét jelentettek, beleértve a Cheyne–Stokes légzést is. Ha a centrális alvási apnoe gyanúja felmerül, további klinikai értékelést kell mérlegelni.

Kreatininszint emelkedés

A kreatininszint a tikagrelor-kezelés ideje alatt emelkedhet. A mechanizmus még nem tisztázott. A vesefunkciót a rutin orvosi gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az akut coronaria szindrómás betegeknél szintén javasolt a vesefunkció ellenőrzése egy hónappal a tikagrelor-kezelés elkezdése után, és különös figyelmet kell fordítani a ≥ 75 éves betegekre, a közepes mértékben vagy súlyosan beszűkült veseműködésű betegekre, valamint azokra, akik egyidejűleg angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelést kapnak.

Húgysavszint emelkedés

A tikagrelor-kezelés alatt hyperuricaemia fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Elővigyázatosság javasolt azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében hyperuricaemia vagy köszvényes arthritis szerepel. Elővigyázatosságból a tikagrelor alkalmazása a húgysav-nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) nagyon ritka előfordulásáról számoltak be tikagrelor alkalmazása során. Thrombocytopenia és microangiopathiás haemolyticus anaemia jellemzi, mely akár neurológiai tünetekkel, veseműködési zavarral vagy lázzal járhat együtt. A TTP egy potenciálisan fatális állapot, mely azonnali kezelést tesz szükségessé, beleértve a plazmaferezist is.

A heparin indukálta thrombocytopenia (HIT - heparin induced thrombocytopenia) kimutatása során a thrombocyta-funkciós tesztekre gyakorolt zavaró hatás

A HIT kimutatásához a heparin-indukálta thrombocyta aktivációs tesztet (HIPA – heparin induced platelet activation) alkalmazzák, amikor heparin jelenlétében az egészséges donorok thrombocytái aktiválódnak a beteg szérumban lévő thrombocyta-ellenes faktor 4/heparin antitestek hatására.

A HIT kimutatásakor fals negatív eredményeket jelentettek a thrombocyta-funkciós tesztben (beleértve, de nem leszűkítve a HIPA tesztet) az olyan betegeknél, akik tikagrelort kaptak. Ez a betegek szérum/plazma tesztjeiben az egészséges donorok thrombocytáinak P2Y₁₂-receptor tikagrelor

általi gátlásával kapcsolatos. A HIT thrombocyt-funkciós tesztek értelmezéséhez szükséges az egyidejű tikagrelor-kezeléssel kapcsolatos információ.

A folyamatos tikagrelor-kezelés előny-kockázat arányának értékelése szükséges az olyan betegeknek, akiknél HIT alakult ki, figyelembe véve a prothrombotikus állapotukat, valamint az egyidejű antikoaguláns és tikagrelor-kezelés miatt a vérzés megnövekedett kockázatát.

Egyéb

A PLATO-vizsgálatban az acetilszalicilsav fenntartó dózisa és a tikagrelor klopidozrelhez viszonyított relatív hatásossága között megfigyelt összefüggés alapján a tikagrelor és az acetilszalicilsav magas fenntartó dózisának (> 300 mg) egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

A kezelés idő előtti abbahagyása

Bármilyen thrombocyt-gátló kezelés, köztük a Brilique idő előtti leállítása az alapbetegség következtében a cardiovascularis eredetű halálozás, a myocardialis infarctus vagy a stroke fokozott kockázatát eredményezheti. Ezért a kezelés idő előtti leállítását kerülni kell.

Nátrium

A Brilique kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tikagrelor elsősorban CYP3A4-szubsztrát, és a CYP3A4 enyhe inhibitora. A tikagrelor P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát és gyenge P-gp-inhibitor is, és növelheti a P-gp-szubsztrátok expozícióját.

Gyógyszerek és más készítmények tikagrelorra gyakorolt hatása

CYP3A4-inhibitorok

- Erős CYP3A4-inhibitorok – A ketokonazol és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 2,4-szeresére és az AUC-jét 7,3-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max} -a 89%-kal, AUC-je pedig 56%-kal csökkent. A CYP3A4 más, erős inhibitorainak (klaritromicin, nefazadon, ritonavir és atazanavir) várhatóan hasonló a hatása, ezért az erős CYP3A4-inhibitoroknak a tikagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
- Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok – A diltiazem és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 69%-kal, az AUC-jét pedig a 2,7-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max} -a 38%-kal csökkent, AUC-je változatlan maradt. A tikagrelornak nem volt hatása a diltiazem plazmaszintre. A CYP3A4 más, közepesen erős inhibitorainak (pl. amprenavir, aprepitant, eritromicin és flukonazol) várhatóan hasonló a hatása, és azok is együtt adhatók a tikagrelorral.
- A tikagrelor expozíciójának 2-szeres növekedését figyelték meg napi nagy mennyiségű grapefruitlé fogyasztását követően (3 x 200 ml). Az expozíció ilyen mértékű növekedése a legtöbb betegnél várhatóan nem lesz klinikailag jelentős.

CYP3A-induktorok

A rifampicin és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 73%-kal, AUC-jét pedig 86%-kal csökkentette. Az aktív metabolit C_{max} -a változatlan maradt, AUC-je pedig 46%-kal csökkent. Más CYP3A-induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) is várhatóan hasonlóan csökkentik a tikagrelor expozícióját. A tikagrelor és potens CYP3A-induktorok együttes alkalmazása csökkentheti a tikagrelor expozícióját és hatásosságát, ezért együttes alkalmazásuk a tikagrelorral nem javasolt.

Ciklosporin (P-gp- és CYP3A-inhibitor)

A ciklosporin (600 mg) és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max} -át 2,3-szeresére, AUC-jét pedig 2,8-szeresére növelte. Az aktív metabolit AUC-értéke 32%-kal növekedett, és C_{max} -értéke 15%-kal csökkent ciklosporin jelenlétében.

A tikagrelor és a tikagrelor-expozíciót esetleg szintén emelő egyéb hatóanyagok, amelyek potens P-gp-inhibitorok és közepesen erős CYP3A4-inhibitorok is (például verapamil, kinidin), együttes alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ha az együttadás elkerülhetetlen, akkor az együttes alkalmazást óvatosan kell végezni.

Egyéb

Klinikai farmakológiai interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a tikagrelor heparinnal, enoxaparinnal és acetilszalicilsavval vagy dezmpresszinnel történő együttes adása a tikagrelor önmagában történő adásához képest nem volt semmilyen hatással a tikagrelor vagy az aktív metabolit farmakokinetikájára, sem az ADP-indukált thrombocytáaggregációra. Ha az klinikailag indokolt, akkor a haemostasist megváltoztató gyógyszereket óvatosan kell a tikagrelorral kombinációban adni.

Az orális P2Y₁₂-inhibitorok, köztük a tikagrelor és aktív metabolitja expozíciójának elhúzódtását és csökkenését figyelték meg az olyan akut coronaria szindrómás betegeknél, akiket morfinnal kezeltek (a tikagrelor expozíció 35%-os csökkenése). Ez a kölcsönhatás a csökkent gastrointestinalis motilitással lehet kapcsolatos és egyéb opioidokra is vonatkozik. A klinikai jelentősége nem ismert, de az adatok a tikagrelor hatásosságának lehetséges csökkenését mutatják az olyan betegeknél, akiket egyidejűleg tikagrelorral és morfinnal kezeltek. Azoknál az akut coronaria szindrómás betegeknél, akiknél a morfin adását nem lehet mellőzni és a gyors P2Y₁₂-gátlás döntő fontosságú, parenterális P2Y₁₂-inhibitor alkalmazását lehet mérlegelni.

A tikagrelor más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek

- *Szimvasztatin* – A tikagrelor és a szimvasztatin együttes alkalmazása a szimvasztatin C_{max}-át 81%-kal, az AUC-jét pedig 56%-kal növelte, a szimvasztatinsav C_{max}-át 64%-kal, az AUC-jét pedig 52%-kal növelte, néhány egyénnél az emelkedés 2-3-szoros volt. A tikagrelor és a napi 40 mg-ot meghaladó szimvasztatin dózisok együttes alkalmazása a szimvasztatin okozta mellékhatásokkal járhat, amit a lehetséges előnyökkel szemben mérlegelni kell. A szimvasztatinnak nem volt hatása a tikagrelor plazmaszintre. A tikagrelornak hasonló hatása lehet a lovasztatinra. A tikagrelor és a 40 mg-nál magasabb szimvasztatin vagy lovasztatin dózisok egyidejű alkalmazása nem javasolt.
- *Atorvasztatin* – Az atorvasztatin és a tikagrelor együttes alkalmazása az atorvasztatinsav C_{max}-át 23%-kal, az AUC-jét pedig 36%-kal növelte. Az AUC és a C_{max} hasonló emelkedését észlelték minden atorvasztatinsav metabolit esetén. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.
- Más, a CYP3A4 által metabolizált sztatinokra gyakorolt hasonló hatás nem zárható ki. A PLATO-vizsgálatban tikagrelort kapó betegek különböző sztatinokat szedtek, és az ezeket a gyógyszereket szedő PLATO-kohorsz 93%-ánál nem észlelték a sztatin biztonságosságával összefüggő problémát.

A tikagrelor egy enyhe CYP3A4-inhibitor. A tikagrelor és a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok (azaz a ciszaprid vagy az ergot alkaloidok) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a tikagrelor növelheti ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját.

P-gp-szubsztrátok (beleértve a digoxint és ciklosporint is)

A tikagrelor egyidejű alkalmazása a digoxin C_{max}-át 75%-kal, az AUC-jét pedig 28%-kal növelte. A tikagrelor együttes alkalmazásakor a digoxin átlagos mélysintje mintegy 30%-kal nőtt, úgy, hogy néhány egyénnél a maximális emelkedés 2-szeres volt. Digoxin jelenléte nem befolyásolta a tikagrelor és aktív metabolitja C_{max}-át és az AUC-jét. Ezért a szűk terápiás indexű, P-gp-függő gyógyszerek, mint például a digoxin és a tikagrelor együttes adásakor megfelelő klinikai és/vagy laboratóriumi monitorozás javasolt.

A tikagrelornak nem volt hatása a ciklosporin vérszintekre. A tikagrelor egyéb P-gp-szubsztrátokra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

A CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek

A tikagrelor és a tolbutamid együttes alkalmazása egyik gyógyszer plazmaszintjének változását sem idézte elő, ami arra utal, hogy a tikagrelor nem CYP2C9-inhibitor, és nem valószínű, hogy megváltoztatná olyan gyógyszerek CYP2C9 mediálta metabolizmusát, mint például a warfarin és a tolbutamid.

Rozuvasztatin

A tikagrelor befolyásolhatja a rozuvasztatin vesén át történő kiválasztását, ezáltal növelheti a rozuvasztatin akkumulációjának kockázatát. Bár a pontos mechanizmus nem ismert, néhány esetben a tikagrelor és a rozuvasztatin együttes alkalmazása a vesefunkció romlásához, megnövekedett CPK-szinthez, és rhabdomyolysis kialakulásához vezetett.

Orális fogamzásgátlók

A tikagrelor és levonorgesztrell és etinil-ösztadiol együttes alkalmazása megközelítőleg 20%-kal növelte az etinil-ösztadiol-expozíciót, de nem változtatta meg a levonorgesztrell farmakokinetikáját. Nem várható az orális fogamzásgátlók hatásosságára gyakorolt, klinikailag jelentős hatás, ha a levonorgesztrellt és etinil-ösztadiolt egyidejűleg tikagrelorral adják.

Gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő

A legtöbbször tünetmentes ventricularis pauzákra és bradycardiára vonatkozó megfigyelések miatt elővigyázatosság szükséges, ha a tikagrelort olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot.

Egyéb, egyidejű kezelés

A klinikai vizsgálatokban a kísérőbetegségek támasztotta követelményeknek megfelelően a tikagrelort gyakran adták együtt hosszú ideig acetilszalicilsavval, protonpumpa-inhibitorokkal, sztatinokkal, béta-blokkolókkal, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorokkal és angiotenzin-receptor blokkolókkal, valamint még rövid ideig heparinnal, kis molekulatömegű heparinnal, intravénás GpIIb/IIIa inhibitorokkal (lásd 5.1 pont). Ezeknek a gyógyszereknek az esetén nem észleltek klinikailag jelentős, kedvezőtlen interakcióra utaló bizonyítékot.

A tikagrelor és a heparin, enoxaparin vagy dezmpresszin együttes alkalmazásának nem volt hatása az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), az aktivált alvadási idő (ACT) és a Xa faktor mérési eredményeire. Ugyanakkor a lehetséges farmakodinámiai kölcsönhatások miatt a tikagrelor és a haemostasist közismerten megváltoztató gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Az SSRI-ok (pl. paroxetin, szertralin és citaloprám) mellett előforduló cutan vérzéses rendellenességekről szóló beszámolók miatt, az SSRI-ok tikagrelorral történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez növelheti a vérzés kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a tikagrelor-kezelés ideje alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A tikagrelor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A tikagrelor alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok a tikagrelor és a tikagrelor metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A tikagrelor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A tikagrelor nincs hatással a hím, illetve a nőtény állatok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tikagrelor nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az akut coronaria szindrómás betegek tikagrelor-kezelése során szédülésről és zavartságról számoltak be. Ezért az ezeket a tüneteket tapasztaló betegeknek óvatossággal kell lenniük, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tikagrelor biztonságossági profilját két nagyméretű, fázis III végponti vizsgálatban értékelték (PLATO és PEGASUS), amelyekben több mint 39 000 beteg vett részt (lásd 5.1 pont).

A PLATO-vizsgálatban a tikagrelort kapó betegeknél magasabb volt a vizsgálatban való részvétel nemkívánatos események miatti abbahagyása, mint a klopido-rel esetén (7,4% vs. 5,4%). A PEGASUS-vizsgálatban a tikagrelort kapó betegeknél magasabb volt a vizsgálatban való részvétel nemkívánatos események miatti abbahagyása, mint a csak acetilszalicilsav-kezelést kapóknál (16,1% az ASA mellé adott 60 mg tikagrelor, illetve 8,5% az ASA monoterápia esetén). A tikagrelorral kezelt betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzés és a dyspnoe voltak (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A tikagrelorral végzett vizsgálatok után és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat azonosították (1. táblázat).

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint vannak rangsorolva. A gyakorisági kategóriákat az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat – Gyakoriság és szervrendszeri kategóriák alapján csoportosított mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>			Tumor vérzések ^a	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Vérképzőszervi betegségek miatti vérzések ^b			Thromboticus thrombocytopeniás purpura ^c
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát is ^c	

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hyperuricaemia ^d	Köszvény/köszvényes arthritis		
<i>Pszichiátriai kórképek</i>			Zavartság	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		Szédülés, ájulás, fejfájás	Intracraniális vérzés ^m	
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			Szemvérzés ^e	
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>		Vertigo	Fülvérzés	
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>				Bradyarrhythmia, AV-blokk ^c
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		Hypotonia		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Dyspnoe	Légzőrendszeri vérzések ^f		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		Gastrointestinalis vérzés ^g , hasmenés, hányinger, dyspepsia, székrekedés	Retroperitonealis vérzés	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Subcutan vagy dermalis vérzés ^h , bőrkiütés, pruritus		
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>			Izomvérzések ⁱ	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Húgyúti vérzés ^j		
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>			Reproduktív rendszeri vérzések ^k	
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Emelkedett kreatininszint a vérben ^d		
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>		Beavatkozás utáni vérzés, traumás vérzések ^l		

^a pl. húgyhólyagrákból, gyomorrákból, vastagbélrákból eredő vérzés

^b pl. véraláfutásra, spontán kialakuló haematómára, haemorrhagiás diathesisre való fokozott hajlam

^c A forgalomba hozatalt követően azonosították

^d A gyakoriságok laboratóriumi megfigyelésekből származnak (a kezelés elkezdésekor a referencia tartományon belüli vagy annál alacsonyabb húgysavszint emelkedése a normálérték felső határa fölé. A kreatininszintnek a vizsgálat megkezdésekor mérthez viszonyított, több mint 50%-os emelkedése), és nem nyers nemkívánatos esemény jelentési gyakoriság.

- ^e pl. conjunctivalis, retinalis, intraocularis vérzés
^f pl. epistaxis, haemoptoe
^g pl. gingiva vérzés, rectalis vérzés, gyomorfekély vérzés
^h pl. ecchymosis, bőrvérzés, petechiák
ⁱ pl. haemarthros, izomvérzés
^j pl. haematuria, haemorrhagiás cystitis
^k pl. hüvelyi vérzés, haematospermia, postmenopausalis vérzés
^l pl. contusio, traumás haematoma, traumás vérzés
^m pl. beavatkozással összefüggő, spontán vagy traumás intracranialis vérzés

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzés

Vérzéssel kapcsolatos megállapítások a PLATO vizsgálatban

A PLATO-vizsgálatban előforduló vérzési arányok összefoglaló eredményét a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat – Az összesített vérzéses események Kaplan-Meier féle becslése a 12. hónapban (PLATO)

	90 mg tikagrelor naponta kétszer N = 9235	Klopidogrel N = 9186	P-érték
PLATO összes jelentős vérzés	11,6	11,2	0,4336
PLATO összes jelentős, halálos/életveszélyes vérzés	5,8	5,8	0,6988
Nem CABG, PLATO jelentős vérzés	4,5	3,8	0,0264
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős vérzés	3,1	2,3	0,0058
PLATO összes jelentős + kisebb vérzés	16,1	14,6	0,0084
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős + kisebb vérzés	5,9	4,3	<0,0001
TIMI definíció szerinti jelentős vérzés	7,9	7,7	0,5669
TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés	11,4	10,9	0,3272

A vérzési kategóriák meghatározásai:

Jelentős halálos/életveszélyes vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy ≥4 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy halálos kimenetelű; vagy intracranialis; vagy szívtamponáddal járó intrapericardialis; vagy pressor-kezelést vagy műtétet igénylő hypovolaemiás sokkal vagy súlyos hypotoniával járó vérzés.

Egyéb jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vagy 2 – 3 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy a beteg állapotát jelentősen rontó vérzés.

Kisebbs vérzés: a vérzés megállításához vagy kezeléséhez orvosi beavatkozás szükséges.

TIMI definíció szerinti jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy intracranialis vérzés.

TIMI definíció szerinti kisebb vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vérzés.

**p-érték:* a Cox féle arányos kockázat modellből került számításra, úgy, hogy a terápiás csoport volt az egyetlen, feltáró jellegű változó.

A tikagrelor és a klopidogrel között nem volt különbség a PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzések, a PLATO összes jelentős vérzések, a TIMI definíció szerinti jelentős vérzések vagy a TIMI definíció szerinti kisebb vérzések arányában (2. táblázat). Ugyanakkor több PLATO kombinált jelentős + kisebb vérzés alakult ki a tikagrelor, mint a klopidogrel esetén. A PLATO-vizsgálatban résztvevő néhány betegnek halálos kimenetelű vérzése volt: 20 (0,2%) a tikagrelor és 23 (0,3%) a klopidogrel esetén (lásd 4.4 pont).

Az életkor, a nem, a testtömeg, a rassz, a földrajzi régió, a kísérőbetegségek, az egyidejű kezelés és a kórelőzmény, beleértve a korábbi stroke-ot vagy transitoricus ischaemiás attack-ot is, egyike sem volt sem az összes, sem a beavatkozással nem összefüggő, PLATO jelentős vérzés prediktív tényezője. Ennélfogva a vérzés bármely altípusa által veszélyeztetett, konkrét csoportot nem azonosítottak.

CABG-tal összefüggő vérzés:

A PLATO-vizsgálatban a coronaria by-pass graft (CABG) műtéten átesett 1584 beteg (a kohorsz 12%-a) 42%-ának volt PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzése, és nem volt különbség a terápiás csoportok között. Halálos kimenetelű CABG-vérzés mindkét terápiás csoportban 6 betegnél alakult ki (lásd 4.4 pont).

Nem CABG-tal összefüggő vérzés és nem beavatkozásból eredő vérzés:

Nem volt különbség a tikagrelor és a klopidozrel között a nem CABG-tal összefüggő PLATO definíció szerinti jelentős halálos/életveszélyes vérzésekben, de a PLATO definíció szerinti összes jelentős, a TIMI definíció szerinti jelentős és a TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés gyakoribb volt a tikagrelor mellett. Hasonlóképpen, amikor minden, beavatkozással összefüggő vérzés eltávolításra került, akkor több volt a vérzés a tikagrelor, mint a klopidozrel mellett (2. táblázat). A kezelésnek beavatkozással nem összefüggő vérzés miatti felfüggesztése gyakoribb volt a tikagrelor (2,9%), mint a klopidozrel esetén (1,2%; $p < 0,001$).

Intracranialis vérzés:

Több intracranialis, beavatkozással nem összefüggő vérzés volt a tikagrelorral ($n = 27$ vérzés 26 betegnél, 0,3%) mint a klopidozrellel ($n = 14$ vérzés, 0,2%), melyek közül 11 tikagrelorral és 1 klopidozrellel összefüggő vérzés halálos kimenetelű volt. Az összes halálos kimenetelű vérzésben nem volt különbség.

Vérzéssel kapcsolatos eredmények a PEGASUS-vizsgálatban

A PEGASUS-vizsgálatban észlelt vérzésemények összesített eredményeit az 3. táblázat mutatja.

3. táblázat – Az összesített vérzésemények analízise, Kaplan-Meier—féle becslések a 36. hónapban (PEGASUS)

	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor + ASA N = 6958		ASA monoterápia N = 6996	
Biztonságossági végpontok	KM%	Relatív hazárd (95%-os CI)	KM%	p-érték
TIMI-definíció szerinti vérzési kategóriák				
TIMI jelentős	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Végzetes kimenetelű	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intracranialis vérzés	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Egyéb TIMI jelentős	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI jelentős vagy kisebb	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI jelentős vagy kisebb vagy orvosi kezelést igénylő	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definíció szerinti vérzési kategóriák				
PLATO jelentős	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Végzetes/életveszélyes	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Egyéb PLATO jelentős	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO jelentős vagy kisebb	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Vérzési kategória definíciók:

TIMI jelentős: végzetes kimenetelű vérzés VAGY bármilyen intracranialis vérzés VAGY a vérzés klinikailag nyilvánvaló

jelei, amelyek a haemoglobinszint (Hgb) ≥ 50 g/l-es esésével járnak, vagy amikor a Hgb-érték nem áll rendelkezésre, akkor a haematocrit (Hct) 15%-os esése.

Végzetes kimenetelű: Olyan vérzéses esemény, ami 7 napon belül közvetlenül halálhoz vezetett

ICH: Intracranialis vérzés.

Egyéb TIMI jelentős: nem végzetes, nem intracranialis, TIMI jelentős vérzés

TIMI kisebb vérzés: A haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, 30 -50 g/l-es csökkenése.

TIMI orvosi kezelést igénylő: Beavatkozást igénylő VAGY hospitalizációhoz vezető VAGY vizsgálatra sarkalló.

PLATO jelentős végzetes/életveszélyes: Végzetes kimenetelű vérzés VAGY bármilyen intracranialis vérzés VAGY intrapericardialis vérzés, szívtamponáddal VAGY hypovolaemiás shock-kal vagy súlyos, presszorokat/inotróp szereket vagy műtétet igénylő hypotonia VAGY a haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, > 50 g/l-es csökkenése, vagy ≥ 4 egység vörösvértest transzfúziója.

PLATO egyéb jelentős: Jelentős funkcióvesztést okozó VAGY a haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, 30 -50 g/l-es csökkenése, VAGY 2 -3 egység vörösvértest transzfúziója.

PLATO kisebb vérzés: A vérzés megállítása vagy kezelése orvosi beavatkozást igényel.

A PEGASUS-vizsgálatban a naponta kétszer 60 mg tikagrelor esetén a TIMI jelentős vérzés aránya magasabb volt, mint az acetilszalicilsav monoterápia esetén. A végzetes kimenetelű vérzés esetén nem észleltek megnövekedett vérzési kockázatot, és az intracranialis vérzések esetén csak kisfokú emelkedést figyeltek meg az acetilszalicilsav monoterápiához képest. Volt néhány végzetes kimenetelű vérzéses esemény a vizsgálatban, 11 (0,3%) a 60 mg tikagrelor és 12 (0,3%) az acetilszalicilsav monoterápia esetén. A TIMI jelentős vérzés 60 mg tikagrelor mellett megfigyelt emelkedett kockázata elsősorban az egyéb TIMI jelentős vérzések magasabb gyakoriságának a következménye volt, amit az emésztőrendszeri szervrendszeri kategórián belüli események eredményeztek.

A TIMI jelentős vérzésekéhez hasonló, emelkedett vérzési mintázatot észleltek a TIMI jelentős vagy kisebb, valamint a PLATO jelentős és a PLATO jelentős vagy kisebb vérzési kategóriák esetén is (lásd 3. táblázat). A kezelés vérzés miatti abbahagyása gyakoribb volt a 60 mg tikagrelor, mint az acetilszalicilsav monoterápia esetén (sorrendben 6,2% és 1,5%). Ezeknek a vérzéseknek a többsége kevésbé súlyos volt (TIMI orvosi kezelést igénylő besorolást kapott), például epistaxis, vérálfutás és haematoma.

A 60 mg tikagrelor vérzési profilja több, előre meghatározott alcsoportban (pl. életkor, nemi hovatartozás, testtömeg, rassz, földrajzi régió, kísérőbetegségek, egyidejű kezelés és anamnézis) konzisztens volt a TIMI jelentős, a TIMI jelentős vagy kisebb és a PLATO jelentős vérzéses események esetén.

Intracranialis vérzés:

Spontán intracranialis vérzésekről hasonló arányokban számoltak be a 60 mg tikagrelor és az acetilszalicilsav monoterápia esetén ($n = 13$, 0,2% mindkét terápiás csoportban). A traumás és beavatkozást követő intracranialis vérzések egy kisfokú emelkedést mutattak a 60 mg-os tikagrelor kezelés mellett ($n = 15$, 0,2%), az acetilszalicilsav monoterápiához képest ($n = 10$, 0,1%). 6 végzetes kimenetelű intracranialis vérzés volt a 60 mg tikagrelor, és 5 fatális intracranialis vérzés volt az acetilszalicilsav monoterápia mellett. Figyelembe véve a vizsgált populáció jelentős kísérőbetegségeit és cardiovascularis rizikótényezőit, az intracranialis vérzés incidenciája mindkét terápiás csoportban alacsony volt.

Dyspnoe

A tikagrelorral kezelt betegek dyspnoéről, fulladásérzésről számoltak be. A PLATO vizsgálatban dyspnoéről, mint nemkívánatos eseményről (dyspnoe, nyugalmi dyspnoe, terheléses dyspnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe és nocturnalis dyspnoe) összesítve a tikagrelorral kezelt betegek 13,8%-ánál és a klopidozrellel kezelt betegek 7,8%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálatban a vizsgálatot végzők a tikagrelort szedő betegek 2,2%-ánál, a klopidozrelt szedő betegek 0,6%-ánál gondolták úgy, hogy a dyspnoe oki összefüggésben van a kezeléssel és csak néhány volt súlyos (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidozrel) (lásd 4.4 pont). A legtöbb jelentett dyspnoés tünet intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a legtöbbről, mint a kezelés megkezdése után röviddel jelentkező egyetlen epizódról számoltak be.

A klopidozrelhez viszonyítva, a tikagrelorral kezelt asthmás/COPD-s betegeknél magasabb lehet a nem súlyos dyspnoe (3,29% a tikagrelor, illetve 0,53% a klopidozrel esetén) és a súlyos dyspnoe

(0,38% a tikagrelor, illetve 0,00% a klopidozrel esetén) kialakulásának a kockázata. Világosan kifejezve, ez a kockázat magasabb volt, mint a teljes PLATO populációban. A tikagrelort az olyan betegeknek, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az esetek 30%-a 7 napon belül elmúlt. A PLATO-vizsgálatban olyan betegek is részt vettek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor pangásos szívelégtelenségük, COPD-jük vagy asthmájuk volt. Ezek a betegek, valamint az idősek nagyobb valószínűséggel számoltak be dyspnoéről. A tikagrelor esetén a betegek 0,9%-a hagyta abba a vizsgálati hatóanyag szedését dyspnoe miatt, szemben a klopidozrelt szedő betegek 0,1%-ával. A dyspnoe tikagrelor melletti magasabb előfordulási gyakorisága nem járt új vagy súlyosbódó szív- vagy tüdőbetegséggel (lásd 4.4 pont). A tikagrelor nincs hatással a légzésfunkciós vizsgálatokra.

A PEGASUS-vizsgálatban dyspnoéről a naponta kétszer 60 mg tikagrelort szedő betegek 14,2%-ánál és az acetilszalicilsav monoterápiát kapó betegek 5,5%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálathoz hasonlóan a legtöbb dyspnoe intenzitása enyhe - közepesen súlyos volt (lásd 4.4 pont). A dyspnoét jelentett betegek tendenciózusan idősebbek voltak, és a vizsgálat megkezdésekor gyakrabban volt dyspnoéjuk, COPD-jük vagy asthmájuk.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Húgysavszint emelkedés: A PLATO-vizsgálatban a szérumban a húgysavszint a tikagrelort kapó betegek 22%-ánál emelkedett a normálérték felső határa fölé, szemben a klopidozrelt kapó betegek 13%-ával. A PEGASUS-vizsgálatban a megfelelő számok sorrendben 9,1%, 8,8% és 5,5% voltak a 90 mg tikagrelor, a 60 mg tikagrelor és a placebo esetén. Az átlagos szérumban a húgysavszint a tikagrelort kapóknál mintegy 15%-kal, míg a klopidozrelt kapóknál mintegy 7,5%-kal emelkedett, és a kezelés leállítását követően a tikagrelort kapóknál mintegy 7%-kal csökkent, de a klopidozrelt kapóknál nem észleltek csökkenést. A PEGASUS-vizsgálatban az átlagos szérumban a húgysavszint reverzibilis emelkedése sorrendben 6,3% és 5,6% volt a 90 mg tikagrelor és a 60 mg tikagrelor esetén, szemben a placebo-csoportban észlelt 1,5%-os csökkenéssel. A PLATO-vizsgálatban a köszvényes ízületi gyulladás gyakorisága 0,2% volt a tikagrelor, illetve 0,1% volt a klopidozrelt esetén. A PEGASUS-vizsgálatban a köszvényre/köszvényes ízületi gyulladásra vonatkozó megfelelő számok sorrendben 1,6%, 1,5% és 1,1% voltak a 90 mg tikagrelor, a 60 mg tikagrelor és a placebo esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A tikagrelor egyszeri, legfeljebb 900 mg-os dóziséig jól tolerálható. Egy egyszeri, emelkedő dózissal végzett vizsgálatban a gastrointestinalis toxicitás volt a dózis-korlátozó tényező. A túlادagolást esetleg kísérő egyéb, klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik a dyspnoe és a ventricularis pauza (lásd 4.8 pont).

Túlادagolás esetén a fenti potenciális mellékhatások jelentkezhetnek, és mérlegelni kell az EKG monitorozását.

Jelenleg nem ismert a tikagrelor hatását visszafordító antidotum, és a tikagrelor nem dialyzálható (lásd 5.2 pont). A túlادagolás kezelésének a helyi standard orvosi gyakorlatot kell követnie. A tikagrelor túlادagolás várható hatása a thrombocytá-gátlásból eredő, elhúzódó vérzési kockázat. Nem valószínű, hogy a thrombocytá-transzfúzió klinikai előnnyel jár az olyan betegeknek, akiknél vérzés áll fenn (lásd 4.4 pont). Vérzés kialakulása esetén egyéb megfelelő szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombocytáaggregáció-gátlók kivéve heparin, ATC kód: B01AC24

Hatásmechanizmus

A Brilique tikagrelort tartalmaz, amely a ciklopentil-triazol-pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy orális, közvetlen hatású, szelektív és reverzibilisen kötődő P2Y₁₂-receptor-antagonista, amely megakadályozza az ADP által mediált P2Y₁₂-dependens thrombocytá-aktivációt és -aggregációt. A tikagrelor nem akadályozza meg az ADP kötődését, viszont a P2Y₁₂-receptorhoz kötődve megakadályozza az ADP-indukálta szignál-transzdukciót. Mivel a thrombocyták részt vesznek az atheroscleroticus betegség thromboticus szövődményeinek kialakulásában és/vagy kifejlődésében, a thrombocytá-funkció gátlása kimutathatóan csökkenti a cardiovascularis események – így például a halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke – kockázatát.

A tikagrelor az ekvibratív nukleozid-transzporter-1 (ENT-1) gátlásával a lokális endogén adenozin-szinteket szintén növeli.

A tikagrelor egészséges vizsgálati alanyokban és akut coronaria szindrómás betegekben dokumentáltan növeli a következő, adenozin-indukálta hatásokat: vasodilatatio (a koszorúerekben észlelt véráramlás-növekedések segítségével mérve egészséges önkénteseknél és akut coronaria szindrómás betegeknél; fejfájás), a thrombocytá-funkció gátlása (emberi teljes vérben *in vitro*), valamint dyspnoe. Azonban, a megfigyelt adenozinszint-emelkedések és a klinikai kimenetel közötti kapcsolat (például: morbiditás és mortalitás) nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A hatás kialakulása

Az acetilszalicilsavat kapó, stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél a tikagrelor farmakológiai hatása gyorsan kialakul, amit a 180 mg-os telítő tikagrelor dózis után 0,5 órával a mintegy 41%-os átlagos thrombocytáaggregáció-gátlás (inhibition of platelet aggregation – IPA), és az adag beadása után 2-4 órával kialakuló, 89%-os maximális IPA-hatás igazolt, ami 2-8 órán át fennmaradt. A betegek 90%-ánál az adag bevétele után 2 órával az IPA legnagyobb mértéke > 70% volt.

A hatás megszűnése

Tervezett coronaria by-pass graft műtét esetén a tikagrelorral járó vérzés kockázata a klopidozidogreléhez viszonyítva magasabb, ha azt a beavatkozás előtt kevesebb mint 96 órával függesztik fel.

Átállítási adatok

A 75 mg klopidozidogrelről naponta kétszer 90 mg tikagrelorra történő átállítás az IPA 26,4%-os abszolút emelkedését, míg a tikagrelorról klopidozidogrelre történő átállítás az IPA 24,5%-os abszolút csökkenését eredményezi. A betegek a thrombocytá-gátló hatás megszűnése nélkül átállíthatók klopidozidogrelről tikagrelorra (lásd 4.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tikagrelor hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai bizonyíték két fázis III vizsgálatból származik:

- A PLATO- [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes] vizsgálat a tikagrelor és a klopidozidogrel összehasonlítása, mindkettőt acetilszalicilsavval és egyéb standard kezelésekkkel kombinálva.
- A PEGASUS TIMI-54- [PrEvention with Tikagrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk Akute Coronary Syndrome Patients] vizsgálat az acetilszalicilsavval kombinált tikagrelor és az acetilszalicilsav monoterápia összehasonlítása.

PLATO-vizsgálat (akut coronaria szindrómák)

A PLATO-vizsgálatban 18 624 olyan beteg vett részt, aki instabil angina, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST-elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI] tüneteinek kialakulását követő 24 órán belül jelentkezett orvosnál, és elsőként gyógyszeres kezelést kapott, vagy percutan coronaria intervenció (PCI) vagy coronaria by-pass graft műtéten (CABG) esett át.

Klinikai hatásosság

Naponkénti acetilszalicilsav háttérkezelés mellett a naponta kétszer 90 mg tikagrelor a cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke kompozit-végpont megelőzésében jobbnak bizonyult, mint a napi 75 mg klopidozrel, és a különbség a cardiovascularis eredetű halálozásból és a myocardialis infarctusból adódott. A betegek egy 300 mg-os klopidozrel (600 mg is lehetséges volt, ha PCI-jük volt) vagy 180 mg-os tikagrelor telítő dózist kaptak.

Az eredmény korán jelentkezett (a 30. napon az abszolút kockázatsökkenés [ARR] 0,6% és a relatív kockázatsökkenés [RRR] 12%), és a terápiás hatás a teljes 12 hónapos időszak alatt változatlanul fennmaradt, ami egy év alatt 1,9%-os ARR-t és 16%-os RRR-t eredményezett. Ez arra utal, hogy a betegek 12 hónapig tartó naponta kétszer 90 mg tikagrelor-kezelésére is alkalmas (lásd 4.2 pont). Ha 54 akut coronaria szindrómás beteget klopidozrel helyett tikagrelorral kezelnek, az 1 atherothromboticus eseményt fog megelőzni: 91 beteg kezelése 1 cardiovascularis eredetű halálesetet fog megelőzni (lásd 1. ábra és 4. táblázat).

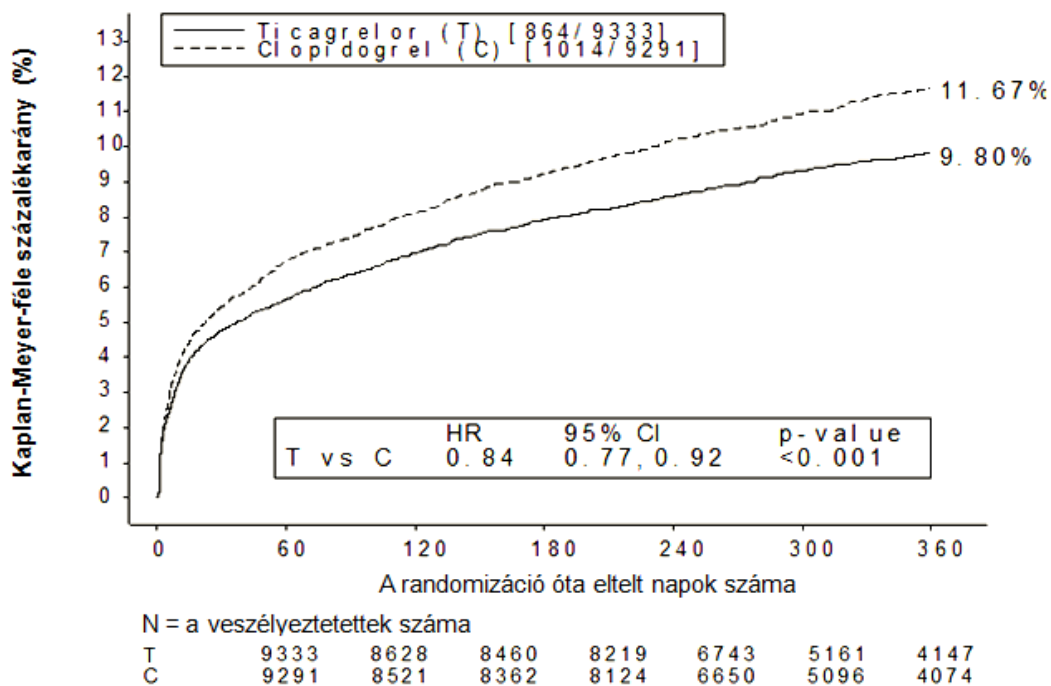
A tikagrelor klopidozrelénél kedvezőbb terápiás hatása sok alcsoportban konzisztensnek tűnik, beleértve a testtömeget, nemet, az anamnesisben szereplő diabetes mellitust, transitoricus ischaemiás attack-ot vagy a nem vérzéses eredetű stroke-ot vagy a revascularisatiót, az egyidejű kezeléseket, beleértve a heparinokat, GpIIb/IIIa inhibitorokat és a protonpumpa inhibitorokat (lásd 4.5 pont), a jellemző esemény végső diagnózisát (STEMI, NSTEMI vagy instabil angina), valamint a randomizáció időpontjában tervezett terápiás módszert (invazív vagy gyógyszeres).

A földrajzi régióval összefüggésben egy gyengén szignifikáns terápiás interakciót észleltek, melynek következtében az elsődleges végpont relatív házardja (HR) a teljes vizsgált populáció mintegy 10%-át képviselő Észak-Amerikában a klopidozrelnél, míg a világ többi részén a tikagrelor esetén volt kedvezőbb (interakciós p-érték = 0,045).

Előzetes elemzések egy, az acetilszalicilsav dózissal való lehetséges összefüggésre utalnak, mivel az acetilszalicilsav növekvő dózisa esetén a tikagrelor hatásosságának csökkenését figyelték meg. A tikagrelor mellett adott naponta fenntartó acetilszalicilsav dózissal 75-150 mg-nak kell lennie (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az 1. ábra a kompozit végpontba tartozó bármelyik esemény első megjelenésének becsült kockázatát mutatja.

1. ábra – A cardiovascularis eredetű halálozásból, myocardialis infarctusból és stroke-ból álló elsődleges klinikai összetett végpont analízise (PLATO)



A tikagrelor a klopidozrelhez képest az instabil angina /NSTEMI és STEMI populációban egyaránt csökkentette az elsődleges kompozit-végpont kialakulását (4. táblázat). Így a naponta kétszer 90 mg Brilique, kis dózisu acetilszalicilsavval együtt, alkalmazható az akut coronaria szindrómás betegeknél (instabil angina, ST elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI]), beleértve a gyógyszeresen kezelt betegeket és azokat is, akiket percutan coronaria intervencióval (PCI) vagy coronaria by-pass grafftal (CABG) kezeltek.

4. táblázat - Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok analízise (PLATO)

	90 mg tikagrelor naponta kétszer (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetke- zett) N = 9333	75 mg klopidogrel naponta egyszer (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetke- zett) N = 9291	ARR^a (%/év)	RRR^a (%) (95%-os CI)	p-érték
Cardiovascularis halálozás, MI (kivéve a néma MI) vagy stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazív szándék	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Gyógyszeres kezelés	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Cardiovascularis halálozás	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (kivéve a néma MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Összmortalitás, MI (kivéve a néma MI), vagy stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Cardiovascularis halálozás, összes MI, stroke, SRI, RI, TIA, vagy egyéb ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Összmortalitás	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitív stent thrombosis	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = abszolút kockázatsökkenés; RRR = relatív kockázatsökkenés = (1-relatív hazárd) × 100%. A negatív RRR a relatív kockázat növekedését jelzi.

^bkivéve a néma myocardialis infarctust.

^cSRI = súlyos, visszatérő ischaemia; RI = visszatérő ischaemia; TIA = transitoricus ischaemiás attack; ATE = arteriális thromboticus esemény. Az összes MI tartalmazza a néma MI-t is, az esemény bekövetkezésének dátuma a diagnosztizálás dátumára cserélve.

^dnominális szignifikancia-érték; minden más, előre definiált hierarchikus módszerrel vizsgálva formálisan is statisztikailag szignifikáns.

PLATO genetikai alvizsgálat

A PLATO-vizsgálatban résztvevő 10 285 beteg CYP2C19 és ABCB1 genotipizálása összefüggéseket jelzett a genotípus-csoportok és a PLATO-vizsgálat eredményei között. A tikagrelornak a jelentős cardiovascularis események csökkentésében mutatott, klopidogrelhez viszonyított kedvezőbb hatását nem befolyásolta jelentősen a betegek CYP2C19 vagy ABCB1 genotípusa. A PLATO-vizsgálat egészéhez hasonlóan, a tikagrelor és a klopidogrel között a CYP2C19 vagy ABCB1 genotípustól függetlenül nem volt különbség a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzésben. A nem CABG-tal összefüggő, jelentős vérzés gyakoribb volt a tikagrelor, mint a klopidogrel esetén az olyan betegeknél, akiknél egy vagy több CYP2C19 működő allél hiányzott, de a klopidogrelhez hasonló volt az olyan betegeknél, akiknél nem hiányzott működő allél.

Kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit

A kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit (cardiovascularis halálozás, MI, stroke vagy a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzés) azt jelzi, hogy az akut coronaria szindrómát követő 12 hónapban a tikagrelornak a klopidozrelhez viszonyított kedvezőbb hatásosságát nem szüntetik meg a jelentős vérzéses események (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p = 0,0257).

Klinikai biztonságosság

Holter alvizsgálat:

A PLATO-vizsgálat alatt a ventricularis pauzák és egyéb, arrhythmias epizódok kialakulásának vizsgálata érdekében a vizsgálatot végzők közel 3000 betegből álló alcsoporton Holter-monitorral végeztek vizsgálatot, és közülük mintegy 2000 betegnél az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt és utána egy hónappal is elvégezték a vizsgálatot. A vizsgált elsődleges változó a ≥ 3 másodperces ventricularis pauzák megjelenése volt. A tikagrelorral kezelt betegeknél az akut fázisban több volt a ventricularis pauza (6,0%), mint a klopidozrel mellett (3,5%), és több volt 1 hónappal később is, a Brilique esetén 2,2%, a klopidozrel esetén pedig 1,6% (lásd 4.4 pont). A ventricularis pauzák gyakoribbá válása az akut coronaria szindróma akut fázisában még kifejezettebb volt az olyan, tikagrelorral kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus szívelégtelenség szerepelt (9,2%, illetve 5,4% az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében nem volt krónikus szívelégtelenség; a klopidozrellel kezelt betegeknél 4,0% azoknál, akiknek az anamnézisében szerepelt, illetve 3,6% azoknál, akiknek az anamnézisében nem szerepelt krónikus szívelégtelenség). Ez a különbség nem jelentkezett 1 hónap múlva: sorrendben 2,0% a tikagrelort kapó olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében szerepelt krónikus szívelégtelenség, illetve 2,1% azoknál, akiknél az nem szerepelt, míg ugyanez a klopidozrelt kapó betegeknél sorrendben 3,8%, illetve 1,4% volt. Ennek a különbségnek azonban ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (a pacemaker beültetést is beleértve).

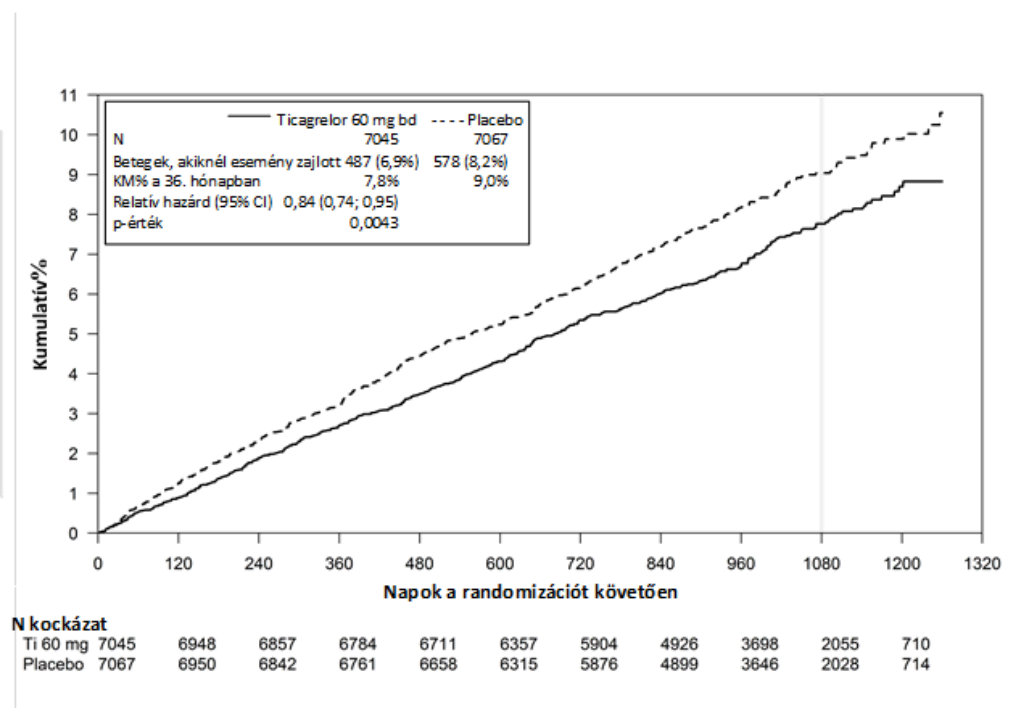
PEGASUS-vizsgálat (anamnézisben szereplő myocardialis infarctus)

A PEGASUS TIMI-54-vizsgálat egy 21 162 beteggel végzett, eseményvezérelt, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú, nemzetközi multicentrikus vizsgálat volt, azzal a céllal, hogy felmérje az atherothromboticus események kis dózisú acetilszalicilsavval kombinált (75-150 mg), 2 dózisban adott tikagrelorral történő prevencióját (vagy naponta kétszer 90 mg, vagy naponta kétszer 60 mg), az önmagában adott acetilszalicilsavhoz képest, olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében MI szerepelt, és az atherothrombosis további kockázati tényezőivel is rendelkeznek.

Azok a betegek voltak alkalmasak a részvételre, akik 50 évesek vagy idősebbek voltak, akiknek az anamnézisében MI szerepelt (a randomizáció előtt 1-3 évvel), és az atherothrombosis alábbi kockázati tényezői közül legalább egyvel rendelkeztek: életkor ≥ 65 év, gyógyszeres kezelést igénylő diabetes mellitus, egy második korábbi MI, több érre terjedő koszorúér-betegség vagy krónikus, nem végállapotú veseműködési zavar.

A betegek nem voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre, ha P2Y₁₂-receptor antagonistá, dipiridamol, cilosztazol vagy antikoaguláns kezelés alkalmazását tervezték náluk a vizsgálati időszak alatt, ha véralvadási zavaruk volt vagy a kórelőzményükben ischaemiás stroke vagy intracranialis vérzés, központi idegrendszeri daganat vagy intracranialis vascularis rendellenesség szerepelt, ha a megelőző 6 hónapban gastrointestinalis vérzésük, vagy az előző 30 napon belül nagy műtétjük volt.

2. ábra – A cardiovascularis eredetű halálozásból, myocardialis infarctusból és stroke-ból álló elsődleges klinikai összetett végpont analízise (PEGASUS)



5. táblázat - Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok analízise (PEGASUS)

Jellemző tulajdonságok	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor +ASA N = 7045			ASA monoterápia (n = 7067)		p-érték
	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	HR (95%-os CI)	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	
Elsődleges végpont						
CV eredetű halálozás/MI/Stroke	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
CV halálozás	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Stroke	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337

	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor +ASA N = 7045			ASA monoterápia (n = 7067)		p-érték
Jellemző tulajdonságok	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	HR (95%-os CI)	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	
Másodlagos végpont						
CV halálozás	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Összmortalitás	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

A relatív házárdot és a p-értékeket a tikagrelor vs. acetilszalicilsav monoterápia esetén a Cox-féle arányos házárd modellből került külön-külön számításra, úgy, hogy a terápiás csoport volt az egyetlen, feltáró jellegű változó.

A KM százalékarány a 36. hónapban került kiszámításra.

Megjegyzés: a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához. (s) Statisztikai szignifikanciát jelez.

CI = konfidencia intervallum CV = cardiovascularis; HR = relatív házárd; KM = Kaplan-Meier; MI = myocardialis infarctus; N = betegek száma.

Mind a naponta kétszer 60 mg-os, mind a naponta kétszer 90 mg-os, acetilszalicilsavval kombinált tikagrelor adagolási rend jobb volt az atherothromboticus események megelőzésében, mint a monoterápiában adott acetilszalicilsav (összetett végpont: cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke), és konzisztens terápiás hatást mutatott a teljes vizsgálati időszak alatt, ami egy 16%-os relatív kockázatcsökkenést (RRR) és egy 1,27%-os abszolút kockázatcsökkenést (ARR) eredményezett a 60 mg tikagrelor, és egy 15%-os RRR-t és egy 1,19%-os ARR-t eredményezett a 90 mg tikagrelor esetén.

Noha a 90 mg és a 60 mg hatásossági profilja hasonló volt, bizonyíték van arra, hogy az alacsonyabb dózis tolerabilitása és a vérzéses kockázattal és dyspnoéval összefüggő biztonságossági profilja jobb. Ezért azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében MI szerepel, és magas náluk az atherothromboticus események kialakulásának a kockázata, az atherothromboticus események (cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke) megelőzésére csak az acetilszalicilsavval együtt adott, naponta kétszer 60 mg Brilique javasolt.

Az önmagában adott acetilszalicilsavhoz képest a naponta kétszer 60 mg tikagrelor jelentősen csökkentette a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke elsődleges összetett végpontot. Az összes összetevő hozzájárult az elsődleges összetett végpont csökkenéséhez (cardiovascularis eredetű halálozás 17% RRR, MI 16% RRR és stroke 25% RRR).

Az összetett végpontra vonatkozó relatív kockázatcsökkenés az 1-360 nap között (17% RRR), valamint a 361. napot követően (16% RRR) hasonló volt. A tikagrelor hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 3 éven túli, kiterjesztett kezeléssel kapcsolatosan.

Klinikailag stabil betegeknél MI után 2 éven túl vagy több mint 1 évvel a korábbi ADP-receptor-inhibitor kezelés befejezése után nem volt bizonyíték a naponta kétszer 60 mg tikagrelor-kezelés bevezetésének előnyéről (nem volt csökkenés az elsődleges összetett végpontban a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke esetében, míg növekedés volt a jelentős vérzés esetében) (szintén lásd 4.2 pont).

Klinikai biztonságosság

A naponta kétszer 60 mg tikagrelor-kezelés során vérzés és dyspnoe következtében a kezelés abbahagyásának aránya nagyobb volt a ≥ 75 éves betegeknél (42%), mint a fiatalabb betegeknél

(23-31%), illetve a ≥ 75 éves betegekénél a placebohoz viszonyítva 10%-nál nagyobb eltéréssel (42% vs. 29%).

Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettősvak, párhuzamos csoportos III. fázisú (HESTIA 3) vizsgálatba 193 gyermekkorú (2 évestől betöltött 18 éves korig) sarlósejtes vérszegénységben szenvedő beteget randomizáltak, akik vagy placebót vagy a testtömegüktől függően, napi kétszer 15 mg-tól 45 mg dóziséig tikagrelort kaptak. A tikagrelor dinamikus egyensúlyi állapotban a dózis bevétele előtt 35%-os és 2 órával a dózis bevétele után 56%-os átlagos thrombocytá-gátlást eredményezett.

A vaso-okkluzív krízis tekintetében, a placebohoz képest, a tikagrelornak nem volt terápiás előnye.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Brilique vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől akut coronaria szindrómában és ha az anamnézisben myocardialis infarctus (MI) szerepelt (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tikagrelor lineáris farmakokinetikát mutat, és a tikagrelor és az aktív metabolit (AR-C124910XX) expozíciója 1260 mg-ig megközelítőleg a dózissal arányosak.

Felszívódás

A tikagrelor felszívódása gyors, a medián t_{max} kb. 1,5 óra. A fő keringő metabolit, az AR-C124910XX (szintén aktív) tikagrelorból történő képződése gyors, a medián t_{max} kb. 2,5 óra. Egyetlen 90 mg-os tikagrelor adag egészséges alanyoknak, éhgyomorra történő, *per os* adását követően a C_{max} 529 ng/ml és az AUC 3451 ng×h/ml. A metabolit – anyavegyület arány a C_{max} mellett 0,28 és az AUC esetén 0,42. A tikagrelor és az AR-C124910XX farmakokinetikai tulajdonságai azoknál a betegekénél, akiknek az anamnézisében MI szerepel, általánosságban az akut coronaria szindrómás populációéhoz hasonló volt. A PEGASUS-vizsgálat populációs farmakokinetikai analízise alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú medián tikagrelor C_{max} 391 ng/ml, az AUC pedig 3801 ng×h/ml volt a 60 mg tikagrelor esetén. A 90 mg tikagrelor esetén a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} 627 ng/ml és az AUC 6255 ng×h/ml volt.

A tikagrelor átlagos abszolút biohasznosulását 36%-osnak becsülték. Magas zsírtartalmú étel fogyasztása a tikagrelor AUC 21%-os növekedését, és az aktív metabolit C_{max} -ának 22%-os csökkenését idézte elő, de nem befolyásolta a tikagrelor C_{max} -át vagy az aktív metabolit AUC-jét. Ezeknek a kis változásoknak a klinikai jelentőségét minimálisnak tartják. Ezért a tikagrelor étkezés közben vagy attól függetlenül is adható. A tikagrelor és az aktív metabolit is P-gp szubsztrát.

Az összetört, vízzel elkevert tablettá formájában, szájon át beadott vagy nazogasztrikus szondán keresztül a gyomorba juttatott tikagrelor biohasznosulása a tikagrelor és az aktív metabolit AUC- és C_{max} -értékét tekintve az egészben alkalmazott tablettákéhoz hasonlítható. Az összetört, vízzel elkevert tikagrelor tabletták kezdeti expozíciója (0,5 és 1 órával az adag beadása után) magasabb volt, mint az egészben alkalmazott tablettáké; ezt követően (2-48 óra elteltével) általánosságban azonos koncentrációs profilt mutatott.

Eloszlás

A tikagrelor dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 87,5 liter. A tikagrelor és az aktív metabolit nagymértékben kötődik a human plazmaproteinhez (> 99,0%).

Biotranszformáció

A CYP3A4 a tikagrelor metabolizmusáért és az aktív metabolit kialakulásáért felelős fő enzim, és más, CYP3A-szubsztrátokkal való interakciójuk az aktiváción át az inhibícióig terjed.

A tikagrelor fő metabolitja az AR-C124910XX, ami a thrombocytá P2Y₁₂ ADP-receptorához történő *in vitro* kötődés mérése alapján szintén aktív. Az aktív metabolit szisztémás expozíciója a tikagrelor esetén elértnék megközelítőleg a 30-40%-a.

Elimináció

A tikagrelor eliminációjának elsődleges útvonala a hepaticus metabolizmus. Radioaktív izotóppal jelölt tikagrelor adásakor az átlagosan visszanyerhető radioaktivitás mintegy 84% (57,8%-a székletből, 26,5%-a vizeletből). A vizeletből visszanyerhető tikagrelor és aktív metabolit egyaránt kevesebb, mint a dózis 1%-a. Az aktív metabolit eliminációjának elsődleges útvonala legnagyobb valószínűséggel a biliaris szekréció. Az átlagos t_{1/2} a tikagrelor esetén mintegy 7 óra, és az aktív metabolit esetén kb. 8,5 óra volt.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

A populációs farmakokinetikai analízisek során idős (≥ 75 év), akut coronaria szindrómás betegeknél magasabb expozíciót észleltek mind a tikagrelor (a C_{max} és az AUC esetén is egyaránt kb. 25%-kal), mind pedig az aktív metabolit esetén, mint a fiatalabb betegeknél. Ezeket a különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Sarlósejtes vérszegénységben szenvedő gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A HESTIA 3-vizsgálatban 2 évestől a betöltött 18 éves korig vettek részt betegek, akik testtömege ≥ 12 kg - ≤ 24 kg, > 24 kg - ≤ 48 kg és > 48 kg volt, 15 mg-os szájjban diszpergálódó, gyermekeknek való tablettá formájában kaptak tricagrelort, rendre 15 mg, 30 mg és 45 mg dózisban naponta kétszer. A populációs farmakokinetikai analízis alapján, dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos AUC-érték 1095 ng×óra/ml és 1458 ng×óra/ml között volt, és a C_{max}-érték 143 ng/ml és 206 ng/ml között volt.

Nem

Nőknél magasabb tikagrelor- és aktív metabolit-expozíciót észleltek, mint a férfiaknál. A különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek.

Beszűkült veseműködés

A tikagrelor expozíciója megközelítőleg 20%-kal alacsonyabb, és az aktív metabolit expozíciója megközelítőleg 17%-kal magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/min), mint az egészséges veseműködésűeknél.

Az olyan haemodialysis-kezelésben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, akiknek a dialysis-mentes napon 90 mg tikagrelort adtak, az AUC- és a C_{max}-értékük 38%-kal és 51%-kal magasabb volt, a normális veseműködésű alanyokhoz képest. Az expozíció hasonló növekedését figyelték meg, amikor a tikagrelort közvetlenül a dialysis-kezelés előtt adták (sorrendben 49% és 61%), azt mutatva, hogy a tikagrelor nem dialyzálható. Az aktív metabolit expozíciója kisebb mértékben emelkedett (AUC 13-14% és C_{max} 17-36%). A tikagrelor thrombocytáaggregációt-gátló (inhibition of platelet aggregation – IPA) hatása a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél független volt a dialysis-kezeléstől, és hasonló volt a normális veseműködésű alanyokéhoz (lásd 4.2 pont).

Beszűkült májműködés

A tikagrelor C_{max}-a 12%-kal és AUC-je 23%-kal volt magasabb a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint a nekik megfelelő, de egészséges egyéneknek, ugyanakkor a tikagrelor IPA hatása a két csoport esetén hasonló volt. Az enyhén beszűkült májműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A tikagrelort súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták, és a közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél nincs farmakokinetikai információ. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor egy vagy több májfunkciós vizsgálati

eredmény közepes vagy súlyos mértékben megemelkedett, a tikagrelor plazmakoncentráció átlagosan hasonló vagy kissé magasabb volt, mint azoknál, akiknél a kiindulási értékek nem voltak emelkedettek. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem javasolt a dózis módosítása (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Etnikai hovatartozás

Ázsiai eredetű betegeknel az átlagos biohasznosulás 39%-kal magasabb, mint a fehér betegeknel. A magukat fekete bőrűnek mondó betegeknel a tikagrelor biohasznosulása 18%-kal alacsonyabb volt, mint a fehér betegeknel. Klinikai farmakológiai vizsgálatokban a tikagrelor-expozíció (C_{max} és AUC) a japán személyeknel mintegy 40%-kal (testtömegre történő korrekciót követően 20%-kal) magasabb volt, mint a fehéréknél. A saját magukat spanyolajkúnak vagy latinamerikainak azonosító betegeknel az expozíció hasonló volt, mint a fehér bőrűeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási vizsgálatokból származó, a tikagrelorral és annak fő metabolitjával kapcsolatos preklinikai adatok embernél nem igazolták a mellékhatások elfogadhatatlan kockázatát.

Több állatfajnál a klinikailag releváns expozíciós szintek mellett gastrointestinalis irritációt figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Nőstény patkányoknál a tikagrelor nagy dózisban a méhdaganatok (adenocarcinomák) és a máj adenomák magasabb előfordulási gyakoriságát mutatta. A méhdaganatok kialakulásának mechanizmusa valószínűleg a hormonális egyensúly felborulása, ami patkányoknál tumorok kialakulásához vezethet. A máj adenomák kialakulási mechanizmusa valószínűleg egy, a májban lévő, a rácsálókra specifikus enzim indukciója. Ezért a karcinogenitási eredmények emberek esetében valószínűleg irrelevánsnak tekinthetők.

Patkányoknál anyai toxicitást okozó dózisok mellett (5,1-es biztonságossági határ) minor fejlődési anomáliákat észleltek. Nyulaknál anyai toxicitást nem okozó, magas dózisok mellett a magzatoknál a máj érésének és a csontváz fejlődésének kismértékű késését észlelték (4,5-es biztonságossági határ).

Patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatok az anyai testtömeg-növekedés enyhe csökkenésével, valamint a neonatális életképesség és a születési súly csökkenésével, és lassabb növekedéssel járó reprodukív toxicitást mutattak. A tikagrelor nőstény patkányoknál szabálytalan ciklusokat (elsősorban megnyúlt ciklusokat) idézett elő, de összességében nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok fertilitását. A radioaktív izotóppal jelölt tikagrelorral végzett farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az anyavegyület és annak metabolitjai patkányoknál kiválasztódnak az anyatejbe (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mannit (E421)

Kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát

Magnézium-sztearát (E470b)

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

Hidroxipropilcellulóz (E463)

Tabletta bevonat

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)
Makrogol 400
Hipromellóz (E464)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- 10 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, átlátszó buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), 60 tablettá (6 buboréksomagolás) és 180 tablettá (18 buboréksomagolás) kartondobozonként.
- 14 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, átlátszó naptár buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), 14 tablettá (1 buboréksomagolás), 56 tablettá (4 buboréksomagolás) és 168 tablettá (12 buboréksomagolás) kartondobozonként.
- 10 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, adagonként perforált, átlátszó buboréksomagolás, 100×1 tablettá (10 buboréksomagolás) kartondobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/655/001-006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. december 3.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg szájbán diszpergálódó tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

90 mg tikagrelor szájbán diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szájbán diszpergálódó tableta.

Kerek, lapos felületű, metszett élű, fehér vagy halvány rózsaszín, szájbán diszpergálódó tableta, egyik oldalán „T1”, felette „90” jelzéssel, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Brilique acetilszalicilsavval (ASA) együtt adva az atherothromboticus események megelőzésére javallott,

- akut coronaria szindrómás (ACS) felnőtt betegeknél vagy
- olyan felnőtt betegeknél, akiknek az anamnézisben myocardialis infarctus (MI) szerepel, és nagy náluk egy atherothromboticus esemény kialakulásának a kockázata (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Brilique-et szedő betegeknek minden nap alacsony, 75-150 mg-os fenntartó dózisban acetilszalicilsavat is szedniük kell, kivéve, ha az kifejezetten ellenjavallt.

Acut coronaria szindrómák

A Brilique-kezelést egyetlen, 180 mg-os telítő dózissal kell kezdeni (két 90 mg-os tableta), és naponta kétszer 90 mg-mal kell folytatni.

A naponta kétszer 90 mg Brillique-kezelés 12 hónapig javasolt az akut coronaria szindrómás betegeknél, kivéve, ha az abbahagyása klinikailag javallt (lásd 5.1 pont).

Anamnézisben szereplő myocardialis infarctus

Naponta kétszer 60 mg Brilique a javasolt adag az olyan betegek kiterjesztett kezelésére, akiknek az anamnézisében legalább egy éve myocardialis infarctus szerepel, és nagy náluk egy atherothromboticus esemény kockázata (lásd 5.1 pont). A kezelést lehetőség szerint a kezdeti, egy éves Brilique 90 mg vagy egyéb, adenzin-difoszfát- (ADP) receptor-inhibitor kezelés után, megszakítás nélkül, fenntartó kezelésként lehet elkezdni az olyan akut coronaria szindrómás betegeknél, akiknél nagy egy atherothromboticus esemény kockázata. A kezelés szintén elkezdhető, legfeljebb 2 évvel a MI után, vagy a korábbi ADP-receptor-inhibitor kezelés leállítását követő egy éven belül. A 3 éven túli, kiterjesztett tikagrelor-kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Ha átállítás szükséges, a Brilique első dózist az egyéb thrombocyta-gátló gyógyszerek utolsó adagja után 24 órával kell adni.

Kihagyott adag

A kezelés elmulasztását szintén kerülni kell. Annak a betegnek, aki elfelejt bevenni egy adag Brilique-et, csak egyetlen tablettát kell bevennie (a következő adagját), a tervezett időben.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Idős korban nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Beszűkült veseműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A tikagrelort súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és ezért alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A közepes mértékben beszűkült májműködésű betegekkal kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Dózismódosítás nem javasolt, de a tikagrelort óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A tikagrelor biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A tikagrelornak nincs vonatkozó javallata sarlósejtes vérszegénységben szenvedő gyermekek kezelésére (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Brilique adható étellel vagy attól függetlenül is.

A szájon diszpergálódó tablettát a Brilique 90 mg filmtabletta helyett lehet alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek nehézséget jelent egészben lenyelni a tablettát, vagy akik előnyben részesítik a szájon diszpergálódó tablettákat. A tablettát a nyelvre kell helyezni, ahol az a nyálban gyorsan diszpergálódik. Ezután vízzel vagy víz nélkül is lenyelhető (lásd 5.2 pont). A tablettát vízben is lehet diszpergálni, és nazogasztrikus szondán (8 Ch-s vagy nagyobb átmérőjű) át alkalmazni. Fontos, hogy a keverék beadása után a nazogasztrikus szondát vízzel át kell öblíteni. 60 mg-os szájon diszpergálódó tabletták nem kaphatók.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.8 pont).
- Aktív, patológiás vérzés.
- Az anamnesisben szereplő intracraniális vérzés (lásd 4.8 pont).
- Súlyos májkárosodás (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).
- A tikagrelor egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazollal, klaritromicinnel, nefazodonnal, ritonavirrel és atazanavirrel), mivel az egyidejű alkalmazás a tikagrelor-expozíció jelentős emelkedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzési kockázat

A tikagrelor olyan betegeknél történő alkalmazását, akiknél fokozott a vérzés kockázata, mérlegelni kell az atherothromboticus események megelőzése okozta kedvező hatással szemben (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ha a klinikai javallat fennáll, akkor a tikagrelort az alábbi betegcsoportoknál óvatosan kell alkalmazni:

- Vérzésre hajlamos betegeknél (pl. friss trauma, friss műtét, véralvadási zavar, aktív vagy nem régi gastrointestinalis vérzés) vagy olyan betegeknél, akiknél fokozottabb a trauma kockázata. A tikagrelor alkalmazása ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek aktív, patológiás vérzésük van,

akiknek az anamnaesisében intracranialis vérzés szerepel, valamint az olyan betegeknek, akiknek súlyos májkárosodásuk van (lásd 4.3 pont).

- Olyan betegeknek, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID-ok], orális antikoagulánsok és/vagy fibrinolitikumok) a tikagrelor adásához képest 24 órán belül.

A thrombocytá-transzfúzió nem változtatta meg a tikagrelor thrombocytá-gátló hatását egészséges vizsgálati alanyoknál, és nem valószínű a klinikai előnye az olyan betegeknek, akiknél vérzés áll fenn. Mivel a tikagrelor és a dezmopresszin együttes adása nem csökkentette a standardizált vérzési időt, ezért nem valószínű, hogy a dezmopresszin hatékony a vérzéses események kezelésére (lásd 4.5 pont).

Az antifibrinolyticus kezelés (aminokapronsav vagy tranexámsav) és/vagy a rekombináns VIIa faktor kezelés fokozhatja a haemostasist. A vérzés okának megtalálása és a vérzés megszüntetése után a tikagrelor adása folytatható.

Műtét

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy minden tervezett műtét és bármilyen új gyógyszer szedése előtt tájékoztassák orvosukat és fogorvosukat arról, hogy tikagrelort szednek.

A PLATO-vizsgálatban résztvevő, coronaria by-pass graft műtéten (CABG) áteső betegeknek a tikagrelor esetén több vérzés fordult elő, mint a klopidoogrel mellett, ha azokat a műtét előtt 1 nappal állították le, de hasonló volt a jelentős vérzések aránya, mint a klopidoogrel esetén, amikor a kezelést 2 vagy több nappal a műtét előtt állították le (lásd 4.8 pont). Ha egy beteg elektív műtéten esik át, és a thrombocytá-gátló hatás nem kívánatos, akkor a tikagrelor adását a műtét előtt 5 nappal abba kell hagyni (lásd 5.1 pont).

A korábban ischaemiás stroke-on átesett betegek

A korábban ischaemiás stroke-on átesett, akut coronaria szindrómás betegek kezelhetők tikagrelorral, legfeljebb 12 hónapig (PLATO-vizsgálat).

A PEGASUS-vizsgálatban korábban ischaemiás stroke-on átesett olyan betegek, akiknek az anamnézisben myocardialis infarctus szerepelt, nem vettek részt. Ezért, adatok hiánya miatt ezeknél a betegeknek az egy éven túli kezelés nem javasolt.

Májkárosodás

A tikagrelor alkalmazása a súlyosan beszűkült májműködésű betegeknek ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont). A közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknek korlátozott mennyiségű a tikagrelorral szerzett tapasztalat, ezért ezeknél a betegeknek elővigyázatosság javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Betegek, akiknél fennáll a bradycardiás események kockázata

A Holter EKG-monitorozás azt mutatta, hogy a javarészt tünetmentes ventricularis pauzák gyakorisága a tikagrelor-kezelés során megemelkedett, a klopidoogrelhez képest. Azokat a betegeket, akiknél fokozott volt a bradycardiás események kockázata (például az olyan, pacemaker nélküli betegeket, akiknek sick sinus szindrómájuk, másod- vagy harmadfokú AV-blokkjuk vagy bradycardiával összefüggő ájulásuk volt), a tikagrelor biztonságosságát és hatásosságát értékelő fő vizsgálatokból kizárták. Így a korlátozott klinikai tapasztalat miatt ezeknél a betegeknek a tikagrelort óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Továbbá elővigyázatosság szükséges, ha a tikagrelort olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő. Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot (lásd 4.5 pont).

A PLATO-vizsgálat Holter alvizsgálata alatt az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt több betegnek volt a tikagrelor mellett 3 másodpercnél hosszabb ventricularis pauzája, mint a klopidogrel mellett. A Holterrel kimutatott ventricularis pauzák tikagrelor melletti növekedése az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt magasabb volt a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mint a teljes vizsgálati populációban, de nem volt magasabb 1 hónapos tikagrelor-kezelés után vagy a klopidogrelhez képest. Ennek az eltérésnek, ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (beleértve a syncopét vagy a pacemaker behelyezést) (lásd 5.1 pont).

A tikagrelort szedő betegeknél bradyarrhythmias események és AV-blokk előfordulását jelentették a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont), főként az akut coronaria szindrómás betegeknél, amikor potenciálisan zavaró tényezők a szív ischaemiája és az egyidejűleg szedett gyógyszerek, amelyek csökkentik a szívfrekvenciát vagy befolyásolják a szív ingerületvezetését. A kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg klinikai állapotát és az egyidejűleg szedett gyógyszereket, mint lehetséges kiváltó tényezőket.

Dyspnoe

A tikagrelorral kezelt betegeknél dyspnoéről számoltak be. A dyspnoe intenzitása rendszerint enyhe vagy közepes, és gyakran anélkül megszűnik, hogy a kezelés abbahagyására lenne szükség. Az asthmás/krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő (COPD) betegeknél a tikagrelor mellett magasabb lehet a dyspnoe kialakulásának abszolút kockázata. A tikagrelort az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni. A mechanizmus nem tisztázott. Ha egy beteg újonnan kialakult, tartós vagy súlyosbodó dyspnoéről számol be, akkor azt alaposan ki kell vizsgálni, és ha a beteg nem tolerálja, akkor a tikagrelor-kezelést le kell állítani. A további részleteket lásd a 4.8 pontban.

Centrális alvási apnoe

A tikagrelort szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően centrális alvási apnoét jelentettek, beleértve a Cheyne–Stokes légzést is. Ha a centrális alvási apnoe gyanúja felmerül, további klinikai értékelést kell mérlegelni.

Kreatininszint emelkedés

A kreatininszint a tikagrelor-kezelés ideje alatt emelkedhet. A mechanizmus még nem tisztázott. A vesefunkciót a rutin orvosi gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az akut coronaria szindrómás betegeknél szintén javasolt a vesefunkció ellenőrzése egy hónappal a tikagrelor-kezelés elkezdése után, és különös figyelmet kell fordítani a ≥ 75 éves betegekre, a közepes mértékben vagy súlyosan beszűkült veseműködésű betegekre, valamint azokra, akik egyidejűleg angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelést kapnak.

Húgysavszint emelkedés

A tikagrelor-kezelés alatt hyperuricaemia fordulhat elő (lásd 4.8 pont). Elővigyázatosság javasolt azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében hyperuricaemia vagy köszvényes arthritis szerepel. Elővigyázatosságból a tikagrelor alkalmazása a húgysav-nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) nagyon ritka előfordulásáról számoltak be tikagrelor alkalmazása során. Thrombocytopenia és microangiopathiás haemolyticus anaemia jellemzi, mely akár neurológiai tünetekkel, veseműködési zavarral vagy lázzal járhat együtt. A TTP egy potenciálisan fatális állapot, mely azonnali kezelést tesz szükségessé, beleértve a plazmaferézist is.

A heparin indukálta thrombocytopenia (HIT - heparin induced thrombocytopenia) kimutatása során a thrombocyta-funkciós tesztekre gyakorolt zavaró hatás

A HIT kimutatásához a heparin-indukálta thrombocyta aktivációs tesztet (HIPA – heparin induced platelet activation) alkalmazzák, amikor heparin jelenlétében az egészséges donorok thrombocytái aktiválódnak a beteg szérumában lévő thrombocyta-ellenes faktor 4/heparin antitestek hatására.

A HIT kimutatásakor fals negatív eredményeket jelentettek a thrombocyta-funkciós tesztben (beleértve, de nem leszűkítve a HIPA tesztre) az olyan betegeknek, akik tikagrelort kaptak. Ez a betegek szérum/plazma tesztjeiben az egészséges donorok thrombocytáinak P2Y₁₂-receptor tikagrelor általi gátlásával kapcsolatos. A HIT thrombocyta-funkciós tesztek értelmezéséhez szükséges az egyidejű tikagrelor-kezeléssel kapcsolatos információ.

A folyamatos tikagrelor-kezelés előny-kockázat arányának értékelése szükséges az olyan betegeknek, akiknél HIT alakult ki, figyelembe véve a prothrombotikus állapotukat, valamint az egyidejű antikoaguláns és tikagrelor-kezelés miatt a vérzés megnövekedett kockázatát.

Egyéb

A PLATO-vizsgálatban az acetilszalicilsav fenntartó dózisa és a tikagrelor klopidozrelhez viszonyított relatív hatásossága között megfigyelt összefüggés alapján a tikagrelor és az acetilszalicilsav magas fenntartó dózisének (> 300 mg) egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

A kezelés idő előtti abbahagyása

Bármilyen thrombocyta-gátló kezelés, köztük a Brilique idő előtti leállítása az alapbetegség következtében a cardiovascularis eredetű halálozás, a myocardialis infarctus vagy a stroke fokozott kockázatát eredményezheti. Ezért a kezelés idő előtti leállítását kerülni kell.

Nátrium

A Brilique kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tikagrelor elsősorban CYP3A4-szubsztrát, és a CYP3A4 enyhe inhibitora. A tikagrelor P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát és gyenge P-gp-inhibitor is, és növelheti a P-gp-szubsztrátok expozícióját.

Gyógyszerek és más készítmények tikagrelorra gyakorolt hatása

CYP3A4-inhibitorok

- Erős CYP3A4-inhibitorok – A ketokonazol és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max}-át 2,4-szeresére és az AUC-jét 7,3-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max}-a 89%-kal, AUC-je pedig 56%-kal csökkent. A CYP3A4 más, erős inhibitorainak (klaritromicin, nefazodon, ritonavir és atazanavir) várhatóan hasonló a hatása, ezért az erős CYP3A4-inhibitoroknak a tikagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
- Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok – A diltiazem és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max}-át 69%-kal, az AUC-jét pedig a 2,7-szeresére növelte. Az aktív metabolit C_{max}-a 38%-kal csökkent, AUC-je változatlan maradt. A tikagrelornak nem volt hatása a diltiazem plazmaszintre. A CYP3A4 más, közepesen erős inhibitorainak (pl. amprenavir, aprepitant, eritromicin és flukonazol) várhatóan hasonló a hatása, és azok is együtt adhatók a tikagrelorral.
- A tikagrelor expozíciójának 2-szeres növekedését figyelték meg napi nagy mennyiségű grapefruitlé fogyasztását követően (3 × 200 ml). Az expozíció ilyen mértékű növekedése a legtöbb betegnek várhatóan nem lesz klinikailag jelentős.

CYP3A-induktorok

A rifampicin és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{max}-át 73%-kal, AUC-jét pedig 86%-kal csökkentette. Az aktív metabolit C_{max}-a változatlan maradt, AUC-je pedig 46%-kal csökkent. Más CYP3A-induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) is várhatóan hasonlóan csökkentik a tikagrelor expozícióját. A tikagrelor és potens CYP3A-induktorok együttes alkalmazása csökkentheti a tikagrelor expozícióját és hatásosságát, ezért együttes alkalmazásuk a tikagrelorral nem javasolt.

Ciklosporin (P-gp- és CYP3A-inhibitor)

A ciklosporin (600 mg) és a tikagrelor együttes alkalmazása a tikagrelor C_{\max} -át 2,3-szeresére, AUC-jét pedig 2,8-szeresére növelte. Az aktív metabolit AUC-értéke 32%-kal növekedett, és C_{\max} -értéke 15%-kal csökkent ciklosporin jelenlétében.

A tikagrelor és a tikagrelor-expozíciót esetleg szintén emelő egyéb hatóanyagok, amelyek potens P-gp-inhibitorok és közepesen erős CYP3A4-inhibitorok is (például verapamil, kinidin), együttes alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ha az együttadás elkerülhetetlen, akkor az együttes alkalmazást óvatosan kell végezni.

Egyéb

Klinikai farmakológiai interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a tikagrelor heparinnal, enoxaparinnal és acetilszalicilsavval vagy dezmpresszinnel történő együttes adása a tikagrelor önmagában történő adásához képest nem volt semmilyen hatással a tikagrelor vagy az aktív metabolit farmakokinetikájára, sem az ADP-indukált thrombocytáaggregációra. Ha az klinikailag indokolt, akkor a haemostasist megváltoztató gyógyszereket óvatosan kell a tikagrelorral kombinációban adni.

Az orális P2Y₁₂-inhibitorok, köztük a tikagrelor és aktív metabolitja expozíciójának elhúzóását és csökkenését figyelték meg az olyan akut coronaria szindrómás betegeknél, akiket morfinnal kezeltek (a tikagrelor expozíció 35%-os csökkenése). Ez a kölcsönhatás a csökkent gastrointestinalis motilitással lehet kapcsolatos és egyéb opioidokra is vonatkozik. A klinikai jelentősége nem ismert, de az adatok a tikagrelor hatásosságának lehetséges csökkenését mutatják az olyan betegeknél, akiket egyidejűleg tikagrelorral és morfinnal kezeltek. Azoknál az akut coronaria szindrómás betegeknél, akiknél a morfin adását nem lehet mellőzni és a gyors P2Y₁₂-gátlás döntő fontosságú, parenterális P2Y₁₂-inhibitor alkalmazását lehet mérlegelni.

A tikagrelor más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek

- *Szimvasztatin* – A tikagrelor és a szimvasztatin együttes alkalmazása a szimvasztatin C_{\max} -át 81%-kal, az AUC-jét pedig 56%-kal növelte, a szimvasztatinsav C_{\max} -át 64%-kal, az AUC-jét pedig 52%-kal növelte, néhány egyénnél az emelkedés 2-3-szoros volt. A tikagrelor és a napi 40 mg-ot meghaladó szimvasztatin dózisok együttes alkalmazása a szimvasztatin okozta mellékhatásokkal járhat, amit a lehetséges előnyökkel szemben mérlegelni kell. A szimvasztatinnak nem volt hatása a tikagrelor plazmaszintre. A tikagrelornak hasonló hatása lehet a lovasztatinra. A tikagrelor és a 40 mg-nál magasabb szimvasztatin vagy lovasztatin dózisok egyidejű alkalmazása nem javasolt.
- *Atorvasztatin* – Az atorvasztatin és a tikagrelor együttes alkalmazása az atorvasztatinsav C_{\max} -át 23%-kal, az AUC-jét pedig 36%-kal növelte. Az AUC és a C_{\max} hasonló emelkedését észlelték minden atorvasztatinsav metabolit esetén. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.
- Más, a CYP3A4 által metabolizált sztatinokra gyakorolt hatás nem zárható ki. A PLATO-vizsgálatban tikagrelort kapó betegek különböző sztatinokat szedtek, és az ezeket a gyógyszereket szedő PLATO-kohorsz 93%-ánál nem észleltek a sztatin biztonságosságával összefüggő problémát.

A tikagrelor egy enyhe CYP3A4-inhibitor. A tikagrelor és a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok (azaz a ciszaprid vagy az ergot alkaloidok) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a tikagrelor növelheti ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját.

P-gp-szubsztrátok (beleértve a digoxint és ciklosporint is)

A tikagrelor egyidejű alkalmazása a digoxin C_{\max} -át 75%-kal, az AUC-jét pedig 28%-kal növelte. A tikagrelor együttes alkalmazásakor a digoxin átlagos mélyszintje mintegy 30%-kal nőtt, úgy, hogy néhány egyénnél a maximális emelkedés 2-szeres volt. Digoxin jelenléte nem befolyásolta a tikagrelor és aktív metabolitja C_{\max} -át és az AUC-jét. Ezért a szűk terápiás indexű, P-gp-függő gyógyszerek, mint például a digoxin és a tikagrelor együttes adásakor megfelelő klinikai és/vagy laboratóriumi monitorozás javasolt.

A tikagrelornak nem volt hatása a ciklosporin vérszintekre. A tikagrelor egyéb P-gp-szubsztrátokra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

A CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek

A tikagrelor és a tolbutamid együttes alkalmazása egyik gyógyszer plazmaszintjének változását sem idézte elő, ami arra utal, hogy a tikagrelor nem CYP2C9-inhibitor, és nem valószínű, hogy megváltoztatná olyan gyógyszerek CYP2C9 mediálta metabolizmusát, mint például a warfarin és a tolbutamid.

Rozuvasztatin

A tikagrelor befolyásolhatja a rozuvasztatin vesén át történő kiválasztását, ezáltal növelheti a rozuvasztatin akkumulációjának kockázatát. Bár a pontos mechanizmus nem ismert, néhány esetben a tikagrelor és a rozuvasztatin együttes alkalmazása a vesefunkció romlásához, megnövekedett CPK-szinthez, és rhabdomyolysis kialakulásához vezetett.

Orális fogamzásgátlók

A tikagrelor és levonorgesztrell és etinil-ösztadiol együttes alkalmazása megközelítőleg 20%-kal növelte az etinil-ösztadiol-expozíciót, de nem változtatta meg a levonorgesztrell farmakokinetikáját. Nem várható az orális fogamzásgátlók hatásosságára gyakorolt, klinikailag jelentős hatás, ha a levonorgesztrellt és etinil-ösztadiolt egyidejűleg tikagrelorral adják.

Gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő

A legtöbbször tünetmentes ventricularis pauzákra és bradycardiára vonatkozó megfigyelések miatt elővigyázatosság szükséges, ha a tikagrelort olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot.

Egyéb, egyidejű kezelés

A klinikai vizsgálatokban a kísérőbetegségek támasztotta követelményeknek megfelelően a tikagrelort gyakran adták együtt hosszú ideig acetilszalicilsavval, protonpumpa-inhibitorokkal, sztatinokkal, béta-blokkolókkal, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorokkal és angiotenzin-receptor blokkolókkal, valamint még rövid ideig heparinnal, kis molekulatömegű heparinnal, intravénás GpIIb/IIIa inhibitorokkal (lásd 5.1 pont). Ezeknek a gyógyszereknek az esetén nem észleltek klinikailag jelentős, kedvezőtlen interakcióra utaló bizonyítékot.

A tikagrelor és a heparin, enoxaparin vagy dezmpresszin együttes alkalmazásának nem volt hatása az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), az aktivált alvadási idő (ACT) és a Xa faktor mérési eredményeire. Ugyanakkor a lehetséges farmakodinámiás kölcsönhatások miatt a tikagrelor és a haemostasist közismerten megváltoztató gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Az SSRI-ok (pl. paroxetin, szertralin és citaloprám) mellett előforduló cutan vérzéses rendellenességekről szóló beszámolók miatt, az SSRI-ok tikagrelorral történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez növelheti a vérzés kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a tikagrelor-kezelés ideje alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A tikagrelor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A tikagrelor alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok a tikagrelor és a tikagrelor metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A tikagrelor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A tikagrelor nincs hatással a hím, illetve a nőstény állatok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tikagrelor nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az akut coronaria szindrómás betegek tikagrelor-kezelése során szédülésről és zavartságról számoltak be. Ezért az ezeket a tüneteket tapasztaló betegeknek óvatossággal kell lenniük, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tikagrelor biztonságossági profilját két nagyméretű, fázis III végponti vizsgálatban értékelték (PLATO és PEGASUS), amelyekben több mint 39 000 beteg vett részt (lásd 5.1 pont).

A PLATO-vizsgálatban a tikagrelort kapó betegeknél magasabb volt a vizsgálatban való részvétel nemkívánatos események miatti abbahagyása, mint a klopidozrel esetén (7,4% vs. 5,4%). A PEGASUS-vizsgálatban a tikagrelort kapó betegeknél magasabb volt a vizsgálatban való részvétel nemkívánatos események miatti abbahagyása, mint a csak acetilszalicilsav-kezelést kapóknál (16,1% az ASA mellé adott 60 mg tikagrelor, illetve 8,5% az ASA monoterápia esetén). A tikagrelorral kezelt betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások a vérzés és a dyspnoe voltak (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A tikagrelorral végzett vizsgálatok után és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat azonosították (1. táblázat).

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint vannak rangsorolva. A gyakorisági kategóriákat az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat – Gyakoriság és szervrendszeri kategóriák alapján csoportosított mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>			Tumor vérzések ^a	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Vérképzőszervi betegségek miatti vérzések ^b			Thromboticus thrombocytopeniás purpura ^c

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát is ^c	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Hyperuricaemia ^d	Köszvény/köszvényes arthritis		
<i>Pszichiátriai kórképek</i>			Zavartság	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		Szédülés, ájulás, fejfájás	Intracraniális vérzés ^m	
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			Szemvérzés ^e	
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>		Vertigo	Fülvérzés	
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>				Bradyarrhythmia, AV-blokk ^c
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		Hypotonia		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Dyspnoe	Légzőrendszeri vérzések ^f		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		Gastrointestinalis vérzés ^g , hasmenés, hányinger, dyspepsia, székrekedés	Retroperitonealis vérzés	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		Subcutan vagy dermalis vérzés ^h , bőrkiütés, pruritus		
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>			Izomvérzések ⁱ	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		Húgyúti vérzés ^j		
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>			Reproduktív rendszeri vérzések ^k	
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		Emelkedett kreatininszint a vérben ^d		
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>		Beavatkozás utáni vérzés, traumás vérzések ^l		

^a pl. húgyhólyagrakból, gyomorrakból, vastagbélrakból eredő vérzés

^b pl. véraláfutásra, spontán kialakuló haematómára, haemorrhagiás diathesisre való fokozott hajlam

^c A forgalomba hozatalt követően azonosították

^d A gyakoriságok laboratóriumi megfigyelésekből származnak (a kezelés elkezdésekor a referencia tartományon belüli vagy annál alacsonyabb húgsavszint emelkedése a normálérték felső határa fölé. A kreatininszintnek a vizsgálat megkezdésekor mérthez viszonyított, több mint 50%-os emelkedése), és nem nyers nemkívánatos esemény jelentési gyakoriság.

^e pl. conjunctivalis, retinalis, intraocularis vérzés

^f pl. epistaxis, haemoptoe

^g pl. gingiva vérzés, rectalis vérzés, gyomorfekély vérzés

^h pl. ecchymosis, bőrvérzés, petechiák

ⁱ pl. haemarthros, izomvérzés

^j pl. haematuria, haemorrhagiás cystitis

^k pl. hüvelyi vérzés, haematospermia, postmenopausalis vérzés

^l pl. contusio, traumás haematoma, traumás vérzés

^m pl. beavatkozással összefüggő, spontán vagy traumás intracranialis vérzés

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzés

Vérzéssel kapcsolatos megállapítások a PLATO vizsgálatban

A PLATO-vizsgálatban előforduló vérzési arányok összefoglaló eredményét a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat – Az összesített vérzéses események Kaplan-Meier féle becslése a 12. hónapban (PLATO)

	90 mg tikagrelor naponta kétszer N = 9235	Klopidogrel N = 9186	<i>P-érték</i>
PLATO összes jelentős vérzés	11,6	11,2	0,4336
PLATO összes jelentős, halálos/életveszélyes vérzés	5,8	5,8	0,6988
Nem CABG, PLATO jelentős vérzés	4,5	3,8	0,0264
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős vérzés	3,1	2,3	0,0058
PLATO összes jelentős + kisebb vérzés	16,1	14,6	0,0084
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős + kisebb vérzés	5,9	4,3	<0,0001
TIMI definíció szerinti jelentős vérzés	7,9	7,7	0,5669
TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés	11,4	10,9	0,3272

A vérzési kategóriák meghatározásai:

Jelentős halálos/életveszélyes vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy ≥4 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy halálos kimenetelű; vagy intracranialis; vagy szívtamponáddal járó intrapericardialis; vagy pressor-kezelést vagy műtétet igénylő hypovolaemiás sokkal vagy súlyos hypotóniával járó vérzés.

Egyéb jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vagy 2 – 3 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy a beteg állapotát jelentősen rontó vérzés.

Kisebbs vérzés: a vérzés megállításához vagy kezeléséhez orvosi beavatkozás szükséges.

TIMI definíció szerinti jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy intracranialis vérzés.

TIMI definíció szerinti kisebb vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vérzés.

**p-érték:* a Cox féle arányos kockázat modellből került számításra, úgy, hogy a terápiás csoport volt az egyetlen, feltáró jellegű változó.

A tikagrelor és a klopidogrel között nem volt különbség a PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzések, a PLATO összes jelentős vérzések, a TIMI definíció szerinti jelentős vérzések vagy a TIMI definíció szerinti kisebb vérzések arányában (2. táblázat). Ugyanakkor több PLATO kombinált jelentős + kisebb vérzés alakult ki a tikagrelor, mint a klopidogrel esetén. A PLATO-vizsgálatban résztvevő néhány betegnek halálos kimenetelű vérzése volt: 20 (0,2%) a tikagrelor és 23 (0,3%) a klopidogrel esetén (lásd 4.4 pont).

Az életkor, a nem, a testtömeg, a rassz, a földrajzi régió, a kísérőbetegségek, az egyidejű kezelés és a kórelőzmény, beleértve a korábbi stroke-ot vagy transitoricus ischaemiás attack-ot is, egyike sem volt sem az összes, sem a beavatkozással nem összefüggő, PLATO jelentős vérzés prediktív tényezője. Ennélfogva a vérzés bármely altípusa által veszélyeztetett, konkrét csoportot nem azonosítottak.

CABG-tal összefüggő vérzés:

A PLATO-vizsgálatban a coronaria by-pass graft (CABG) műtéten átesett 1584 beteg (a kohorsz 12%-a) 42%-ának volt PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzése, és nem volt különbség a terápiás csoportok között. Halálos kimenetelű CABG-vérzés mindkét terápiás csoportban 6 betegnél alakult ki (lásd 4.4 pont).

Nem CABG-tal összefüggő vérzés és nem beavatkozásból eredő vérzés:

Nem volt különbség a tikagrelor és a klopidozrel között a nem CABG-tal összefüggő PLATO definíció szerinti jelentős halálos/életveszélyes vérzésekben, de a PLATO definíció szerinti összes jelentős, a TIMI definíció szerinti jelentős és a TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés gyakoribb volt a tikagrelor mellett. Hasonlóképpen, amikor minden, beavatkozással összefüggő vérzés eltávolításra került, akkor több volt a vérzés a tikagrelor, mint a klopidozrel mellett (2. táblázat). A kezelésnek beavatkozással nem összefüggő vérzés miatti felfüggesztése gyakoribb volt a tikagrelor (2,9%), mint a klopidozrel esetén (1,2%; $p < 0,001$).

Intracranialis vérzés:

Több intracranialis, beavatkozással nem összefüggő vérzés volt a tikagrelorral ($n = 27$ vérzés 26 betegnél, 0,3%) mint a klopidozrellel ($n = 14$ vérzés, 0,2%), melyek közül 11 tikagrelorral és 1 klopidozrellel összefüggő vérzés halálos kimenetelű volt. Az összes halálos kimenetelű vérzésben nem volt különbség.

Vérzéssel kapcsolatos eredmények a PEGASUS-vizsgálatban

A PEGASUS-vizsgálatban észlelt vérzésemények összesített eredményeit az 3. táblázat mutatja.

3. táblázat – Az összesített vérzésemények analízise, Kaplan-Meier—féle becslések a 36. hónapban (PEGASUS)

	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor + ASA N = 6958		ASA monoterápia N = 6996	
Biztonságossági végpontok	KM%	Relatív hazárd (95%-os CI)	KM%	p-érték
TIMI-definíció szerinti vérzési kategóriák				
TIMI jelentős	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Végzetes kimenetelű	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intracranialis vérzés	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Egyéb TIMI jelentős	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI jelentős vagy kisebb	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI jelentős vagy kisebb vagy orvosi kezelést igénylő	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definíció szerinti vérzési kategóriák				
PLATO jelentős	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Végzetes/életveszélyes	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Egyéb PLATO jelentős	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO jelentős vagy kisebb	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Vérzési kategória definíciók:

TIMI jelentős: végzetes kimenetelű vérzés VAGY bármilyen intracranialis vérzés VAGY a vérzés klinikailag nyilvánvaló jelei, amelyek a haemoglobinszint (Hgb) ≥ 50 g/l-es esésével járnak, vagy amikor a Hgb-érték nem áll rendelkezésre, akkor a haematocrit (Hct) 15%-os esése.

Végzetes kimenetelű: Olyan vérzéses esemény, ami 7 napon belül közvetlenül halálhoz vezetett

ICH: Intracranialis vérzés.

Egyéb TIMI jelentős: nem végzetes, nem intracranialis, TIMI jelentős vérzés

TIMI kisebb vérzés: A haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, 30 -50 g/l-es csökkenése.

TIMI orvosi kezelést igénylő: Beavatkozást igénylő VAGY hospitalizációhoz vezető VAGY vizsgálatra sarkalló.

PLATO jelentős végzetes/életveszélyes: Végzetes kimenetelű vérzés VAGY bármilyen intracranialis vérzés VAGY intrapericardialis vérzés, szívtamponáddal VAGY hypovolaemiás shock-kal vagy súlyos, presszorokat/inotróp szereket vagy műtétet igénylő hypotonia VAGY a haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, > 50 g/l-es csökkenése, vagy ≥ 4 egység vörösvértest transzfúziója.

PLATO egyéb jelentős: Jelentős funkcióvesztést okozó VAGY a haemoglobinszint klinikailag nyilvánvaló, 30 -50 g/l-es csökkenése, VAGY 2 -3 egység vörösvértest transzfúziója.

PLATO kisebb vérzés: A vérzés megállítása vagy kezelése orvosi beavatkozást igényel.

A PEGASUS-vizsgálatban a naponta kétszer 60 mg tikagrelor esetén a TIMI jelentős vérzés aránya magasabb volt, mint az acetilszalicilsav monoterápia esetén. A végzetes kimenetelű vérzés esetén nem észleltek megnövekedett vérzési kockázatot, és az intracranialis vérzések esetén csak kismértékű emelkedést figyeltek meg az acetilszalicilsav monoterápiához képest. Volt néhány végzetes kimenetelű vérzéses esemény a vizsgálatban, 11 (0,3%) a 60 mg tikagrelor és 12 (0,3%) az acetilszalicilsav monoterápia esetén. A TIMI jelentős vérzés 60 mg tikagrelor mellett megfigyelt emelkedett kockázata elsősorban az egyéb TIMI jelentős vérzések magasabb gyakoriságának a következménye volt, amit az emésztőrendszeri szervrendszeri kategórián belüli események eredményeztek.

A TIMI jelentős vérzésekéhez hasonló, emelkedett vérzési mintázatot észleltek a TIMI jelentős vagy kisebb, valamint a PLATO jelentős és a PLATO jelentős vagy kisebb vérzési kategóriák esetén is (lásd 3. táblázat). A kezelés vérzés miatti abbahagyása gyakoribb volt a 60 mg tikagrelor, mint az acetilszalicilsav monoterápia esetén (sorrendben 6,2% és 1,5%). Ezeknek a vérzéseknek a többsége kevésbé súlyos volt (TIMI orvosi kezelést igénylő besorolást kapott), például epistaxis, véraláfutás és haematoma.

A 60 mg tikagrelor vérzési profilja több, előre meghatározott alcsoportban (pl. életkor, nemi hovatartozás, testtömeg, rassz, földrajzi régió, kísérőbetegségek, egyidejű kezelés és anamnézis) konzisztens volt a TIMI jelentős, a TIMI jelentős vagy kisebb és a PLATO jelentős vérzéses események esetén.

Intracranialis vérzés:

Spontán intracranialis vérzésekről hasonló arányokban számoltak be a 60 mg tikagrelor és az acetilszalicilsav monoterápia esetén (n = 13, 0,2% mindkét terápiás csoportban). A traumás és beavatkozást követő intracranialis vérzések egy kismértékű emelkedést mutattak a 60 mg-os tikagrelor kezelés mellett (n = 15, 0,2%), az acetilszalicilsav monoterápiához képest (n = 10, 0,1%). 6 végzetes kimenetelű intracranialis vérzés volt a 60 mg tikagrelor, és 5 fatális intracranialis vérzés volt az acetilszalicilsav monoterápia mellett. Figyelembe véve a vizsgált populáció jelentős kísérőbetegségeit és cardiovascularis rizikó tényezőit, az intracranialis vérzés incidenciája mindkét terápiás csoportban alacsony volt.

Dyspnoe

A tikagrelorral kezelt betegek dyspnoéről, fulladásérzésről számoltak be. A PLATO vizsgálatban dyspnoéről, mint nemkívánatos eseményről (dyspnoe, nyugalmi dyspnoe, terheléses dyspnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe és nocturnalis dyspnoe) összesítve a tikagrelorral kezelt betegek 13,8%-ánál és a klopidozrellel kezelt betegek 7,8%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálatban a vizsgálatot végzők a tikagrelort szedő betegek 2,2%-ánál, a klopidozrelt szedő betegek 0,6%-ánál gondolták úgy, hogy a dyspnoe oki összefüggésben van a kezeléssel és csak néhány volt súlyos (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidozrel) (lásd 4.4 pont). A legtöbb jelentett dyspnoés tünet intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a legtöbbről, mint a kezelés megkezdése után röviddel jelentkező egyetlen epizódról számoltak be.

A klopidogrelhez viszonyítva, a tikagrelorral kezelt asthmás/COPD-s betegeknek magasabb lehet a nem súlyos dyspnoe (3,29% a tikagrelor, illetve 0,53% a klopidogrel esetén) és a súlyos dyspnoe (0,38% a tikagrelor, illetve 0,00% a klopidogrel esetén) kialakulásának a kockázata. Világosan kifejezve, ez a kockázat magasabb volt, mint a teljes PLATO populációban. A tikagrelort az olyan betegeknek, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az esetek 30%-a 7 napon belül elmúlt. A PLATO-vizsgálatban olyan betegek is részt vettek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor pangásos szívelégtelenségük, COPD-jük vagy asthmájuk volt. Ezek a betegek, valamint az idősek nagyobb valószínűséggel számoltak be dyspnoéről. A tikagrelor esetén a betegek 0,9%-a hagyta abba a vizsgálati hatóanyag szedését dyspnoe miatt, szemben a klopidogrelt szedő betegek 0,1%-ával. A dyspnoe tikagrelor melletti magasabb előfordulási gyakorisága nem járt új vagy súlyosbodó szív- vagy tüdőbetegséggel (lásd 4.4 pont). A tikagrelor nincs hatással a légzésfunkciós vizsgálatokra.

A PEGASUS-vizsgálatban dyspnoéről a naponta kétszer 60 mg tikagrelort szedő betegek 14,2%-ánál és az acetilszalicilsav monoterápiát kapó betegek 5,5%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálathoz hasonlóan a legtöbb dyspnoe intenzitása enyhe - közepesen súlyos volt (lásd 4.4 pont). A dyspnoét jelentett betegek tendenciózusan idősebbek voltak, és a vizsgálat megkezdésekor gyakrabban volt dyspnoéjuk, COPD-jük vagy asthmájuk.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Húgysavszint emelkedés: A PLATO-vizsgálatban a szérum húgysavszint a tikagrelort kapó betegek 22%-ánál emelkedett a normálérték felső határa fölé, szemben a klopidogrelt kapó betegek 13%-ával. A PEGASUS-vizsgálatban a megfelelő számok sorrendben 9,1%, 8,8% és 5,5% voltak a 90 mg tikagrelor, a 60 mg tikagrelor és a placebo esetén. Az átlagos szérum húgysavszint a tikagrelort kapóknál mintegy 15%-kal, míg a klopidogrelt kapóknál mintegy 7,5%-kal emelkedett, és a kezelés leállítását követően a tikagrelort kapóknál mintegy 7%-kal csökkent, de a klopidogrelt kapóknál nem észleltek csökkenést. A PEGASUS-vizsgálatban az átlagos szérum húgysavszint reverzibilis emelkedése sorrendben 6,3% és 5,6% volt a 90 mg tikagrelor és a 60 mg tikagrelor esetén, szemben a placebo-csoportban észlelt 1,5%-os csökkenéssel. A PLATO-vizsgálatban a köszvényes ízületi gyulladás gyakorisága 0,2% volt a tikagrelor, illetve 0,1% volt a klopidogrel esetén. A PEGASUS-vizsgálatban a köszvényre/köszvényes ízületi gyulladásra vonatkozó megfelelő számok sorrendben 1,6%, 1,5% és 1,1% voltak a 90 mg tikagrelor, a 60 mg tikagrelor és a placebo esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A tikagrelor egyszeri, legfeljebb 900 mg-os dóziséig jól tolerálható. Egy egyszeri, emelkedő dózissal végzett vizsgálatban a gastrointestinalis toxicitás volt a dózis-korlátozó tényező. A túlادagolást esetleg kísérő egyéb, klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik a dyspnoe és a ventricularis pauza (lásd 4.8 pont).

Túlادagolás esetén a fenti potenciális mellékhatások jelentkezhetnek, és mérlegelni kell az EKG monitorozását.

Jelenleg nem ismert a tikagrelor hatását visszafordító antidotum, és a tikagrelor nem dialyzálható (lásd 5.2 pont). A túlادagolás kezelésének a helyi standard orvosi gyakorlatot kell követnie. A tikagrelor túlادagolás várható hatása a thrombocytá-gátlásból eredő, elhúzódó vérzési kockázat. Nem valószínű, hogy a thrombocytá-transzfúzió klinikai előnnyel jár az olyan betegeknek, akiknél vérzés áll fenn (lásd 4.4 pont). Vérzés kialakulása esetén egyéb megfelelő szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombocytáaggregáció-gátlók kivéve heparin, ATC kód: B01AC24

Hatásmechanizmus

A Brilique tikagrelor tartalmaz, amely a ciklopentil-triazol-pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy orális, közvetlen hatású, szelektív és reverzibilisen kötődő P2Y₁₂-receptor-antagonista, amely megakadályozza az ADP által mediált P2Y₁₂-dependens thrombocytá-aktivációt és -aggregációt. A tikagrelor nem akadályozza meg az ADP kötődését, viszont a P2Y₁₂-receptorhoz kötődve megakadályozza az ADP-indukálta szignál-transzdukciót. Mivel a thrombocyták részt vesznek az atheroscleroticus betegség thromboticus szövödményeinek kialakulásában és/vagy kifejlődésében, a thrombocytá-funkció gátlása kimutathatóan csökkenti a cardiovascularis események – így például a halál, a myocardialis infarctus vagy a stroke – kockázatát.

A tikagrelor az ekvibratív nukleozid-transzporter-1 (ENT-1) gátlásával a lokális endogén adenozin-szinteket szintén növeli.

A tikagrelor egészséges vizsgálati alanyokban és akut coronaria szindrómás betegekben dokumentáltan növeli a következő, adenozin-indukálta hatásokat: vasodilatatio (a koszorúerekben észlelt véráramlás-növekedések segítségével mérve egészséges önkénteseknél és akut coronaria szindrómás betegeknél; fejfájás), a thrombocytá-funkció gátlása (emberi teljes vérben *in vitro*), valamint dyspnoe. Azonban, a megfigyelt adenozinszint-emelkedések és a klinikai kimenetel közötti kapcsolat (például: morbiditás és mortalitás) nem teljesen tisztázott.

Farmakodinámiás hatások

A hatás kialakulása

Az acetilszalicilsavat kapó, stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél a tikagrelor farmakológiai hatása gyorsan kialakul, amit a 180 mg-os telítő tikagrelor dózis után 0,5 órával a mintegy 41%-os átlagos thrombocytáaggregáció-gátlás (inhibition of platelet aggregation – IPA), és az adag beadása után 2-4 órával kialakuló, 89%-os maximális IPA-hatás igazolt, ami 2-8 órán át fennmaradt. A betegek 90%-ánál az adag bevétele után 2 órával az IPA legnagyobb mértéke > 70% volt.

A hatás megszűnése

Tervezett coronaria by-pass graft műtét esetén a tikagrelorral járó vérzés kockázata a klopidozreléhez viszonyítva magasabb, ha azt a beavatkozás előtt kevesebb mint 96 órával függesztik fel.

Átállítási adatok

A 75 mg klopidozrelről naponta kétszer 90 mg tikagrelorra történő átállítás az IPA 26,4%-os abszolút emelkedését, míg a tikagrelorról klopidozrelre történő átállítás az IPA 24,5%-os abszolút csökkenését eredményezi. A betegek a thrombocytá-gátló hatás megszűnése nélkül átállíthatók klopidozrelről tikagrelorra (lásd 4.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tikagrelor hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai bizonyíték két fázis III vizsgálatból származik:

- A PLATO- [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes] vizsgálat a tikagrelor és a klopidozrel összehasonlítása, mindkettőt acetilszalicilsavval és egyéb standard kezelésekkkel kombinálva.
- A PEGASUS TIMI-54- [Prevention with Tikagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Akute Coronary Syndrome Patients] vizsgálat az acetilszalicilsavval kombinált tikagrelor és az acetilszalicilsav monoterápia összehasonlítása.

PLATO-vizsgálat (akut coronaria szindrómák)

A PLATO-vizsgálatban 18 624 olyan beteg vett részt, aki instabil angina, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST-elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI] tüneteinek kialakulását követő 24 órán belül jelentkezett orvosnál, és elsőként gyógyszeres kezelést kapott, vagy percutan coronaria intervenció (PCI) vagy coronaria by-pass graft műtéten (CABG) esett át.

Klinikai hatásosság

Naponkénti acetilszalicilsav háttérkezelés mellett a naponta kétszer 90 mg tikagrelor a cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke kompozit-végpont megelőzésében jobbnak bizonyult, mint a napi 75 mg klopidozrel, és a különbség a cardiovascularis eredetű halálozásból és a myocardialis infarctusból adódott. A betegek egy 300 mg-os klopidozrel (600 mg is lehetséges volt, ha PCI-jük volt) vagy 180 mg-os tikagrelor telítő dózist kaptak.

Az eredmény korán jelentkezett (a 30. napon az abszolút kockázatcsökkenés [ARR] 0,6% és a relatív kockázatcsökkenés [RRR] 12%), és a terápiás hatás a teljes 12 hónapos időszak alatt változatlanul fennmaradt, ami egy év alatt 1,9%-os ARR-t és 16%-os RRR-t eredményezett. Ez arra utal, hogy a betegek 12 hónapig tartó naponta kétszer 90 mg tikagrelor-kezelésére is alkalmas (lásd 4.2 pont). Ha 54 akut coronaria szindrómás beteget klopidozrel helyett tikagrelorral kezelnek, az 1 atherothromboticus eseményt fog megelőzni: 91 beteg kezelése 1 cardiovascularis eredetű halálozást fog megelőzni (lásd 1. ábra és 4. táblázat).

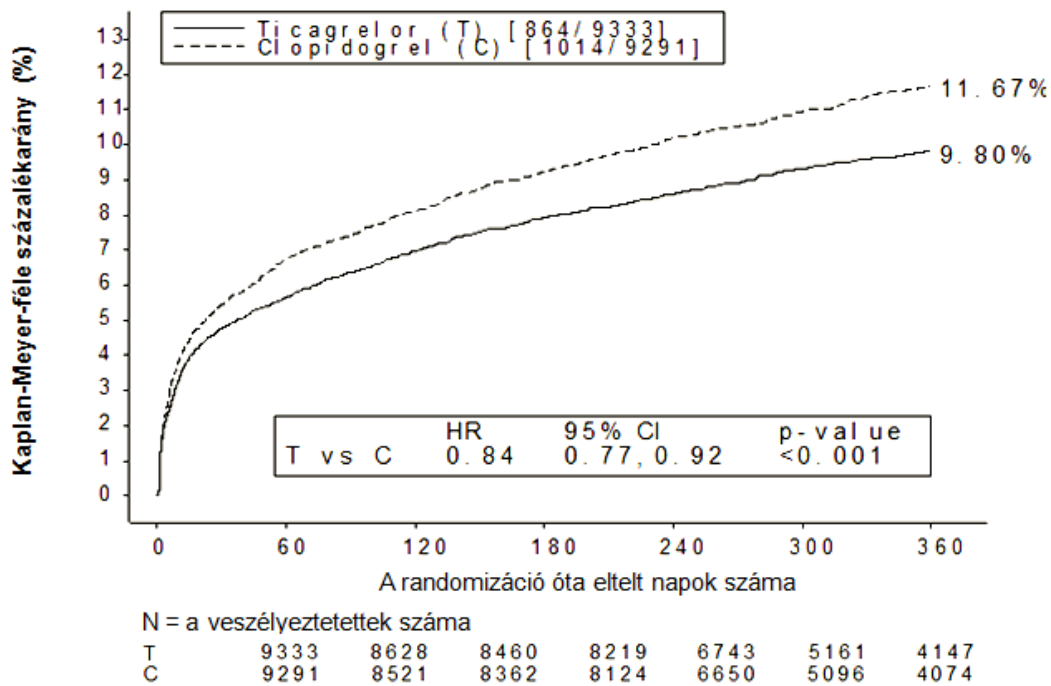
A tikagrelor klopidozrelénél kedvezőbb terápiás hatása sok alcsoportban konzisztensnek tűnik, beleértve a testtömeget, nemet, az anamnesisben szereplő diabetes mellitust, transitoricus ischaemiás attack-ot vagy a nem vérzéses eredetű stroke-ot vagy a revascularisatiót, az egyidejű kezeléseket, beleértve a heparinokat, GpIIb/IIIa inhibitorokat és a protonpumpa inhibitorokat (lásd 4.5 pont), a jellemző esemény végső diagnózisát (STEMI, NSTEMI vagy instabil angina), valamint a randomizáció időpontjában tervezett terápiás módszert (invazív vagy gyógyszeres).

A földrajzi régióval összefüggésben egy gyengén szignifikáns terápiás interakciót észleltek, melynek következtében az elsődleges végpont relatív házárda (HR) a teljes vizsgált populáció mintegy 10%-át képviselő Észak-Amerikában a klopidozrelnél, míg a világ többi részén a tikagrelor esetén volt kedvezőbb (interakciós p-érték = 0,045).

Előzetes elemzések egy, az acetilszalicilsav dózissal való lehetséges összefüggésre utalnak, mivel az acetilszalicilsav növekvő dózisai esetén a tikagrelor hatásosságának csökkenését figyelték meg. A tikagrelor mellett adott naponta fenntartó acetilszalicilsav dózissal 75-150 mg-nak kell lennie (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az 1. ábra a kompozit végpontba tartozó bármelyik esemény első megjelenésének becsült kockázatát mutatja.

1. ábra – A cardiovascularis eredetű halálozásból, myocardialis infarctusból és stroke-ból álló elsődleges klinikai összetett végpont analízise (PLATO)



A tikagrelor a klopidozrelhez képest az instabil angina /NSTEMI és STEMI populációban egyaránt csökkentette az elsődleges kompozit-végpont kialakulását (4. táblázat). Így a naponta kétszer 90 mg Brilique, kis dózisú acetilszalicilsavval együtt, alkalmazható az akut coronaria szindrómás betegeknél (instabil angina, ST elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI]), beleértve a gyógyszeresen kezelt betegeket és azokat is, akiket percutan coronaria intervencióval (PCI) vagy coronaria by-pass grafftal (CABG) kezeltek.

4. táblázat - Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok analízise (PLATO)

	90 mg tikagrelor naponta kétszer (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetke- zett) N = 9333	75 mg klopidogrel naponta egyszer (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetke- zett) N = 9291	ARR^a (%/év)	RRR^a (%) (95%-os CI)	p-érték
Cardiovascularis halálozás, MI (kivéve a néma MI) vagy stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazív szándék	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Gyógyszeres kezelés	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Cardiovascularis halálozás	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (kivéve a néma MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Összmortalitás, MI (kivéve a néma MI), vagy stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Cardiovascularis halálozás, összes MI, stroke, SRI, RI, TIA, vagy egyéb ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Összmortalitás	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitív stent thrombosis	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = abszolút kockázatsökkenés; RRR = relatív kockázatsökkenés = (1-relatív hazárd) × 100%. A negatív RRR a relatív kockázat növekedését jelzi.

^bkivéve a néma myocardialis infarctust.

^cSRI = súlyos, visszatérő ischaemia; RI = visszatérő ischaemia; TIA = transitoricus ischaemiás attack; ATE = arteriás thromboticus esemény. Az összes MI tartalmazza a néma MI-t is, az esemény bekövetkezésének dátuma a diagnosztizálás dátumára cserélve.

^dnominális szignifikancia-érték; minden más, előre definiált hierarchikus módszerrel vizsgálva formálisan is statisztikailag szignifikáns.

PLATO genetikai alvizsgálat

A PLATO-vizsgálatban résztvevő 10 285 beteg CYP2C19 és ABCB1 genotipizálása összefüggéseket jelzett a genotípus-csoportok és a PLATO-vizsgálat eredményei között. A tikagrelornak a jelentős cardiovascularis események csökkentésében mutatott, klopidogrelhez viszonyított kedvezőbb hatását nem befolyásolta jelentősen a betegek CYP2C19 vagy ABCB1 genotípusa. A PLATO-vizsgálat egészéhez hasonlóan, a tikagrelor és a klopidogrel között a CYP2C19 vagy ABCB1 genotípustól függetlenül nem volt különbség a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzésben. A nem CABG-tal összefüggő, jelentős vérzés gyakoribb volt a tikagrelor, mint a klopidogrel esetén az olyan betegeknél, akiknél egy vagy több CYP2C19 működő allél hiányzott, de a klopidogrelhez hasonló volt az olyan betegeknél, akiknél nem hiányzott működő allél.

Kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit

A kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit (cardiovascularis halálozás, MI, stroke vagy a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzés) azt jelzi, hogy az akut coronaria szindrómát követő 12 hónapban a tikagrelornak a klopidozrelhez viszonyított kedvezőbb hatásosságát nem szüntetik meg a jelentős vérzéses események (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p = 0,0257).

Klinikai biztonságosság

Holter alvizsgálat:

A PLATO-vizsgálat alatt a ventricularis pauzák és egyéb, arrhythmias epizódok kialakulásának vizsgálata érdekében a vizsgálatot végzők közel 3000 betegből álló alcsoporton Holter-monitorral végeztek vizsgálatot, és közülük mintegy 2000 betegnél az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt és utána egy hónappal is elvégezték a vizsgálatot. A vizsgált elsődleges változó a ≥ 3 másodperces ventricularis pauzák megjelenése volt. A tikagrelorral kezelt betegeknél az akut fázisban több volt a ventricularis pauza (6,0%), mint a klopidozrel mellett (3,5%), és több volt 1 hónappal később is, a Brilique esetén 2,2%, a klopidozrel esetén pedig 1,6% (lásd 4.4 pont). A ventricularis pauzák gyakoribbá válása az akut coronaria szindróma akut fázisában még kifejezettebb volt az olyan, tikagrelorral kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus szívelégtelenség szerepelt (9,2%, illetve 5,4% az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében nem volt krónikus szívelégtelenség; a klopidozrellel kezelt betegeknél 4,0% azoknál, akiknek az anamnézisében szerepelt, illetve 3,6% azoknál, akiknek az anamnézisében nem szerepelt krónikus szívelégtelenség). Ez a különbség nem jelentkezett 1 hónap múlva: sorrendben 2,0% a tikagrelort kapó olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében szerepelt krónikus szívelégtelenség, illetve 2,1% azoknál, akiknél az nem szerepelt, míg ugyanez a klopidozrelt kapó betegeknél sorrendben 3,8%, illetve 1,4% volt. Ennek a különbségnek azonban ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (a pacemaker beültetést is beleértve).

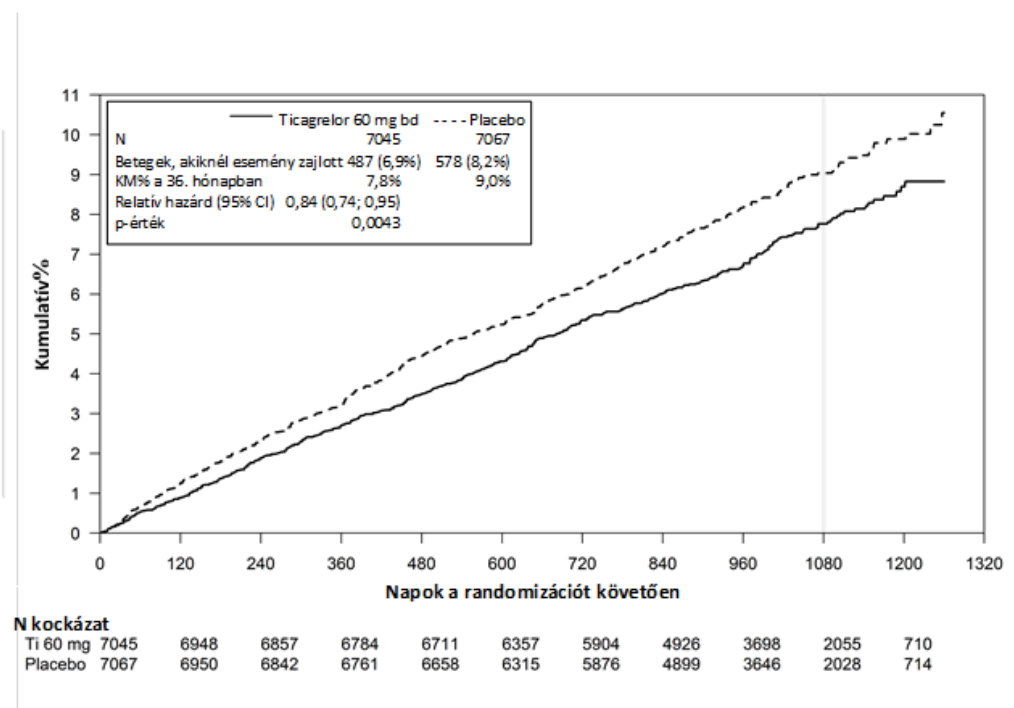
PEGASUS-vizsgálat (anamnézisben szereplő myocardialis infarctus)

A PEGASUS TIMI-54-vizsgálat egy 21 162 beteggel végzett, eseményvezérelt, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú, nemzetközi multicentrikus vizsgálat volt, azzal a céllal, hogy felmérje az atherothromboticus események kis dózisú acetilszalicilsavval kombinált (75-150 mg), 2 dózisban adott tikagrelorral történő prevencióját (vagy naponta kétszer 90 mg, vagy naponta kétszer 60 mg), az önmagában adott acetilszalicilsavhoz képest, olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében MI szerepelt, és az atherothrombosis további kockázati tényezőivel is rendelkeznek.

Azok a betegek voltak alkalmasak a részvételre, akik 50 évesek vagy idősebbek voltak, akiknek az anamnézisében MI szerepelt (a randomizáció előtt 1-3 évvel), és az atherothrombosis alábbi kockázati tényezői közül legalább egyvel rendelkeztek: életkor ≥ 65 év, gyógyszeres kezelést igénylő diabetes mellitus, egy második korábbi MI, több érre terjedő koszorúér-betegség vagy krónikus, nem végállapotú veseműködési zavar.

A betegek nem voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre, ha P2Y₁₂-receptor antagonistá, dipiridamol, cilosztazol vagy antikoaguláns kezelés alkalmazását tervezték náluk a vizsgálati időszak alatt, ha véralvadási zavaruk volt vagy a kórelőzményükben ischaemiás stroke vagy intracranialis vérzés, központi idegrendszeri daganat vagy intracranialis vascularis rendellenesség szerepelt, ha a megelőző 6 hónapban gastrointestinalis vérzésük, vagy az előző 30 napon belül nagy műtétjük volt.

2. ábra – A cardiovascularis eredetű halálozásból, myocardialis infarctusból és stroke-ból álló elsődleges klinikai összetett végpont analízise (PEGASUS)



5. táblázat - Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok analízise (PEGASUS)

Jellemző tulajdonságok	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor +ASA N = 7045			ASA monoterápia (n = 7067)		p-érték
	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	HR (95%-os CI)	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	
Elsődleges végpont						
CV eredetű halálozás/MI/Stroke	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
CV halálozás	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Stroke	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337

	Naponta kétszer 60 mg tikagrelor +ASA N = 7045			ASA monoterápia (n = 7067)		p-érték
Jellemző tulajdonságok	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	HR (95%-os CI)	Betegek akiknél esemény zajlott	KM %	
Másodlagos végpont						
CV halálozás	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Összmortalitás	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

A relatív házárdot és a p-értékeket a tikagrelor vs. acetilszalicilsav monoterápia esetén a Cox-féle arányos házárd modellből került külön-külön számításra, úgy, hogy a terápiás csoport volt az egyetlen, feltáró jellegű változó.

A KM százalékarány a 36. hónapban került kiszámításra.

Megjegyzés: a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke összetevők esetén az első események száma minden egyes összetevő esetén az első esemény aktuális száma, és nem adódik hozzá az összetett végpontban lévő események számához. (s) Statisztikai szignifikanciát jelez.

CI = konfidencia intervallum CV = cardiovascularis; HR = relatív házárd; KM = Kaplan-Meier; MI = myocardialis infarctus; N = betegek száma.

Mind a naponta kétszer 60 mg-os, mind a naponta kétszer 90 mg-os, acetilszalicilsavval kombinált tikagrelor adagolási rend jobb volt az atherothromboticus események megelőzésében, mint a monoterápiában adott acetilszalicilsav (összetett végpont: cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke), és konzisztens terápiás hatást mutatott a teljes vizsgálati időszak alatt, ami egy 16%-os relatív kockázatcsökkenést (RRR) és egy 1,27%-os abszolút kockázatcsökkenést (ARR) eredményezett a 60 mg tikagrelor, és egy 15%-os RRR-t és egy 1,19%-os ARR-t eredményezett a 90 mg tikagrelor esetén.

Noha a 90 mg és a 60 mg hatásossági profilja hasonló volt, bizonyíték van arra, hogy az alacsonyabb dózis tolerabilitása és a vérzéses kockázattal és dyspnoéval összefüggő biztonságossági profilja jobb. Ezért azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében MI szerepel, és magas náluk az atherothromboticus események kialakulásának a kockázata, az atherothromboticus események (cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke) megelőzésére csak az acetilszalicilsavval együtt adott, naponta kétszer 60 mg Brilique javasolt.

Az önmagában adott acetilszalicilsavhoz képest a naponta kétszer 60 mg tikagrelor jelentősen csökkentette a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke elsődleges összetett végpontot. Az összes összetevő hozzájárult az elsődleges összetett végpont csökkenéséhez (cardiovascularis eredetű halálozás 17% RRR, MI 16% RRR és stroke 25% RRR).

Az összetett végpontra vonatkozó relatív kockázatcsökkenés az 1-360 nap között (17% RRR), valamint a 361. napot követően (16% RRR) hasonló volt. A tikagrelor hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 3 éven túli, kiterjesztett kezeléssel kapcsolatosan.

Klinikailag stabil betegeknél MI után 2 éven túl vagy több mint 1 évvel a korábbi ADP-receptor-inhibitor kezelés befejezése után nem volt bizonyíték a naponta kétszer 60 mg tikagrelor-kezelés bevezetésének előnyéről (nem volt csökkenés az elsődleges összetett végpontban a cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke esetében, míg növekedés volt a jelentős vérzés esetében) (szintén lásd 4.2 pont).

Klinikai biztonságosság

A naponta kétszer 60 mg tikagrelor-kezelés során vérzés és dyspnoe következtében a kezelés abbahagyásának aránya nagyobb volt a ≥ 75 éves betegeknél (42%), mint a fiatalabb betegeknél

(23-31%), illetve a ≥ 75 éves betegekénél a placebohoz viszonyítva 10%-nál nagyobb eltéréssel (42% vs. 29%).

Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettősvak, párhuzamos csoportos III. fázisú (HESTIA 3) vizsgálatba 193 gyermekkorú (2 évestől betöltött 18 éves korig) sarlósejtes vérszegénységben szenvedő beteget randomizáltak, akik vagy placebót vagy a testtömegüktől függően, napi kétszer 15 mg-tól 45 mg dóziséig tikagrelort kaptak. A tikagrelor dinamikus egyensúlyi állapotban a dózis bevétele előtt 35%-os és 2 órával a dózis bevétele után 56%-os átlagos thrombocyta-gátlást eredményezett.

A vaso-okkluzív krízis tekintetében, a placebohoz képest, a tikagrelornak nem volt terápiás előnye.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Brilique vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől akut coronaria szindrómában és ha az anamnézisben myocardialis infarctus (MI) szerepelt (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tikagrelor lineáris farmakokinetikát mutat, és a tikagrelor és az aktív metabolit (AR-C124910XX) expozíciója 1260 mg-ig megközelítőleg a dózissal arányosak.

Felszívódás

A tikagrelor felszívódása gyors, a medián t_{max} kb. 1,5 óra. A fő keringő metabolit, az AR-C124910XX (szintén aktív) tikagrelorból történő képződése gyors, a medián t_{max} kb. 2,5 óra. Egyetlen 90 mg-os tikagrelor adag egészséges alanyoknak, éhgyomorra történő, *per os* adását követően a C_{max} 529 ng/ml és az AUC 3451 ng×h/ml. A metabolit – anyavegyület arány a C_{max} mellett 0,28 és az AUC esetén 0,42. A tikagrelor és az AR-C124910XX farmakokinetikai tulajdonságai azoknál a betegekénél, akiknek az anamnézisében MI szerepel, általánosságban az akut coronaria szindrómás populációéhoz hasonló volt. A PEGASUS-vizsgálat populációs farmakokinetikai analízise alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú medián tikagrelor C_{max} 391 ng/ml, az AUC pedig 3801 ng×h/ml volt a 60 mg tikagrelor esetén. A 90 mg tikagrelor esetén a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} 627 ng/ml és az AUC 6255 ng×h/ml volt.

A tikagrelor átlagos abszolút biohasznosulását 36%-osnak becsülték. Magas zsírtartalmú étel fogyasztása a tikagrelor AUC 21%-os növekedését, és az aktív metabolit C_{max} -ának 22%-os csökkenését idézte elő, de nem befolyásolta a tikagrelor C_{max} -át vagy az aktív metabolit AUC-jét. Ezeknek a kis változásoknak a klinikai jelentőségét minimálisnak tartják. Ezért a tikagrelor étkezés közben vagy attól függetlenül is adható. A tikagrelor és az aktív metabolit is P-gp szubsztrát.

A tikagrelor szájon diszpergálódó tabletták bioekvivalensek voltak az egészben alkalmazott filmtablettákkal (AUC- és C_{max} -értékek 80-125% között a tikagrelor és az aktív metabolit esetében), amikor azok a nyálban diszpergálódtak és víz nélkül nyelték le, vagy vízben szuszpendálták és nazogasztrikus szondán át juttatták a gyomorba. Amikor a szájon diszpergálódó tablettát a nyálban diszpergálódott és vízzel nyelték le, a tikagrelor AUC-értéke hasonló volt, míg a C_{max} -értéke körülbelül 15%-kal alacsonyabb volt, mint a filmtabletta esetén. Nem valószínű, hogy a C_{max} -értékben észlelt kis eltérésnek klinikai jelentősége lenne.

Eloszlás

A tikagrelor dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 87,5 liter. A tikagrelor és az aktív metabolit nagymértékben kötődik a human plazmaproteinhez (> 99,0%).

Biotranszformáció

A CYP3A4 a tikagrelor metabolizmusáért és az aktív metabolit kialakulásáért felelős fő enzim, és más, CYP3A-szubsztrátokkal való interakciójuk az aktiváción át az inhibícióig terjed.

A tikagrelor fő metabolitja az AR-C124910XX, ami a thrombocytá P2Y₁₂ ADP-receptorához történő *in vitro* kötődés mérése alapján szintén aktív. Az aktív metabolit szisztémás expozíciója a tikagrelor esetén elértek megközelítőleg a 30-40%-a.

Elimináció

A tikagrelor eliminációjának elsődleges útvonala a hepaticus metabolizmus. Radioaktív izotóppal jelölt tikagrelor adásakor az átlagosan visszanyerhető radioaktivitás mintegy 84% (57,8%-a székletből, 26,5%-a vizeletből). A vizeletből visszanyerhető tikagrelor és aktív metabolit egyaránt kevesebb, mint a dózis 1%-a. Az aktív metabolit eliminációjának elsődleges útvonala legnagyobb valószínűséggel a biliaris szekréció. Az átlagos t_{1/2} a tikagrelor esetén mintegy 7 óra, és az aktív metabolit esetén kb. 8,5 óra volt.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

A populációs farmakokinetikai analízisek során idős (≥ 75 év), akut coronaria szindrómás betegeknél magasabb expozíciót észleltek mind a tikagrelor (a C_{max} és az AUC esetén is egyaránt kb. 25%-kal), mind pedig az aktív metabolit esetén, mint a fiatalabb betegeknél. Ezeket a különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Sarlósejtes vérszegénységben szenvedő gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A HESTIA 3-vizsgálatban 2 évestől a betöltött 18 éves korig vettek részt betegek, akik testtömege ≥ 12 kg - > 24 kg, > 24 kg - ≤ 48 kg és > 48 kg volt, 15 mg-os szájjban diszpergálódó, gyermekeknek való tablettá formájában kaptak tricagrelort, rendre 15 mg, 30 mg és 45 mg dózisban naponta kétszer. A populációs farmakokinetikai analízis alapján, dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos AUC-érték 1095 ng×óra/ml és 1458 ng×óra/ml között volt, és a C_{max}-érték 143 ng/ml és 206 ng/ml között volt.

Nem

Nőknél magasabb tikagrelor- és aktív metabolit-expozíciót észleltek, mint a férfiaknál. A különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek.

Beszűkült veseműködés

A tikagrelor expozíciója megközelítőleg 20%-kal alacsonyabb, és az aktív metabolit expozíciója megközelítőleg 17%-kal magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/min), mint az egészséges veseműködésűeknél.

Az olyan haemodialysis-kezelésben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, akiknek a dialysis-mentes napon 90 mg tikagrelort adtak, az AUC- és a C_{max}-értékük 38%-kal és 51%-kal magasabb volt, a normális veseműködésű alanyokhoz képest. Az expozíció hasonló növekedését figyelték meg, amikor a tikagrelort közvetlenül a dialysis-kezelés előtt adták (sorrendben 49% és 61%), azt mutatva, hogy a tikagrelor nem dialyzálható. Az aktív metabolit expozíciója kisebb mértékben emelkedett (AUC 13-14% és C_{max} 17-36%). A tikagrelor thrombocytáaggregációt-gátló (inhibition of platelet aggregation – IPA) hatása a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél független volt a dialysis-kezeléstől, és hasonló volt a normális veseműködésű alanyokéhoz (lásd 4.2 pont).

Beszűkült májműködés

A tikagrelor C_{max}-a 12%-kal és AUC-je 23%-kal volt magasabb a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint a nekik megfelelő, de egészséges egyéneknek, ugyanakkor a tikagrelor IPA hatása a két csoport esetén hasonló volt. Az enyhén beszűkült májműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A tikagrelort súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták, és a közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél nincs farmakokinetikai információ. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor egy vagy több májfunkciós vizsgálati

eredmény közepes vagy súlyos mértékben megemelkedett, a tikagrelor plazmakoncentráció átlagosan hasonló vagy kissé magasabb volt, mint azoknál, akiknél a kiindulási értékek nem voltak emelkedettek. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem javasolt a dózis módosítása (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Etnikai hovatartozás

Ázsiai eredetű betegeknél az átlagos biohasznosulás 39%-kal magasabb, mint a fehér betegeknél. A magukat fekete bőrűnek mondó betegeknél a tikagrelor biohasznosulása 18%-kal alacsonyabb volt, mint a fehér betegeknél. Klinikai farmakológiai vizsgálatokban a tikagrelor-expozíció (C_{max} és AUC) a japán személyeknél mintegy 40%-kal (testtömegre történő korrekciót követően 20%-kal) magasabb volt, mint a fehéréknél. A saját magukat spanyolajkúnak vagy latinamerikainak azonosító betegeknél az expozíció hasonló volt, mint a fehér bőrűeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási vizsgálatokból származó, a tikagrelorral és annak fő metabolitjával kapcsolatos preklinikai adatok embernél nem igazolták a mellékhatások elfogadhatatlan kockázatát.

Több állatfajnál a klinikailag releváns expozíciós szintek mellett gastrointestinalis irritációt figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Nőstény patkányoknál a tikagrelor nagy dózisban a méhdaganatok (adenocarcinomák) és a máj adenomák magasabb előfordulási gyakoriságát mutatta. A méhdaganatok kialakulásának mechanizmusa valószínűleg a hormonális egyensúly felborulása, ami patkányoknál tumorok kialakulásához vezethet. A máj adenomák kialakulási mechanizmusa valószínűleg egy, a májban lévő, a rácsálókra specifikus enzim indukciója. Ezért a karcinogenitási eredmények emberek esetében valószínűleg irrelevánsnak tekinthetők.

Patkányoknál anyai toxicitást okozó dózisos mellett (5,1-es biztonságossági határ) minor fejlődési anomáliákat észleltek. Nyulaknál anyai toxicitást nem okozó, magas dózisok mellett a magzatoknál a máj érésének és a csontváz fejlődésének kismértékű késését észlelték (4,5-es biztonságossági határ).

Patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatok az anyai testtömeg-növekedés enyhe csökkenésével, valamint a neonatális életképesség és a születési súly csökkenésével, és lassabb növekedéssel járó reprodukív toxicitást mutattak. A tikagrelor nőstény patkányoknál szabálytalan ciklusokat (elsősorban megnyúlt ciklusokat) idézett elő, de összességében nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok fertilitását. A radioaktív izotóppal jelölt tikagrelorral végzett farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az anyavegyület és annak metabolitjai patkányoknál kiválasztódnak az anyatejbe (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Kroszpovidon (E1202)
Xilit (E967)
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341)
Nátrium-sztearil-fumarát
Hidroxipropilcellulóz (E463)
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

8 vagy 10 tablettát tartalmazó, Al/Al, adagonként perforált buboréksomagolás, 10 × 1 tableta (1 buboréksomagolás); 56 × 1 tableta (7 buboréksomagolás) és 60 × 1 tableta (6 buboréksomagolás) kartondobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/655/012-014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. december 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 60 mg filmtabletta
tikagrelor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg tikagrelor filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
168 filmtabletta
180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

brilique 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 60 mg tableta
tikagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap/Hold jelkép

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NAPTÁR BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 60 mg tableta
tikagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H K SZE CS P SZO V
Nap/Hold jelkép

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg filmdoboz
tikagrelor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg tikagrelor filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmdoboz
56 filmdoboz
60 filmdoboz
100×1 filmdoboz
168 filmdoboz
180 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

brilique 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg tableta
tikagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg tableta
tikagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap/Hold jelkép

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NAPTÁR BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg tableta
tikagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H K SZE CS P SZO V
Nap/Hold jelkép

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg szájbán diszpergálódó tabletta
tikagrelor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg tikagrelor szájbán diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 × 1 szájbán diszpergálódó tabletta
56 × 1 szájbán diszpergálódó tabletta
60 × 1 szájbán diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/655/012 10 × 1 szájbán diszpergálódó tableta
EU/1/10/655/013 56 × 1 szájbán diszpergálódó tableta
EU/1/10/655/014 60 × 1 szájbán diszpergálódó tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

brilique 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brilique 90 mg szájban diszpergálódó tabletta
tikagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Brilique 60 mg filmtabletta tikagrelor

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Brilique és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Brilique szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Brilique-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Brilique-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Brilique és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Brilique?

A Brilique egy tikagrelor nevű hatóanyagot tartalmaz. A vérlemezke-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Brilique?

A Brilique-et acetilszalicilsavval (egy másik, a vérlemezkek összecsapódását gátló szer) kombinációban kizárólag felnőtteknél alkalmazzák. Azért adták Önnek ezt a gyógyszert, mert:

- szívrohama volt több mint egy évvel ezelőtt.

Csökkenti annak az esélyét, hogy egy másik szívrohama, szélütése legyen, vagy egy szív- és érrendszeri betegségben haljon meg.

Hogyan hat a Brilique?

A Brilique az úgynevezett vérlemezkékre hat (ezeket trombocitáknak is nevezik). A vérnek ezek a nagyon kicsi sejtjes elemei úgy segítenek elállítani a vérzést, hogy összetapadnak, és az átvágott vagy megsérült ereken eltömítik a parányi lyukakat.

Azonban a vérlemezkékből a szívben és az agyban lévő beteg ereken belül is ki tud alakulni vérrög. Ez nagyon veszélyes lehet, mert:

- a vérrög teljesen megállíthatja a vérkeringést, ez szívrohamot (miokardiális infarktust) vagy szélütést (sztrókot) okozhat, vagy
- a vérrög részlegesen elzárhatja a szívbe vezető ereket, ez csökkenti a szív vérellátását. Ez múltó jellegű mellkasi fájdalmat (úgynevezett „instabil anginát”) okozhat.

A Brilique segít megakadályozni a vérlemezkek összetapadását. Ez csökkenti egy, a véráramlást csökkentő vérrög képződésének esélyét.

2. Tudnivalók a Brilique szedése előtt

Ne szedje a Brilique-et

- ha allergiás a tikagrelorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg vérzik.
- ha agyvérzés okozta szélütése volt.
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák),
 - klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák),
 - nefazodon (egy depresszió ellenes szer),
 - ritonavir és atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák).

Ne szedje a Brilique-et, ha a fentiek bármelyike is igaz Önre. Amennyiben nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Brilique szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnél nagyobb a vérzés veszélye:
 - egy friss, súlyos sérülés következtében,
 - egy friss műtét következtében (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is, kérdezze meg erről fogorvosát),
 - egy, a véralvadást érintő betegség miatt,
 - egy közelmúltban lezajlott gyomor vagy bélvérzés miatt (például gyomorfekély vagy vastagbél polip),
- ha a Brilique szedése alatt bármikor műtetre vár (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is). Erre azért van szükség, mert nagyobb a vérzés kialakulásának a kockázata. Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a műtét előtt 5 nappal hagyja abba a gyógyszer szedését.
- Ha a pulzusszáma kórosan alacsony (általában alacsonyabb, mint 60 ütés percenként), és még nem ültettek be Önnek olyan készüléket, amely szabályozná a szívritmusát (pészméker).
- Ha asztmája vagy más tüdőbetegsége vagy nehézlégzése van.
- Ha rendellenes légzési mintázat alakul ki, például felgyorsul, lelassul vagy rövid ideig abbamarad a légzése. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e további vizsgálat.
- Ha bármilyen májbetegsége volt, vagy korábban bármilyen olyan betegsége volt, ami a máját érinthette.
- Ha egy vérvizsgálat azt mutatta, hogy a szokásosnál nagyobb mennyiségű húgysav van a vérében.

Ha a fentiek bármelyike is igaz Önre (vagy amennyiben nem biztos benne), akkor a gyógyszer szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön együttesen alkalmazza a Brilique-et és a heparint:

- Kezelőorvosa elrendelheti a vérminta diagnosztikai vizsgálatát, ha Önnél felerül a gyanú egy ritka, heparin okozta vérlemezke rendellenességre. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy együttesen alkalmazza a Brilique-et és a heparint, mert a Brilique befolyásolhatja a diagnosztikai vizsgálatokat.

Gyermekek és serdülők

A Brilique alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Brilique

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Brilique befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását, és néhány gyógyszer is hatással lehet a Brilique-re.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rozuvasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer),

- napi 40 mg-os adagot meghaladó szimvasztatin vagy lovasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- rifampicin (egy antibiotikum),
- fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák),
- ciklosporin (a szervezet védekezőrendszere működésének csökkentésére alkalmazzák),
- kinidin és diltiazem (szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák),
- béta-blokkolók és verapamil (magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák),
- morfin és egyéb opioidok (erős fájdalom kezelésére alkalmazzák).

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi, amelyek növelhetik Önnél a vérzés kockázatát:

- szájon át szedhető véralvadásgátlók, gyakran vérhígítóknak is nevezik azokat, közéjük tartozik a warfarin.
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (rövidítve NSAID-ok), amiket gyakran fájdalomcsillapítóként szednek, mint például az ibuprofén és a naproxén.
- depresszió ellenes szerként szedett szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (rövidítve SSRI-k), mint például a paroxetin, szertralin és citalopram.
- más gyógyszerek, mint például a ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a nefazodon (egy depresszió ellenes szer), a ritonavir és az atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák), a ciszaprid (a gyomorégés kezelésére alkalmazzák), ergot alkaloidok (migrén és fejfájás kezelésére alkalmazzák).

Azért is mondja el kezelőorvosának, mert ha Brilique-et szed, akkor Önnél magasabb lehet a vérzés veszélye, ha a kezelőorvosa „fibrinolitikumoknak”, gyakran vérrögoldóknak is nevezett gyógyszert, például sztreptokinázt vagy alteplázt ad Önnek.

Terhesség és szoptatás

A Brilique alkalmazása nem javasolt, ha Ön terhes, vagy ha teherbe eshet. A fogamzóképes nőknek ennek a gyógyszernek a szedése alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Ha szoptat, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Brilique ez idő alatti szedésének előnyeit és kockázatait.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Brilique befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a gyógyszer szedése közben szédül vagy zavart, legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Brilique-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Brilique-et kell szedni?

- A szokásos adag naponta kétszer egy 60 mg-os tablettá. Addig folytassa a Brilique szedését, amíg kezelőorvosa azt mondja Önnek.

- A gyógyszert minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be (például egy tablettát reggel és egyet este).

A Brilique szedése más, a vérrögzépződés gátlására alkalmazott gyógyszerekkel

Kezelőorvosa általában azt is mondja majd Önnek, hogy szedjen acetilszalicilsavat. Ez egy olyan hatóanyag, ami sok véralvadásgátló gyógyszerben jelen van. Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy mennyit szedjen belőle (rendszerint napi 75-150 mg-ot).

Hogyan kell szedni a Brilique-et?

- A tablettát beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.
- A buboréksomagolás megnézésével le tudja ellenőrizni, hogy mikor vett be utoljára egy Brilique tablettát. Van rajta egy napot (a reggeli gyógyszerhez) és egy holdat (az estihez) ábrázoló kép. Ez megmutatja Önnek, hogy bevette-e az adagját.

Ha nem tudja lenyelni a tablettát

Ha nem tudja lenyelni a tablettát, az alábbiak szerint összetörheti, és vízzel elkeverheti azt:

- Törje a tablettát finom porrá.
- Öntse a port fél pohár vízbe.
- Keverje el, és igya meg azonnal.
- Öblítse ki az üres poharat további félpohárnyi vízzel, hogy a pohárban ne maradjon gyógyszer, majd igya meg azt is.

Ha kórházban van, lehet, hogy egy, az orrán keresztül a gyomrába vezetett csövön át (nazogasztrikus szonda), kevés vízzel összekeverve adják be Önnek ezt a tablettát.

Ha az előírtnál több Brilique-et vett be

Ha az előírtnál több Brilique-et vett be, forduljon orvoshoz vagy azonnal menjen kórházba! Vigye magával a gyógyszer csomagolását. Önnél fokozott lehet egy vérzés kialakulásának a kockázata.

Ha elfelejtette bevenni a Brilique-et

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be a következő adagot a szokott időben.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Brilique szedését

Ne hagyja abba a Brilique szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával. Szedje a gyógyszert rendszeresen, és addig, amíg kezelőorvosa felírja Önnek. Ha abbahagyja a Brilique szedését, az növelheti annak esélyét, hogy újabb szívrohamra vagy szélütésre (sztrókja) legyen, vagy szív- és érrendszeri betegségben meghaljon.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások fordulhatnak elő ennél a gyógyszernél:

A Brilique befolyásolja a véralvadást, így a legtöbb mellékhatás a vérzéssel függ össze. A szervezet bármely részén előfordulhat vérzés. Bizonyos vérzések gyakoriak (mint például a véraláfutás és az orrvérzés). A súlyos vérzés nem gyakori, de életveszélyes lehet.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét észleli – lehet, hogy sürgős orvosi segítségre van szüksége:

- **Az agyvérzés vagy a koponyaűri vérzés nem gyakori mellékhatás, és a szélütés olyan tüneteit okozhatja, mint például:**
 - hirtelen kialakuló zsibbadás vagy gyengeség a karjában, lábában vagy az arcán, különösen akkor, ha az csak a test egyik oldalán van.

- hirtelen kialakuló zavartság, beszédzavar vagy ha hirtelen problémát okoz megérteni másokat.
 - hirtelen kialakuló járászavar vagy egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar.
 - hirtelen kialakuló szédülés vagy ismert ok nélkül, hirtelen kialakuló, erős fejfájás.
- **A vérzés tünetei például:**
 - súlyos vérzés vagy olyan vérzés, amit nem tud elállítani,
 - váratlan vérzés vagy hosszú ideig tartó vérzés,
 - rózsaszínű, vörös vagy barna vizelet,
 - piros vér hányása vagy a hányadék úgy néz ki, mint a „kávészacc”,
 - vörös vagy fekete széklet (olyan, mint a kátrány),
 - vér felköhögése vagy vérhányás.
 - **Ájulás (szinkópe)**
 - az agyi véráramlás hirtelen lecsökkenése miatt bekövetkező, átmeneti eszméletvesztés (gyakori).
 - **Trombotikus trombocitopéniás purpurának (TTP) nevezett véralvadási zavar jelei, mint a**
 - láz, valamint vöröses pöttyök a bőrön és a szájban (melyeket purpurának neveznek), ezekhez társulhat a bőr vagy a szem sárga elszíneződése (sárgaság) és tisztázatlan eredetű nagyfokú fáradtság vagy zavartság.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a következők valamelyikét észleli:

- **fulladásérzés – ez nagyon gyakori.** Ez lehet a szívbetegsége vagy más ok miatt, vagy lehet a Brilique mellékhatása is. A Brilique-vel összefüggő légszomj rendszerint enyhe, és hirtelen, váratlanul kialakuló, levegő utáni vágy jellemzi, ami általában nyugalmi állapotban jelentkezik, és a kezelés első heteiben fordulhat elő, és többnyire elmúlhat. Ha nehézlégzése rosszabbodik, vagy sokáig tart, mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosa dönt majd arról, hogy az igényel-e kezelést vagy további vizsgálatokat.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- magas húgysavszint a vérben (vizsgálatok mutatják ki),
- vérképzőszervi betegségek okozta vérzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- véraláfutás,
- fejfájás,
- szédülés vagy úgy érzi, mintha forogna a szoba,
- hasmenés vagy emésztési zavar,
- hányinger,
- székrekedés,
- bőrkiütés,
- viszketés,
- erős izületi fájdalom és duzzanat – ezek a köszvény tünetei,
- szédülés vagy szédélgés vagy homályos látás – ezek az alacsony vérnyomás tünetei,
- orrvérzés,
- műtét utáni vagy vágásokból (például borotválkozás közbeni) és sebekből eredő, a szokásosnál erősebb vérzés,
- a gyomornyálkahártyából eredő vérzés (fekély),
- fogínyvérzés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció – a bőrkiütés, viszketés vagy az arc feldagadása vagy az ajkak/nyelv feldagadása egy allergiás reakció jelei lehetnek,

- zavartság,
- a szemében lévő vér okozta látásproblémák,
- a normális havivérzésnél (menstruációnál) erősebb vagy attól eltérő időben jelentkező hüvelyi vérzés,
- fájdalmas duzzanatot okozó ízületen belüli vagy izomvérzés,
- vér a fülében,
- belső vérzés, ami szédülést vagy szédélgést okozhat.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- kórosan alacsony pulzusszám (általában kevesebb, mint 60 ütés percenként).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Brilique-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Brilique?

- A készítmény hatóanyaga a tikagrelor. Minden filmtabletta 60 mg tikagrelort tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: mannit (E421), kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).
Tabletta filmbevonat: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 400, fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Brilique külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Filmtabletta (tabletta): Kerek, mindkét oldalán domború, rózsaszínű, filmbevonattal ellátott tablettá, egyik oldalán „T”, felette „60” jelzéssel.

A Brilique a következő formákban kapható:

- 60 és 180 tablettát tartalmazó hagyományos buborékcsoomagolás (nap/hold jelképekkel), kartondobozban,
- 14, 56 és 168 tablettát tartalmazó, naptár buborékcsoomagolás (nap/hold jelképekkel), kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

Gyártó:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Slovenija

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

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Brilique 90 mg filmtabletta tikagrelor

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Brilique és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Brilique szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Brilique-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Brilique-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Brilique és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Brilique?

A Brilique egy tikagrelor nevű hatóanyagot tartalmaz. A vérlemezke-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Brilique?

A Brilique-et acetilszalicilsavval (egy másik, a vérlemezkek összecsapódását gátló szer) kombinációban kizárólag felnőtteknél alkalmazzák. Azért adták Önnek ezt a gyógyszert, mert:

- szívrohamra volt, vagy
- instabil anginája volt (kezelés ellenére is jelentkező angina vagy mellkasi fájdalom).

Csökkenti annak az esélyét, hogy egy másik szívrohamra, szélütésre legyen, vagy egy szív- és érrendszeri betegségben haljon meg.

Hogyan hat a Brilique?

A Brilique az úgynevezett vérlemezkékre hat (ezeket trombocitáknak is nevezik). A vérnek ezek a nagyon kicsi sejtes elemei úgy segítenek elállítani a vérzést, hogy összetapadnak, és az átvágott vagy megsérült erekben eltömítik a parányi lyukakat.

Azonban a vérlemezkékből a szívben és az agyban lévő beteg erekben belül is ki tud alakulni vérrög. Ez nagyon veszélyes lehet, mert:

- a vérrög teljesen megállíthatja a vérkeringést, ez szívrohamot (miokardiális infarktust) vagy szélütést (sztrókot) okozhat, vagy
- a vérrög részlegesen elzárhatja a szívbe vezető ereket, ez csökkenti a szív vérellátását. Ez múló jellegű mellkasi fájdalmat (úgynevezett „instabil anginát”) okozhat.

A Brilique segít megakadályozni a vérlemezkek összetapadását. Ez csökkenti egy, a véráramlást csökkentő vérrög képződésének esélyét.

2. Tudnivalók a Brilique szedése előtt

Ne szedje a Brilique-et

- ha allergiás a tikagrelorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg vérzik.
- ha agyvérzés okozta szélütése volt.
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák),
 - klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák),
 - nefazodon (egy depresszió ellenes szer),
 - ritonavir és atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák).

Ne szedje a Brilique-et, ha a fentiek bármelyike is igaz Önre. Amennyiben nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Brilique szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnél nagyobb a vérzés veszélye:
 - egy friss, súlyos sérülés következtében,
 - egy friss műtét következtében (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is, kérdezze meg erről fogorvosát),
 - egy, a véralvadást érintő betegség miatt,
 - egy közelmúltban lezajlott gyomor vagy bélvérzés miatt (például gyomorfekély vagy vastagbél polip),
- ha a Brilique szedése alatt bármikor műtétre vár (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is). Erre azért van szükség, mert nagyobb a vérzés kialakulásának a kockázata. Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a műtét előtt 5 nappal hagyja abba a gyógyszer szedését.
- Ha a pulzusszáma kórosan alacsony (általában alacsonyabb, mint 60 ütés percenként), és még nem ültettek be Önnek olyan készüléket, amely szabályozná a szívritmusát (pészméker).
- Ha asztmája vagy más tüdőbetegsége vagy nehézlégzése van.
- Ha rendellenes légzési mintázat alakul ki, például felgyorsul, lelassul vagy rövid ideig abbamarad a légzése. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e további vizsgálat.
- Ha bármilyen májbetegsége volt, vagy korábban bármilyen olyan betegsége volt, ami a máját érinthette.
- Ha egy vérvizsgálat azt mutatta, hogy a szokásosnál nagyobb mennyiségű húgysav van a vérében.

Ha a fentiek bármelyike is igaz Önre (vagy amennyiben nem biztos benne), akkor a gyógyszer szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön együttesen alkalmazza a Brilique-et és a heparint:

- Kezelőorvosa elrendelheti a vérminta diagnosztikai vizsgálatát, ha Önnél felerül a gyanú egy ritka, heparin okozta vérlemezke rendellenességre. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy együttesen alkalmazza a Brilique-et és a heparint, mert a Brilique befolyásolhatja a diagnosztikai vizsgálatokat.

Gyermekek és serdülők

A Brilique alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Brilique

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Brilique befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását, és néhány gyógyszer is hatással lehet a Brilique-re.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rozuvasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- napi 40 mg-os adagot meghaladó szimvasztatin vagy lovasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek),

- rifampicin (egy antibiotikum),
- fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák),
- ciklosporin (a szervezet védekezőrendszere működésének csökkentésére alkalmazzák),
- kinidin és diltiazem (szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák),
- béta-blokkolók és verapamil (magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák),
- morfin és egyéb opioidok (erős fájdalom kezelésére alkalmazzák).

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi, amelyek növelhetik Önnél a vérzés kockázatát:

- szájon át szedhető véralvadásgátlók, gyakran vérhígítóknak is nevezik azokat, közéjük tartozik a warfarin.
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (rövidítve NSAID-ok), amiket gyakran fájdalomcsillapítóként szednek, mint például az ibuprofén és a naproxén.
- depresszió ellenes szerként szedett szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (rövidítve SSRI-k), mint például a paroxetin, szertralin és citaloprám.
- más gyógyszerek, mint például a ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a nefazodon (egy depresszió ellenes szer), a ritonavir és az atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák), a ciszaprid (a gyomorégés kezelésére alkalmazzák), ergot alkaloidok (migrén és fejfájás kezelésére alkalmazzák).

Azért is mondja el kezelőorvosának, mert ha Brilique-et szed, akkor Önnél magasabb lehet a vérzés veszélye, ha a kezelőorvosa „fibrinolitikumoknak”, gyakran vérrögoldóknak is nevezett gyógyszert, például sztreptokinázt vagy alteplázt ad Önnek.

Terhesség és szoptatás

A Brilique alkalmazása nem javasolt, ha Ön terhes, vagy ha teherbe eshet. A fogamzóképes nőknek ennek a gyógyszernek a szedése alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Ha szoptat, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Brilique ez idő alatti szedésének előnyeit és kockázatait.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Brilique befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a gyógyszer szedése közben szédül vagy zavart, legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Brilique-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Brilique-et kell szedni?

- A kezdő adag egyszerre két tablettát (180 mg-os telítő adag). Ezt az adagot rendszerint a kórházban fogják adni Önnek.
- Ezután a kezdő adag után az ajánlott adag naponta kétszer egy, 90 mg-os tablettát, legfeljebb 12 hónapon keresztül, kivéve, ha kezelőorvosa mást mond Önnek.

- A gyógyszert minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be (például egy tablettát reggel és egyet este).

A Brilique szedése más, a vérrögzépződés gátlására alkalmazott gyógyszerekkel

Kezelőorvosa általában azt is mondja majd Önnek, hogy szedjen acetilszalicilsavat. Ez egy olyan hatóanyag, ami sok véralvadásgátló gyógyszerben jelen van. Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy mennyit szedjen belőle (rendszerint napi 75-150 mg-ot).

Hogyan kell szedni a Brilique-et?

- A tablettát beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.
- A buboréksomagolás megnézésével le tudja ellenőrizni, hogy mikor vett be utoljára egy Brilique tablettát. Van rajta egy napot (a reggeli gyógyszerhez) és egy holdat (az estihez) ábrázoló kép. Ez megmutatja Önnek, hogy bevette-e az adagját.

Ha nem tudja lenyelni a tablettát

Ha nem tudja lenyelni a tablettát, az alábbiak szerint összetörheti, és vízzel elkeverheti azt:

- Törje a tablettát finom porrá.
- Öntse a port fél pohár vízbe.
- Keverje el, és igya meg azonnal.
- Öblítse ki az üres poharat további félpohárnyi vízzel, hogy a pohárban ne maradjon gyógyszer, majd igya meg azt is.

Ha kórházban van, lehet, hogy egy, az orrán keresztül a gyomrába vezetett csövön át (nazogasztrikus szonda), kevés vízzel összekeverve adják be Önnek ezt a tablettát.

Ha az előírtnál több Brilique-et vett be

Ha az előírtnál több Brilique-et vett be, forduljon orvoshoz vagy azonnal menjen kórházba! Vigye magával a gyógyszer csomagolását. Önnél fokozott lehet egy vérzés kialakulásának a kockázata.

Ha elfelejtette bevenni a Brilique-et

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be a következő adagot a szokott időben.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Brilique szedését

Ne hagyja abba a Brilique szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával. Szedje a gyógyszert rendszeresen, és addig, amíg kezelőorvosa felírja Önnek. Ha abbahagyja a Brilique szedését, az növelheti annak esélyét, hogy újabb szívrohamra vagy szélütésre (sztrókja) legyen, vagy szív- és érrendszeri betegségben meghaljon.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások fordulhatnak elő ennél a gyógyszernél:

A Brilique befolyásolja a véralvadást, így a legtöbb mellékhatás a vérzéssel függ össze. A szervezet bármely részén előfordulhat vérzés. Bizonyos vérzések gyakoriak (mint például a véraláfutás és az orrvérzés). A súlyos vérzés nem gyakori, de életveszélyes lehet.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét észleli – lehet, hogy sürgős orvosi segítségre van szüksége:

- **Az agyvérzés vagy a koponyaűri vérzés nem gyakori mellékhatás, és a szélütés olyan tüneteit okozhatja, mint például:**
 - hirtelen kialakuló zsibbadás vagy gyengeség a karjában, lábában vagy az arcán, különösen akkor, ha az csak a test egyik oldalán van.

- hirtelen kialakuló zavartság, beszédzavar vagy ha hirtelen problémát okoz megérteni másokat.
 - hirtelen kialakuló járászavar vagy egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar.
 - hirtelen kialakuló szédülés vagy ismert ok nélkül, hirtelen kialakuló, erős fejfájás.
- **A vérzés tünetei például:**
 - súlyos vérzés vagy olyan vérzés, amit nem tud elállítani,
 - váratlan vérzés vagy hosszú ideig tartó vérzés,
 - rózsaszínű, vörös vagy barna vizelet,
 - piros vér hányása vagy a hányadék úgy néz ki, mint a „kávészacc”,
 - vörös vagy fekete széklet (olyan, mint a kátrány),
 - vér felköhögése vagy vérhányás.
 - **Ájulás (szinkópe)**
 - az agyi véráramlás hirtelen lecsökkenése miatt bekövetkező, átmeneti eszméletvesztés (gyakori).
 - **Trombotikus trombocitopéniás purpurának (TTP) nevezett véralvadási zavar jelei, mint a**
 - láz, valamint vöröses pöttyök a bőrön és a szájban (melyeket purpurának neveznek), ezekhez társulhat a bőr vagy a szem sárga elszíneződése (sárgaság) és tisztázatlan eredetű nagyfokú fáradtság vagy zavartság.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a következők valamelyikét észleli:

- **fulladásérzés – ez nagyon gyakori.** Ez lehet a szívbetegsége vagy más ok miatt, vagy lehet a Brilique mellékhatása is. A Brilique-vel összefüggő légszomj rendszerint enyhe, és hirtelen, váratlanul kialakuló, levegő utáni vágy jellemzi, ami általában nyugalmi állapotban jelentkezik, és a kezelés első heteiben fordulhat elő, és többnyire elmúlhat. Ha nehézlégzése rosszabbodik, vagy sokáig tart, mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosa dönt majd arról, hogy az igényel-e kezelést vagy további vizsgálatokat.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- magas húgysavszint a vérben (vizsgálatok mutatják ki),
- vérképzőszervi betegségek okozta vérzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- véraláfutás,
- fejfájás,
- szédülés vagy úgy érzi, mintha forogna a szoba,
- hasmenés vagy emésztési zavar,
- hányinger,
- székrekedés,
- bőrkiütés,
- viszketés,
- erős izületi fájdalom és duzzanat – ezek a köszvény tünetei,
- szédülés vagy szédélgés vagy homályos látás – ezek az alacsony vérnyomás tünetei,
- orrvérzés,
- műtét utáni vagy vágásokból (például borotválkozás közbeni) és sebekből eredő, a szokásosnál erősebb vérzés,
- a gyomornyálkahártyából eredő vérzés (fekély),
- fogínyvérzés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció – a bőrkiütés, viszketés vagy az arc feldagadása vagy az ajkak/nyelv feldagadása egy allergiás reakció jelei lehetnek,

- zavartság,
- a szemében lévő vér okozta látásproblémák,
- a normális havivérzésnél (menstruációnál) erősebb vagy attól eltérő időben jelentkező hüvelyi vérzés,
- fájdalmas duzzanatot okozó ízületen belüli vagy izomvérzés,
- vér a fülében,
- belső vérzés, ami szédülést vagy szédélgést okozhat.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- kórosan alacsony pulzusszám (általában kevesebb, mint 60 ütés percenként).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Brilique-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Brilique?

- A készítmény hatóanyaga a tikagrelor. Minden filmtabletta 90 mg tikagrelort tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: mannit (E421), kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b).
Tabletta filmbevonat: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), talkum, makrogol 400, sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Brilique külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Filmtabletta (tabletta): Kerek, mindkét oldalán domború, sárga, filmbevonattal ellátott tabletta, egyik oldalán „T”, felette „90” jelzéssel.

A Brilique a következő formákban kapható:

- 60 és 180 tablettát tartalmazó hagyományos buborékcsoomagolás (nap/hold jelképekkel), kartondobozban,
- 14, 56 és 168 tablettát tartalmazó, naptár buborékcsoomagolás (nap/hold jelképekkel), kartondobozban,
- 100 × 1 tablettát tartalmazó adagonként perforált buborékcsoomagolás, kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

Gyártó:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Brilique 90 mg szájbán diszpergálódó tabletta tikagrelor

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Brilique és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Brilique szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Brilique-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Brilique-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Brilique és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Brilique?

A Brilique egy tikagrelor nevű hatóanyagot tartalmaz. A vérlemezke-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Brilique?

A Brilique-et acetilszalicilsavval (egy másik, a vérlemezkek összecsapódását gátló szer) kombinációban kizárólag felnőtteknél alkalmazzák. Azért adták Önnek ezt a gyógyszert, mert:

- szívrohamra volt, vagy
- instabil anginája volt (kezelés ellenére is jelentkező angina vagy mellkasi fájdalom).

Csökkenti annak az esélyét, hogy egy másik szívrohamra, szélütésre legyen, vagy egy szív- és érrendszeri betegségben haljon meg.

Hogyan hat a Brilique?

A Brilique az úgynevezett vérlemezkékre hat (ezeket trombocitáknak is nevezik). A vérnek ezek a nagyon kicsi sejtes elemei úgy segítenek elállítani a vérzést, hogy összetapadnak, és az átvágott vagy megsérült erekben eltömítik a parányi lyukakat.

Azonban a vérlemezkékből a szívben és az agyban lévő beteg erekben belül is ki tud alakulni vérrög. Ez nagyon veszélyes lehet, mert:

- a vérrög teljesen megállíthatja a vérkeringést, ez szívrohamot (miokardiális infarktust) vagy szélütést (sztrókot) okozhat, vagy
- a vérrög részlegesen elzárhatja a szívbe vezető ereket, ez csökkenti a szív vérellátását. Ez múló jellegű mellkasi fájdalmat (úgynevezett „instabil anginát”) okozhat.

A Brilique segít megakadályozni a vérlemezkek összetapadását. Ez csökkenti egy, a véráramlást csökkentő vérrög képződésének esélyét.

2. Tudnivalók a Brilique szedése előtt

Ne szedje a Brilique-et

- ha allergiás a tikagrelorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg vérzik.
- ha agyvérzés okozta szélütése volt.
- ha súlyos májbetegsége van.
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák),
 - klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák),
 - nefazodon (egy depresszió ellenes szer),
 - ritonavir és atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák).

Ne szedje a Brilique-et, ha a fentiek bármelyike is igaz Önre. Amennyiben nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Brilique szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnél nagyobb a vérzés veszélye:
 - egy friss, súlyos sérülés következtében,
 - egy friss műtét következtében (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is, kérdezze meg erről fogorvosát),
 - egy, a véralvadást érintő betegség miatt,
 - egy közelmúltban lezajlott gyomor vagy bélvérzés miatt (például gyomorfekély vagy vastagbél polip),
- ha a Brilique szedése alatt bármikor műtetre vár (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is). Erre azért van szükség, mert nagyobb a vérzés kialakulásának a kockázata. Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a műtét előtt 5 nappal hagyja abba a gyógyszer szedését.
- Ha a pulzusszáma kórosan alacsony (általában alacsonyabb, mint 60 ütés percenként), és még nem ültettek be Önnek olyan készüléket, amely szabályozná a szívritmusát (pészméker).
- Ha asztmája vagy más tüdőbetegsége vagy nehézlégzése van.
- Ha rendellenes légzési mintázat alakul ki, például felgyorsul, lelassul vagy rövid ideig abbamarad a légzése. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e további vizsgálat.
- Ha bármilyen májbetegsége volt, vagy korábban bármilyen olyan betegsége volt, ami a máját érinthette.
- Ha egy vérvizsgálat azt mutatta, hogy a szokásosnál nagyobb mennyiségű húgysav van a vérében.

Ha a fentiek bármelyike is igaz Önre (vagy amennyiben nem biztos benne), akkor a gyógyszer szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön együttesen alkalmazza a Brilique-et és a heparint:

- Kezelőorvosa elrendelheti a vérminta diagnosztikai vizsgálatát, ha Önnél fennáll a gyanú egy ritka, heparin okozta vérlemezke rendellenességre. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy együttesen alkalmazza a Brilique-et és a heparint, mert a Brilique befolyásolhatja a diagnosztikai vizsgálatokat.

Gyermekek és serdülők

A Brilique alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Brilique

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Brilique befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását, és néhány gyógyszer is hatással lehet a Brilique-re.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rozuvasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- napi 40 mg-os adagot meghaladó szimvasztatin vagy lovasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek),

- rifampicin (egy antibiotikum),
- fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák),
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák),
- ciklosporin (a szervezet védekezőrendszere működésének csökkentésére alkalmazzák),
- kinidin és diltiazem (szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák),
- béta-blokkolók és verapamil (magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák),
- morfin és egyéb opioidok (erős fájdalom kezelésére alkalmazzák).

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi, amelyek növelhetik Önnél a vérzés kockázatát:

- szájon át szedhető véralvadásgátlók, gyakran vérhígítóknak is nevezik azokat, közéjük tartozik a warfarin.
- nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (rövidítve NSAID-ok), amiket gyakran fájdalomcsillapítóként szednek, mint például az ibuprofén és a naproxén.
- depresszió ellenes szerként szedett szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (rövidítve SSRI-k), mint például a paroxetin, szertralin és citaloprám.
- más gyógyszerek, mint például a ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a nefazodon (egy depresszió ellenes szer), a ritonavir és az atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák), a ciszaprid (a gyomorégés kezelésére alkalmazzák), ergot alkaloidok (migrén és fejfájás kezelésére alkalmazzák).

Azért is mondja el kezelőorvosának, mert ha Brilique-et szed, akkor Önnél magasabb lehet a vérzés veszélye, ha a kezelőorvosa „fibrinolitikumoknak”, gyakran vérrögoldóknak is nevezett gyógyszert, például sztreptokinázt vagy alteplázt ad Önnek.

Terhesség és szoptatás

A Brilique alkalmazása nem javasolt, ha Ön terhes, vagy ha teherbe eshet. A fogamzóképes nőknek ennek a gyógyszernek a szedése alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Ha szoptat, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Brilique ez idő alatti szedésének előnyeit és kockázatait.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Brilique befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a gyógyszer szedése közben szédül vagy zavart, legyen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Brilique-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Brilique-et kell szedni?

- A kezdő adag egyszerre két tablettát (180 mg-os telítő adag). Ezt az adagot rendszerint a kórházban fogják adni Önnek.
- Ezután a kezdő adag után az ajánlott adag naponta kétszer egy, 90 mg-os tablettát, legfeljebb 12 hónapon keresztül, kivéve, ha kezelőorvosa mást mond Önnek.

- A gyógyszert minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be (például egy tablettát reggel és egyet este).

A Brilique szedése más, a vérrögzépződés gátlására alkalmazott gyógyszerekkel

Kezelőorvosa általában azt is mondja majd Önnek, hogy szedjen acetilszalicilsavat. Ez egy olyan hatóanyag, ami sok véralvadásgátló gyógyszerben jelen van. Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy mennyit szedjen belőle (rendszerint napi 75-150 mg-ot).

Hogyan kell szedni a Brilique-et?

Ne nyissa ki a buboréksomagolást, amíg nincs itt a gyógyszer bevitelének az ideje.

- A tablettát kivételéhez tépje fel a buboréksomagolást – ne nyomja keresztül a fólián, mert a tablettát szét törheti.
- Tegye a tablettát a nyelvére és hagyja szétesni.
- Ezután le tudja nyelni vízzel vagy víz nélkül.
- A tablettát beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Ha kórházban van, lehet, hogy egy, az orrán keresztül a gyomrába vezetett csövön át (nazogasztrikus szonda), kevés vízzel összekeverve adják be Önnek ezt a tablettát.

Ha az előírtnál több Brilique-et vett be

Ha az előírtnál több Brilique-et vett be, forduljon orvoshoz vagy azonnal menjen kórházba! Vigye magával a gyógyszer csomagolását. Önnél fokozott lehet egy vérzés kialakulásának a kockázata.

Ha elfelejtette bevenni a Brilique-et

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be a következő adagot a szokott időben.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Brilique szedését

Ne hagyja abba a Brilique szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával. Szedje a gyógyszert rendszeresen, és addig, amíg kezelőorvosa felírja Önnek. Ha abbahagyja a Brilique szedését, az növelheti annak esélyét, hogy újabb szívrohama vagy szélütése (sztrókja) legyen, vagy szív- és érrendszeri betegségben meghaljon.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások fordulhatnak elő ennél a gyógyszernél:

A Brilique befolyásolja a véralvadást, így a legtöbb mellékhatás a vérzéssel függ össze. A szervezet bármely részén előfordulhat vérzés. Bizonyos vérzések gyakoriak (mint például a véraláfutás és az orrvérzés). A súlyos vérzés nem gyakori, de életveszélyes lehet.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét észleli – lehet, hogy sürgős orvosi segítségre van szüksége:

- **Az agyvérzés vagy a koponyaűri vérzés nem gyakori mellékhatás, és a szélütés olyan tüneteit okozhatja, mint például:**
 - hirtelen kialakuló zsibbadás vagy gyengeség a karjában, lábában vagy az arcán, különösen akkor, ha az csak a test egyik oldalán van.
 - hirtelen kialakuló zavartság, beszédzavar vagy ha hirtelen problémát okoz megérteni másokat.
 - hirtelen kialakuló járászavar vagy egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar.
 - hirtelen kialakuló szédülés vagy ismert ok nélkül, hirtelen kialakuló, erős fejfájás.
- **A vérzés tünetei például:**

- súlyos vérzés vagy olyan vérzés, amit nem tud elállítani,
 - váratlan vérzés vagy hosszú ideig tartó vérzés,
 - rózsaszínű, vörös vagy barna vizelet,
 - piros vér hányása vagy a hányadék úgy néz ki, mint a „kávészacc”,
 - vörös vagy fekete széklet (olyan, mint a kátrány),
 - vér felköhögése vagy vérhányás.
- **Ájulás (szinkópe)**
 - az agyi véráramlás hirtelen lecsökkenése miatt bekövetkező, átmeneti eszméletvesztés (gyakori).
 - **Trombotikus trombocitopéniás purpurának (TTP) nevezett véralvadási zavar jelei, mint a**
 - láz, valamint vöröses pöttyök a bőrön és a szájban (melyeket purpurának neveznek), ezekhez társulhat a bőr vagy a szem sárga elszíneződése (sárgaság) és tisztázatlan eredetű nagyfokú fáradtság vagy zavartság.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a következők valamelyikét észleli:

- **fulladásérzés – ez nagyon gyakori.** Ez lehet a szívbetegsége vagy más ok miatt, vagy lehet a Brilique mellékhatása is. A Brilique-kel összefüggő légyszomj rendszerint enyhe, és hirtelen, váratlanul kialakuló, levegő utáni vágy jellemzi, ami általában nyugalmi állapotban jelentkezik, és a kezelés első heteiben fordulhat elő, és többnyire elmúlhat. Ha nehézlégzése rosszabbodik, vagy sokáig tart, mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosa dönt majd arról, hogy az igényel-e kezelést vagy további vizsgálatokat.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- magas húgysavszint a vérben (vizsgálatok mutatják ki),
- vérképzőszervi betegségek okozta vérzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- véraláfutás,
- fejfájás,
- szédülés vagy úgy érzi, mintha forogna a szoba,
- hasmenés vagy emésztési zavar,
- hányinger,
- székrekedés,
- bőrkiütés,
- viszketés,
- erős ízületi fájdalom és duzzanat – ezek a köszvény tünetei,
- szédülés vagy szédelés vagy homályos látás – ezek az alacsony vérnyomás tünetei,
- orrvérzés,
- műtét utáni vagy vágásokból (például borotválkozás közbeni) és sebekből eredő, a szokásosnál erősebb vérzés,
- a gyomornyálkahártyából eredő vérzés (fekély),
- fogínyvérzés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció – a bőrkiütés, viszketés vagy az arc feldagadása vagy az ajkak/nyelv feldagadása egy allergiás reakció jelei lehetnek,
- zavartság,
- a szemében lévő vér okozta látásproblémák,
- a normális havivérzésnél (menstruációnál) erősebb vagy attól eltérő időben jelentkező hüvelyi vérzés,
- fájdalmas duzzanatot okozó ízületen belüli vagy izomvérzés,
- vér a fülében,

- belső vérzés, ami szédülést vagy szédélgést okozhat.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- kórosan alacsony pulzusszám (általában kevesebb, mint 60 ütés percenként).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Brilique-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborécsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Brilique?

- A készítmény hatóanyaga a tikagrelor. Minden szájban diszpergálódó tablettát 90 mg tikagrelort tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
Mannit (E421), mikrokristályos cellulóz (E460), kroszpovidon (E1202), xilit (E967), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát (E341), nátrium-sztearil-fumarát, hidroxipropilcellulóz (E463), vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid.

Milyen a Brilique külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A szájban diszpergálódó tabletták kerek, lapos felületű, metszett élű, fehér vagy halvány rózsaszín, egyik oldalán „T1”, felette „90” jelzéssel van ellátva.

A Brilique a következő formákban kapható:

- 10 × 1, 56 × 1 és 60 × 1 szájban diszpergálódó tablettát tartalmazó adagokként perforált buborécsomagolás, kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svédország

Gyártó:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje

Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 40 80 90 34100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Tel: +39 02 9801 1

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.