

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg tikagreloro (*ticagrelorum*).
Brilique dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Apvali, abipus išgaubta, rožinė tabletė, kurios viena pusė yra pažymėta „60“ ir žemiau „T“, o kita – lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Brilique skiriama kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams:

- ištiktiems ūminių koronarinių sindromų (ŪKS) arba
- anksčiau patyrusiems miokardo infarktą (MI), jeigu yra didelė aterotrombozės reiškinio išsivystymo rizika (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Kartu su Brilique reikia kasdien vartoti mažą palaikomąją ASR dozę (75-150 mg), išskyrus atvejį, kai yra kontraindikacija.

Ūminiai koronariniai sindromai

Brilique pradamas vartoti nuo vienkartinės 180 mg įsotavimo dozės (2 tabletės po 90 mg), vėliau vartojama po 90 mg 2 kartus per parą.

ŪKS ištiktiems pacientams rekomenduojama vartoti 90 mg Brilique 2 kartus per parą 12 mėn., išskyrus atvejį, kai gydymą juo reikia nutraukti dėl klinikinės situacijos (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau buvęs miokardo infarktas

Prieš 1 metus ar seniau MI patyrusiems pacientams, kuriems yra didelė aterotrombozės rizika ir reikia ilgalaikio gydymo, rekomenduojama skirti 60 mg Brilique 2 kartus per parą (žr. 5.1 skyrių). Tokį ŪKS ištiktų pacientų, turinčių didelę aterotrombozės riziką, gydymą galima pradėti be pertraukos, kaip vienerių metų pradinio gydymo Brilique 90 mg doze arba kitu adenozino difosfato (ADF) receptorių inhibitoriumi pratęsimą. Be to, tokį gydymą galima pradėti per 2 metus po MI arba per 1 metus po ankstesnio gydymo ADF receptorių inhibitoriumi. Ilgesnės kaip 3 metų trukmės gydymo tikagreloru saugumo ir veiksmingumo duomenų yra nedaug.

Jeigu reikia pakeisti vaistinį preparatą, pirmą Brilique dozę reikia vartoti praėjus 24 val. po paskutinės kito trombocitų funkciją slopinančio vaisto dozės.

Praleista dozė

Praleisti vaistinio preparato dozių taip pat negalima. Pacientas, užmiršęs išgerti Brilique dozę, turi vartoti tik vieną tabletę (kitą dozę) įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tikagreloro poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, netirtas, todėl jo vartoti šiems pacientams negalima (žr. 4.3 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, duomenų yra nedaug. Jiems dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau tikagrelorą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tikagreloro saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Brilique galima vartoti valgant ar kitu laiku.

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės (tablečių), jas galima susmulkinti į miltelius, sumaišyti pusėje stiklinės vandens ir nedelsiant išgerti. Paskui stiklinę reikia praskalauti dar puse stiklinės vandens ir vėl išgerti. Be to, gautą mišinį galima vartoti per nosies ir skrandžio vamzdelį (CH8 ar didesnį). Po vartojimo nosies ir skrandžio vamzdelį svarbu praskalauti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.8 skyrių).
- Esamas patologinis kraujavimas.
- Vidinis galvos kraujavimas anamnezėje (žr. 4.8 skyrių).
- Labai sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Kartu su stipriai veikiančiais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, klaritromicinu, nefazodonu, ritonaviru, atanzaviru), kadangi gali gerokai padidėti tikagreloro ekspozicija (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Tikagreloro skiriant pacientams, kuriems nustatyta padidėjusi kraujavimo rizika, reikia įvertinti kraujavimo rizikos ir aterotrombozės reiškinų profilaktikos naudą santyki (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Esant klinikinei būtinybei, tikagreloro atsargiai skiriama šių grupių pacientams:

- turintiems polinkį kraujuoti (pvz., neseniai patyrusiems traumą, neseniai operuotiems, esant ar neseniai buvus virškinimo trakto kraujavimui) arba didesnę traumos riziką. Esant patologiniam kraujavimui, buvus arba esant vidiniam galvos kraujavimui arba labai sutrikusiai kepenų funkcijai, tikagreloro vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių);
- kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo, geriamųjų antikoagulantų ir (arba) fibrinolizinių preparatų, jei pertrauka tarp jų ir tikagreloro vartojimo yra mažesnė kaip 24 val.

Perpilti trombocitai nepašalina antiagregacinio tikagreloro poveikio sveikiems savanoriams ir neturėtų būti kliniškai naudingi pacientams kraujavimo metu. Kartu su tikagreloru vartojamas desmopresinas

nesutrumpino modelinės kraujavimo trukmės, todėl klinikiams kraujavimo reiškiniais gydyti neturėtų būti veiksmingas (žr. 4.5 skyrių).

Hemostazę gali skatinti antifibrinoliziniai vaistiniai preparatai (aminokaprono rūgštis ar traneksamo rūgštis) ir (arba) rekombinantinis VIIa faktorius. Tikagrelorą galima vėl pradėti vartoti nustačius kraujavimo priežastį ir jį sustabdžius.

Operacijos

Pacientui reikia pasakyti, kad informuotų gydytoją ar odontologą apie tikagreloro vartojimą prieš atliekant bet kokią operaciją ir prieš pradėdant kokio nors kito vaistinio preparato vartojimą.

PLATO tyrimo metu nutraukus tikagreloro vartojimą paskutinę parą prieš šuntuojant koronarines arterijas, didysis kraujavimas prasidėdavo dažniau, o nutraukus jį likus 2 paroms ar daugiau – tokiu pačiu dažnumu, kaip nutraukus klopidogrelio vartojimą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientas rengiamas planinei operacijai ir antitrombotinis poveikis yra nepageidaujamas, tikagreloro vartojimą reikia nutraukti likus 5 paroms iki jos (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, anksčiau patyrusiems išeminį insultą

PLATO tyrimo duomenimis, ŪKS ištikti pacientai, anksčiau patyrę išeminį insultą, tikagreloru gali būti gydomi iki 12 mėn.

Į PEGASUS tyrimą nebuvo įtraukta pacientų, anksčiau patyrusių ne tik MI, bet ir išeminį insultą, todėl nesant duomenų, tokiems pacientams taikyti gydymą ilgiau kaip 1 metus nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, tikagreloro vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Tikagreloro vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, duomenų yra nedaug, todėl jiems patartinos atsargumo priemonės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems yra bradikardijos reiškinų rizika

Vartojant tikagrelorą, Holter prietaisu skilvelių veiklos pauzių EKG (dauguma atvejų be simptomų) užregistruota dažniau negu vartojant klopidogrelį. Į pagrindinius tikagreloro saugumo ir veiksmingumo tyrimus neįtraukta pacientų, kuriems bradikardinių reiškinų rizika buvo didesnė (pvz., pacientai be širdies stimulatoriaus, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas, antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba būna su bradikardija susijusi sinkopė). Atsižvelgiant į tai, dėl ribotos klinikinės patirties tokiems pacientams tikagreloro skiriama atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Be to, tikagreloro atsargiai skiriama kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais. Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96 % pacientų vartojo beta blokatorių, 33 % – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilio ir 4 % – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta (žr. 4.5 skyrių).

PLATO tyrimo Holter dalyje ūminės koronarinių sindromų fazės metu 3 sek. ar ilgesnės trukmės skilvelių veiklos pauzių nustatyta daugiau Brilique, negu klopidogrelį, vartojusių pacientų. Holter dalyje tokių skilvelių veiklos pauzių ūminės koronarinių sindromų fazės metu vartojant tikagrelorą dažniau nustatyta lėtiniu širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams negu visai tirtai populiacijai, tačiau praėjus mėnesiui jų padažnėjimo nenustatyta nei tikagrelorą vartojusiems pacientams, nei lyginant tikagreloro ir klopidogrelio grupes. Neigiamų klinikinių pasekmių (sinkopės ar būtinybės dėti stimulatorių), susijusių su šiuo skirtumu, nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

Dusulys

Pranešta apie tikagrelorą vartojantiems pacientams pasireiškusių dusulį. Dusulys paprastai būna lengvo arba vidutinio intensyvumo ir dažnai praeina, nesukeldamas būtinybės nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams dusulio pasireiškimo absoliuti rizika vartojant tikagrelorą gali būti didesnė, todėl jiems tikagreloro skiriama atsargiai. Dusulio mechanizmas neištirtas. Jeigu Brilique vartojančiam pacientui dusulys pasireiškia

naujai, trunka ilgai arba sunkėja, tai reikia jį pilnutinai iširti, o jeigu dusulio pacientas netoleruoja – nutraukti tikagreloro vartojimą. Išsamesnė informacija pateikiama 4.8 skyriuje.

Padidėjusi kreatinino koncentracija

Vartojant tikagrelorą gali padidėti kreatinino koncentracija. Šio padidėjimo mechanizmas neištirtas. Būtina tirti inkstų funkciją kaip numato įprasta medicininė praktika. ŪKS išstiktų pacientų inkstų funkciją taip pat rekomenduojama iširti praėjus vienam tikagreloro vartojimo mėnesiui, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, kurie yra 75 metų ar vyresni, kuriems vidutiniškai ar labai sutrikusi inkstų funkcija arba kurie kartu vartoja angiotenzino receptorių blokatorių (ARB).

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija

Vartojant tikagrelorą, gali pasireikšti hiperurikemija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hiperurikemija arba podagrinis artritas, rekomenduojamos atsargumo priemonės. Kaip atsargumo priemonė, pacientams, kuriems yra šlapimo rūgšties sukelta neuropatija, tikagreloro vartojimas turi būti suvaržytas.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Vartojant tikagrelorą, labai retai gauta pranešimų apie trombinės trombocitopeninės purpuros (TTP) atvejus. Jai būdinga trombocitopenija ir mikroangiopatinė hemolizinė anemija, su jomis susiję neurologiniai pokyčiai, sutrikusi inkstų funkcija arba karščiavimas. TTP yra potencialiai mirtina liga, kurią reikia skubiai gydyti, įskaitant plazmaferezės atlikimą.

Įtaka trombocitų funkcijos mėginiams, skirtiems diagnozuoti heparino sukeltą trombocitopeniją (angl. *heparin-induced thrombocytopenia, HIT*)

Atliekant heparino sukeliama trombocitų aktyvinimo (angl. *heparin induced platelet activation, HIPA*) mėginį, naudojamą diagnozuoti *HIT*, paciento serume esantys antikūnai prieš trombocitų faktoriaus Nr. 4 ir heparino kompleksą aktyvina sveikų donorų trombocitus, kai aplinkoje yra heparino.

Gauta pranešimų apie tikagrelorą vartojantiems pacientams nustatytus klaidingai neigiamus trombocitų funkcijos aktyvinimo mėginių, skirtų diagnozuoti *HIT* (*HIPA* ir galimai kitų), rezultatus. Tai susiję su tikagreloro sukeliama sveikų donorų trombocitų P2Y₁₂ receptorių slopinimu pacientų serume ar plazmoje atliekant šį mėginį. Norint tinkamai įvertinti *HIT* trombocitų funkcijos mėginių duomenis, būtina žinoti, kad kartu vartojamas tikagreloras.

Pasireiškus *HIT*, reikia įvertinti tolesnio tikagreloro vartojimo naudos ir rizikos santykį atsižvelgiant į *HIT* sukeliama trombozę skatinančią būklę ir padidėjusią kraujavimo riziką kartu vartojant antikoagulantų ir tikagrelorą.

Kiti

Atsižvelgiant į PLATO tyrimo metu nustatytą ryšį tarp ASR palaikomosios dozės ir tikagreloro santykinio veiksmingumo, lyginant su klopidoireliu, didelių (> 300 mg) ASR palaikomųjų dozių kartu su tikagreloru vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Ankstytas gydymo nutraukimas

Per anksti nutraukus bet kurio trombocitų agregacijos inhibitoriaus, įskaitant Brilique, vartojimą, gali padidėti kardiovaskulinės (KV) mirties, MI ar insulto dėl pagrindinės ligos rizika. Dėl to per anksti nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi būti vengiama.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikagreloras visų pirma yra CYP3A4 substratas ir taip pat silpnai slopina CYP3A4. Be to, tikagreloras yra P-glikoproteino (P-gP) substratas ir silpnas jo inhibitorius, todėl gali didinti P-gP substratų ekspoziciją.

Kitų vaistinių preparatų ir kitokių medžiagų įtaka tikagreloro poveikiui

CYP3A4 inhibitoriai

- *Stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai.* Kartu vartojant ketokonazolą, tikagreloro C_{max} padidėjo 2,4 karto ir AUC – 7,3 karto, jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjo 89 %, AUC – 56 %.

Tikėtina, kad panašiai turėtų veikti ir kiti stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai (klaritromicinas, nefazodonas, ritonaviras ir atanazaviras), todėl stipriai veikiančių CYP3A4 inhibitorių kartu su tikagreloru vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

- *Vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitoriai.* Kartu vartojant diltiazemą, tikagreloro C_{max} padidėjo 69 % ir AUC – 2,7 karto, jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjo 38 %, o AUC nepakito. Tikagreloras diltiazemo koncentracijos plazmoje neveikė. Kitų vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitorių (pvz., amprenaviro, aprepitanto, eritromicino, flukonazolo) poveikis turėtų būti panašus, juos galima vartoti kartu su tikagreloru.
- Kasdien geriant daug (3 kartus po 200 ml) greipfrutų sulčių, nustatyta 2 kartus padidėjusi tikagreloro ekspozicija. Vis dėlto daugumai pacientų toks padidėjimas neturėtų būti kliniškai reikšmingas.

CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant rifampiciną, tikagreloro C_{max} sumažėjo 73 % ir AUC – 86 %, jo aktyvaus metabolito C_{max} nepakito, o AUC sumažėjo 46 %. Manoma, kad kiti CYP3A induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis) taip pat turėtų mažinti tikagreloro ekspoziciją. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A, gali sumažėti tikagreloro ekspozicija ir veiksmingumas, todėl kartu su tikagreloru jų vartoti nepatartina.

Ciklosporinas (P-gp ir CYP3A inhibitorius)

Kartu vartojant 600 mg ciklosporino, tikagreloro C_{max} padidėjo 2,3, o AUC – 2,8 karto. Organizme esant ciklosporino, tikagreloro aktyvaus metabolito AUC padidėjo 32 %, o C_{max} sumažėjo 15 %.

Nėra duomenų apie tikagreloro vartojimą kartu su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios gali padidinti tikagreloro ekspoziciją, stipriai slopindamos P-gp ir vidutiniškai – CYP3A4 (pvz., verapamilu, chinidinu). Jeigu jų vartojimas kartu neišvengiamas, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Kiti

Klinikiniai farmakologiniai sąveikos tyrimai parodė, kad kartu vartojami heparinas, enoksaparinas, ASR ir desmopresinas neturi įtakos tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito farmakokinetikai bei ADF sukeltai trombocitų agregacijai, palyginus su atskirai vartojamu tikagreloru. Esant terapinei indikacijai, hemostazę veikiančių vaistinių preparatų kartu su tikagreloru skiriama atsargiai.

ŪKS ištiktus pacientus gydant morfinu, geriamųjų P2Y₁₂ inhibitorių, įskaitant tikagrelorą ir jo aktyvų metabolitą, ekspozicija susidarė vėliau ir buvo mažesnė (tikagreloro ekspozicija – 35 % mažesnė). Ši sąveika gali būti susijusi su sulėtėjusia virškinimo trakto peristaltika ir taip pat pasireikšti vartojant kitų opioidų. Klinikinė reikšmė neaiški, bet turimi duomenys rodo mažesnio tikagreloro veiksmingumo galimybę jį vartojant kartu su morfinu. Jei ŪKS ištiktam pacientui morfino vartojimo atidėti negalima, o skubiai slopinti P2Y₁₂ yra gyvybiškai svarbu, galima svarstyti galimybę skirti P2Y₁₂ inhibitorių parenteraliai.

Tikagreloro įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4

- *Simvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, simvastatino C_{max} padidėjo 81 % ir AUC – 56 %, simvastatino rūgšties C_{max} padidėjo 64 % ir AUC – 52 %, tačiau atskiriems individams užfiksuota padidėjimo 2-3 kartus atvejų. Kartu su didesnėmis kaip 40 mg simvastatino paros dozėmis vartojant tikagrelorą, gali pasireikšti simvastatino nepageidaujama reakcija, kurių riziką reikia palyginti su galima šio derinio nauda. Simvastatinas tikagreloro koncentracijos plazmoje neveikė. Tikagreloras gali turėti panašios įtakos ir lovastatino koncentracijai. Kartu su tikagreloru nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 40 mg simvastatino ir lovastatino dozių.
- *Atorvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, atorvastatino rūgšties C_{max} padidėjo 23 % ir AUC – 36 %. Taip pat nustatytas panašus visų atorvastatino rūgšties metabolitų AUC ir C_{max} padidėjimas. Šie padidėjimai klinikai reikšmingais nelaikomi.

- Negalima atmesti panašaus poveikio kitiems statinams, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, galimybės. PLATO tyrimo metu pacientams kartu su tikagreloru vartojus įvairių kitų statinų (statinų vartojusių pacientų kohorta sudarė 93 %), abejonių dėl statinų saugumo nekilo.

Tikagreloras silpnai slopina CYP3A4. Tikagreloro nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas mažas (pvz. cizapridu ir skalsių alkaloidais), kadangi dėl tikagreloro poveikio gali padidėti šių vaistinių preparatų ekspozicija.

PgP substratai, įskaitant digoksiną ir ciklosporiną

Kartu vartojant tikagrelorą, digoksino C_{max} padidėjo 75 %, o AUC – 28 %. Vidutinė minimali digoksino koncentracija kartu vartojant tikagrelorą padidėjo maždaug 30 %, o kai kuriems asmenims didžiausias jos padidėjimas buvo dvigubas. Digoksinas įtakos tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito C_{max} bei AUC neturėjo. Dėl to kartu su tikagreloru vartojant siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, kurių koncentracija priklauso nuo P-gp (pvz., digoksino), rekomenduojamas atitinkamas kliniškinis ir (arba) laboratorinis stebėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Įtakos ciklosporino koncentracijai kraujyje tikagreloras neturi. Tikagreloro poveikis kitų P-gp substratų koncentracijai netirtas.

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C9

Kartu vartojant tikagrelorą ir tolbutamidą, nė vieno iš jų koncentracija plazmoje nepakito. Dėl to reikėtų manyti, kad tikagreloras neslopina CYP2C9 ir neturėtų veikti nuo CYP2C9 priklausomo vaistinių preparatų (pvz., varfarino ir tolbutamido) metabolizmo.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojant tikagrelorą, levonorgestrelį ir etinilestradiolį, maždaug 20 % padidėjo etinilestradiolio ekspozicija, bet levonorgestrelio farmakokinetika nepakito. Kartu su levonorgestreliu ir etinilestradioliu vartojant tikagrelorą, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko veiksmingumui nereikėtų tikėtis.

Bradikardiją sukeliantys vaistiniai preparatai

Užfiksuota skilvelių veiklos pauzių ir bradikardijos atvejų (dauguma atvejų simptomų nepasireiškė), todėl kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais tikagreloro skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96 % pacientų vartojo beta blokatorių, 33 % – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilo ir 4 % – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta.

Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai

Klinikinių tyrimų metu tikagreloras pagal poreikį (atsižvelgiant į pacientų ligas) dažnai būdavo ilgai vartojamas kartu su ASR, protonų siurblio inhibitoriais, statiniais, beta blokatoriais, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais (AKF) ir angiotenzino receptorių blokatoriais bei trumpai – kartu su heparinu, mažo molekulinio svorio heparinu ir intraveniniais GpIIb/IIIa inhibitoriais (žr. 5.1 skyrių). Duomenų apie kliniškai reikšmingą nepageidaujamą sąveiką su šiais vaistiniais preparatais negauta.

Kartu su heparinu, enoksaparinu ar desmopresinu vartotas tikagreloras neturėjo įtakos dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL), aktyvintos koaguliacijos laiko (AKL) ir Xa faktoriaus tyrimų duomenims. Vis dėlto, dėl galimos farmakodinaminės sąveikos kartu su hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais tikagreloro skiriama atsargiai.

Gauta pranešimų apie kraujavimą odoje kartu vartojant SSRI (pvz., paroksetino, sertralino ir citalopramo), todėl SSRI kartu su tikagreloru skiriama atsargiai (gali padidėti kraujavimo pavojus).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Tikagrelorą vartojančios vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotų.

Nėštumas

Tikagreloro vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra arba yra nedaug.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo laikotarpiu tikagreloro vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Turimi su gyvūnais atliktų farmakodinamikos ir toksikologijos tyrimų duomenys rodo, kad tikagreloro ir jo aktyviųjų metabolitų išskiriama į pieną (žr. 5.3 skyrių). Rizikos naujagimiui ar kūdikiui galimybės paneigti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir tikagreloro vartojimo naudą moteriai reikia nuspręsti, ar atsisakyti žindymo (nutraukti žindymą), ar nevartoti tikagreloro.

Vaisingumas

Tikagreloras gyvūnų patinų ir patelių vaisingumo neveikia (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tikagreloras gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto užfiksuota galvos svaigimo ir sumišimo atvejų vartojant tikagrelorą. Jeigu pasireiškėtų tokių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tikagreloro saugumas vertintas atliekant 2 didelius 3 fazės vertinamųjų baigčių (PLATO ir PEGASUS) tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 39 000 pacientų (žr. 5.1 skyrių).

PLATO tyrimo metu tikagreloro vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė daugiau pacientų, negu klopidoirelio (7,4 %, palyginti su 5,4 %). PEGASUS tyrimo metu tikagreloro vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė daugiau pacientų negu vien ASR (16,1 % vartojusių 60 mg tikagreloro kartu su ASR, palyginti su 8,5 % vartojusių vien ASR). Tikagrelorą vartojusiems pacientams dažniausiai užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimas ir dusulys (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau (1 lentelėje) išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tikagreloro tyrimų metu arba iš pranešimų, gautų tikagrelorą pateikus į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienos organų sistemų klasės nepageidaujamų reakcijų atvejai suklasifikuoti į dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos yra apibūdintos remiantis tokiu susitarimu: labai dažni $\geq 1/10$, dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$, nedažni nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$, reti nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$, dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir organų sistemų klases

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>			Kraujavimai iš naviko ^a	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Kraujo sutrikimai, kraujavimas ^b			Trombinė trombocitopeninė purpura ^c
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioedemą ^c	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hiperurikemija ^d	Podagra ar podagrinis artritas		
<i>Psichikos sutrikimai</i>			Sumišimas	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Galvos svaigimas, sinkopė, galvos skausmas	Vidinis galvos kraujavimas ^m	
<i>Akių sutrikimai</i>			Kraujavimas akyje ^e	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>		Galvos sukimosi pojūtis	Kraujavimas ausyje	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Hipotenzija		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dusulys	Kraujavimai kvėpavimo sistemoje ^f		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		Kraujavimas virškinimo trakte ^g , viduriavimas, pykinimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas	Retroperitoninis kraujavimas	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Poodinis arba dermos kraujavimas ^h , išbėrimas, niežulys		
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			Kraujavimai į raumenis ⁱ	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Kraujavimas iš šlapimo takų ^j		
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			Kraujavimai iš lytinių organų ^k	
<i>Tyrimai</i>		Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ^d		
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>		Kraujavimas po procedūros, kraujavimas po traumos ^l		

^a Pvz., kraujavimas iš pūslės vėžio, skrandžio vėžio, storosios žarnos vėžio.

^b Pvz., padidėjęs polinkis kraujosruvoms, savaiminės kraujosruvos, hemoraginė diatezė.

^c Nustatyta pateikus vaistinių preparatų į rinką.

^d Dažnis nustatytas remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis (šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas iki viršijančios viršutinę normos ribą, kai pradinė jos koncentracija buvo normos ribose arba mažesnė; kreatinino koncentracijos padidėjimas > 50 % palyginus su pradine) ir nėra apytikris pranešto nepageidaujamo reiškinių dažnis.

^e Pvz., junginės, tinklainės arba vidinis akies kraujavimas.

^f Pvz., epistaksė, hemoptizė.

^g Pvz., dantenu kraujavimas, tiesiosios žarnos kraujavimas, kraujavimas iš skrandžio opos.

^h Pvz., ekchimizės, kraujavimas iš odos, petechijos.

ⁱ Pvz., hemartrozės, kraujavimas į raumenis.

^j Pvz., hematurija, hemoraginis cistitas.

^k Pvz., kraujavimas iš makšties, hematospemija, kraujavimas po menopauzės.

^l Pvz., sumušimas, trauminė kraujosruva, trauminis kraujavimas.

^m Pvz., spontaninis, susijęs su procedūra arba vidinis galvos kraujavimas po traumos.

Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Kraujavimas PLATO tyrimo metu

Bendri kraujavimo dažnių duomenys, gauti PLATO tyrimo metu, pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Bendra kraujavimo reiškinių analizė Kaplan-Meier metodu po 12 mėn. (PLATO tyrimas)

	Tikagreloras 90 mg 2 kartus per parą N=9235	Klopidogrelis N=9186	<i>p</i> reikšmė*
PLATO didesnieji, iš viso	11,6	11,2	0,4336
PLATO didesnieji, mirtini arba pavojingi gyvybei	5,8	5,8	0,6988
PLATO didesnieji, nesusiję su koronarinių arterijų šuntavimu	4,5	3,8	0,0264
PLATO didesnieji, nesusiję su procedūra	3,1	2,3	0,0058
PLATO didesnieji ir nedideli, iš viso	16,1	14,6	0,0084
PLATO didesnieji ir nedideli, nesusiję su procedūra	5,9	4,3	< 0,0001
Didesnieji pagal TIMI kriterijus	7,9	7,7	0,5669
Didesnieji ir nedideli pagal TIMI kriterijus	11,4	10,9	0,3272

Kraujavimo kategorijų sąvokos:

Didesnysis mirtinas ar pavojingas gyvybei: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l ar buvo perpilti ≥ 4 eritrocitų vienetai arba mirtinas arba vidinis galvos arba vidinis perikardo su širdies tamponada arba su hipovoleminiu šoku ar sunkia hipotenzija, kuriems gydyti reikėjo kraujagysles siaurinančių vaistinių preparatų arba operacijos.

Didesnysis kitas: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l ar buvo perpilti 2-3 eritrocitų vienetai arba sukėlęs reikšmingą negalią.

Mažasis: kraujavimas, kuriam stabdyti ar gydyti reikėjo medicininės intervencijos.

TIMI didesnysis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l, arba vidinis galvos.

TIMI nedidelis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l.

**p* reikšmė apskaičiuota naudojant Cox proporcinės rizikos modelį (vienintelis aiškinamasis kintamasis buvo gydymo grupė).

Didesniųjų mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, bendras didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, didesniųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus

dažnis ir nedidelių kraujavimų pagal TIMI kriterijus dažnis vartojant tikagrelorą ir klopido­gre­lį nesiskyrė (2 lentelė). Vis dėlto, bendras didesniųjų ir nedidelių kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo didesnis, negu vartojusiems klopido­gre­lį. PLATO tyrimo metu nuo kraujavimo mirė nedaug pacientų: 20 (0,2 %) vartojusių tikagrelorą ir 23 (0,3 %) vartoję klopido­gre­lį (žr. 4.4 skyrių).

Pagal amžių, lytį, svorį, rasę, geografinį regioną, gretutines ligas, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir anamnezę (įskaitant anksčiau buvusius insultus ir trumpalaikius išemijos priepuolius) bendros ar su procedūromis nesusijusio didesnio kraujavimo pagal PLATO kriterijus rizikos numatyti negalima. Ypatingos rizikos grupių nei vienai kraujavimo rūšiai nenustatyta.

Su koronarinių arterijų šuntavimu susijęs kraujavimas

PLATO tyrimo metu 42 % iš 1584 pacientų (12 % kohortos), kuriems buvo atlikta koronarinių arterijų šuntavimo operacija, pasireiškė didesnysis mirtinas ar pavojingas gyvybei kraujavimas pagal PLATO kriterijus (skirtumo tarp gydymo grupių nebuvo). Nuo su koronarinių arterijų šuntavimu susijusio kraujavimo mirė po 6 abiejų gydymo grupių pacientus (žr. 4.4 skyrių).

Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijęs kraujavimas ir su procedūromis nesusijęs kraujavimas
Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis tikagreloro ir klopido­gre­lio grupių pacientams nesiskyrė, tačiau bendras didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, didesniųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus dažnis bei suminis didesniųjų ir nedidelių kraujavimų pagal TIMI kriterijus skaičius vartojant tikagrelorą buvo didesni. Atmetus visus su procedūromis susijusius kraujavimus, gauti panašūs duomenys: vartojant tikagrelorą kraujavimas prasidėjo dažniau, negu vartojant klopido­gre­lį (2 lentelė). Dėl su procedūra nesusijusių kraujavimų tikagreloro vartojimą tekdavo nutraukti dažniau (2,9 % pacientų), negu klopido­gre­lio (1,2 % pacientų) ($p < 0,001$).

Vidinis galvos kraujavimas

Vidinių galvos kraujavimų, nesusijusių su procedūromis, tikagrelorą vartojusiems pacientams užfiksuota daugiau (27 kraujavimai 26 pacientams, 0,3 %), negu vartojusiems klopido­gre­lį (14 kraujavimų, 0,2 %). Mirė 11 tokį kraujavimą patyrusių tikagrelorą vartojusių ir 1 klopido­gre­lį vartojęs pacientas. Bendras mirtino kraujavimo pasireiškimo dažnis nesiskyrė.

Kraujavimas PEGASUS tyrimo metu

Bendri kraujavimo duomenys, gauti PEGASUS tyrimo metu, pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Bendra kraujavimo reiškinių analizė Kaplan-Meier metodu po 36 mėn. (PEGASUS tyrimas)

	Tikagreloras po 60 mg 2 kartus per parą kartu su ASR N=6958		Vien ASR N=6996	
Saugumo vertinamosios baigtys	KM %	Rizikos santykis (95 % PI)	KM %	<i>p</i> reikšmė
Kraujavimo kategorijos pagal TIMI kriterijus				
TIMI didesnieji	2,3	2,32 (nuo 1,68 iki 3,21)	1,1	<0,0001
Mirtini	0,3	1,00 (nuo 0,44 iki 2,27)	0,3	1,0000
VGK	0,6	1,33 (nuo 0,77 iki 2,31)	0,5	0,3130
Kiti TIMI didesnieji	1,6	3,61 (nuo 2,31 iki 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI didesnieji ir nedideli	3,4	2,54 (nuo 1,93 iki 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI didesnieji, nedideli ir reikalaujantys gydytojo pagalbos	16,6	2,64 (nuo 2,35 iki 2,97)	7,0	<0,0001

Kraujavimo kategorijos pagal PLATO kriterijus				
PLATO didesnieji	3,5	2,57 (nuo 1,95 iki 3,37)	1,4	<0,0001
Mirtini ar pavojingi gyvybei	2,4	2,38 (nuo 1,73 iki 3,26)	1,1	<0,0001
Kiti PLATO didesnieji	1,1	3,37 (nuo 1,95 iki 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO didesnieji ir nedideli	15,2	2,71 (nuo 2,40 iki 3,08)	6,2	<0,0001

Kraujavimo kategorijų sąvokos:

TIMI didesnieji – mirtini *arba* bet kokie vidiniai galvos *arba* klinikiniai kraujavimo požymiai, susiję su hemoglobino (Hb) koncentracijos sumažėjimu ≥ 50 g/l ar (jei Hb koncentracija nežinoma) hematokrito sumažėjimu 15 %.

Mirtini – tiesiogiai nulėmę mirtį per 7 dienas.

VGK – vidiniai galvos kraujavimai.

Kiti TIMI didesnieji – TIMI didesnieji, išskyrus mirtinus ir vidinius galvos.

TIMI nedideli – kliniškai pastebimi, dėl kurių hemoglobino sumažėjo 30-50 g/l.

TIMI, dėl kurio reikėjo gydytojo pagalbos – reikėjo intervencijos *arba* hospitalizacijos *arba* skubaus ištyrimo.

PLATO didesnieji mirtini ar pavojingi gyvybei – mirtini *arba* bet kokie vidiniai galvos *arba* vidiniai perikardo su širdies tamponada *arba* su hipovoleminiu šoku ar sunkia hipotenzija, kai reikėjo kraujagysles siaurinančių ar inotropinių vaistinių preparatų *arba* operacijos *arba* kliniškai pastebimi, dėl kurių hemoglobino sumažėjo > 50 g/l ar teko perpilti ≥ 4 eritrocitų vienetus.

PLATO didesnieji kiti – sukėlę reikšmingą negalią *arba* kliniškai pastebimi, kai hemoglobino sumažėjo 30-50 g/l ar teko perpilti 2-3 eritrocitų vienetus.

PLATO nedideli – reikėjo medicininės intervencijos kraujavimui stabdyti ar gydyti.

PEGASUS tyrimo metu TIMI didesnis kraujavimas pasireiškė daugiau pacientų, vartojusių 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą, negu vartojusių vien ASR. Vis dėlto, jiems didesnės mirtino kraujavimo rizikos nenustatyta, o VGK rizika buvo tik šiek tiek didesnė, negu vartojusiems vien ASR. Tyrimo metu nuo kraujavimo mirė 11 (0,3 %) 60 mg tikagreloro ir 12 (0,3 %) vien ASR vartojusių pacientų. Didesnę didesniųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus riziką vartojant 60 mg tikagreloro daugiausiai įtakoję kitų kategorijų kraujavimai, ypač kraujavimas iš virškinimo trakto.

TIMI didesniųjų ir nedidelių, PLATO didesniųjų bei PLATO didesniųjų ir nedidelių kraujavimų padaugėjo panašiai kaip TIMI didesniųjų (žr. 3 lentelę). Dėl kraujavimo 60 mg tikagreloro vartojimas buvo nutrauktas dažniau, negu vien ASR (atitinkamai 6,2 % ir 1,5 %). Dauguma tokių kraujavimų buvo lengvesni, pvz., kraujavimas iš nosies, kraujosruvos ir hematomos (klasifikuoti kaip TIMI kraujavimai, dėl kurių reikėjo gydytojo pagalbos).

Įvairių iš anksto numatytų pogrupių (pvz., pagal amžių, lytį, kūno svorį, rasę, geografinį regioną, gretutines ligas, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir ligos anamnezę) pacientams, vartojusiems 60 mg tikagreloro, kraujavimų (TIMI didesniųjų, TIMI didesniųjų ir nedidelių, PLATO didesniųjų) pobūdis buvo panašus.

Vidinis galvos kraujavimas (VGK)

Savaiminių VGK užfiksuota maždaug vienodai 60 mg tikagreloro ir vien ASR vartojusių pacientų (abejose gydymo grupėse – $n = 13$, 0,2 %). VGK po traumų ar procedūrų 60 mg tikagreloro vartojusiems pacientams buvo šiek tiek dažniau ($n = 15$, 0,2 %), negu vartojusiems vien ASR ($n = 10$, 0,1 %). Užfiksuoti 6 mirtino VGK atvejai vartojant 60 mg tikagreloro ir 5 mirtino VGK atvejai vartojant vien ASR. Atsižvelgiant į reikšmingas tirtos populiacijos gretutines ligas ir kardiovaskulinės rizikos faktorius, VGK dažnis abiejų grupių pacientams buvo mažas.

Dusulys

Tikagrelorą vartojantiems pacientams užfiksuota dusulio (oro stokos pojūčio) atvejų. PLATO tyrimo metu dusulio nepageidaujamų reiškinių (dusulys, dusulys ramybėje, dusulys krūvio metu, paroksizminis dusulys naktį ir dusulys naktį) iš viso užfiksuota 13,8 % tikagrelorą ir 7,8 % klopido-grelį vartojusių pacientų. 2,2 % tikagrelorą ir 0,6 % klopido-grelį vartojusių pacientų pasireiškusių dusulį tyrėjai laikė susijusiu su PLATO tyrimo metu tirtais vaistiniais preparatais,

nedaugeliu atvejų dusulys buvo sunkus (0,14 % vartojant tikagrelorą ir 0,02 % vartojant klopidogrelį) (žr. 4.4 skyrių). Dauguma užfiksuotų dusulio simptomų buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo, dažniausiai pasireiškė vienas epizodas pradedant vartoti vaistinį preparatą.

Astma ar LOPL sergantiems pacientams, vartojantiems tikagrelorą, gali būti didesnė nesunkaus dusulio (3,29 % vartojant tikagrelorą ir 0,53 % vartojant klopidogrelį) bei sunkaus dusulio rizika (0,38 % vartojant tikagrelorą ir 0,00 % vartojant klopidogrelį). Absoliučia išraiška ši rizika buvo didesnė negu visoje PLATO tyrimo populiacijoje. Tikagrelorą vartojantiems pacientams, kurių anamnezėje užfiksuota astma ir (arba) LOPL, būtinos atsargumo priemonės (žr. 4.4 skyrių).

Maždaug 30 % dusulio epizodų praėjo per 7 dienas. Į PLATO tyrimą buvo įtraukiami ir pacientai, kuriems pradedant tyrimą buvo stazinis širdies nepakankamumas, LOPL ar astma. Jiems ir taip pat senyviems dusulio pasireiškimo tikimybė buvo didesnė. Dėl dusulio tikagreloro vartojimą nutraukė 0,9 %, klopidogrelio – 0,1 % pacientų. Dažnesnis dusulio atsiradimas vartojant tikagrelorą nėra susijęs su naujomis ar pasunkėjusiomis širdies arba plaučių ligomis (žr. 4.4 skyrių). Įtakos plaučių funkcijos rodikliams tikagreloras neturi.

PEGASUS tyrimo metu dusulys užfiksuotas 14,2 % 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą ir 5,5 % vien ASR vartojusių pacientų. Kaip ir PLATO tyrimo metu, dusulys dažniausiai būdavo lengvo ar vidutinio intensyvumo (žr. 4.4 skyrių). Dusulio pasireiškimo tikimybė buvo didesnė senyviems pacientams ir taip pat tiems, kurie įtraukiant į tyrimą dažniau skundėsi dusuliu arba sirgo LOPL ar astma.

Tyrimai

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija. PLATO tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentracija serume padidėjo virš viršutinės normos ribos 22 % tikagrelorą ir 13 % klopidogrelį vartojusių pacientų, o PEGASUS tyrimo metu – 9,1 % 90 mg tikagreloro, 8,8 % 60 mg tikagreloro ir 5,5 % placebo vartojusių pacientų. Vidutinė šlapimo rūgšties koncentracija serume vartojant tikagrelorą padidėjo maždaug 15 %, o vartojant klopidogrelį – maždaug 7,5 %. Baigus vartoti tikagrelorą ji sumažėdavo maždaug iki 7 %, o baigus vartoti klopidogrelį jos sumažėjimo nepastebėta. PEGASUS tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentracija 90 mg tikagreloro vartojusių pacientų serume laikinai padidėjo vidutiniškai 6,3 %, 90 mg tikagreloro vartojusių pacientų serume – vidutiniškai 5,6 %, o placebo grupės pacientų serume ji vidutiniškai 1,5 % sumažėjo. PLATO tyrimo metu podagrinis artritas užfiksuotas 0,2 % tikagrelorą ir 0,1 % klopidogrelį vartojusių pacientų, PEGASUS tyrimo metu – 1,6 % 90 mg tikagreloro, 1,5 % 60 mg tikagreloro ir 1,1 % placebo vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės tikagreloro dozės iki 900 mg toleruojamos gerai. Tiriant vienkartinės dozės didinimą, ji riboja toksinis poveikis virškinimo traktui. Kitos klinikai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurių gali pasireikšti perdozavus, yra dusulys ir skilvelių veiklos pauzės (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavus gali pasireikšti aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų. Svarstyti EKG registravimo tikslingumas.

Šiuo metu priešnuodžio tikagreloro poveikiui pašalinti nežinoma. Dializės būdu tikagreloro nepašalinama (žr. 5.2 skyrių). Perdozavimas gydomas įprastinėmis priemonėmis. Tikėtinas tikagreloro perdozavimo poveikis yra kraujavimo rizikos laikotarpio pailgėjimas, susijęs su trombocitų funkcijos slopinimu. Perpilti trombocitai neturėtų būti kliniškai naudingi pacientams kraujavimo metu (žr. 4.4 skyrių). Prasidėjus kraujavimui reikia imtis kitokių atitinkamų palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC24

Veikimo mechanizmas

Brilique sudėtyje yra tikagreloro – geriamojo cheminės ciklopentiltriazolpirimidinų (CPTP) grupės tiesioginio ir selektyvaus veikimo laikinai prisijungiančio P2Y₁₂ receptorių antagonisto, trikdančio ADF perduodamą nuo P2Y₁₂ priklausomą trombocitų aktyvinimą ir jų agregaciją. Tikagreloras neklaido prisijungti ADF, tačiau pats prisijungęs prie P2Y₁₂ receptorių neleidžia ADF perduoti signalo. Trombocitai dalyvauja prasidedant ir (arba) progresuojant aterosklerozės trombozinėms komplikacijoms, todėl jų funkcijos slopinimas mažina KV komplikacijų (mirties, MI ir insulto) riziką.

Be to, tikagreloras didina lokalią endogeninio adenosino koncentraciją, nes slopina pusiausvyrinį nukleozidų nešiklį Nr. 1 (angl. *equilibrative nucleoside transporter-1*, ENT-1).

Nustatyta, kad tikagreloras sustiprina šį adenosino poveikį sveikiems žmonėms ir ACS ištiktiems pacientams: kraujagyslių išsiplėtimą (matuojamas pagal sveikų žmonių ir ACS ištiktų pacientų koronarinės kraujotakos padidėjimą, galvos skausmą), trombocitų funkcijos slopinimą (neskaidytame žmogaus kraujyje *in vitro*) ir dusulį. Vis dėlto ryšys tarp nustatyto adenosino koncentracijos padidėjimo ir klinikinių rezultatų (pvz., sergamumo ir mirštamumo) tiksliai neišaiškintas.

Farmakodinaminis poveikis

Veikimo pradžia

Stabilia išemine širdies liga (IŠL) sergantiems pacientams, vartojantiems acetilsalicilo rūgštį, tikagreloras greitai sukelia farmakologinį poveikį: jo sukeliamas vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas praėjus 30 min. po 180 mg įsotinimo dozės siekia apie 41 %, stipriausias (89 %) pasidaro praėjus 2-4 val. ir išlieka 2-8 val. po jos. 90 % pacientų, pavartojusių tikagreloro, galutinis trombocitų agregacijos slopinimas pasiekdavo > 70 % per 2 val.

Veikimo pabaiga

Planuojant koronarinių arterijų šuntavimo procedūrą reikia atsižvelgti į tai, kad su tikagreloru susijusio kraujavimo rizika būna didesnė negu susijusio su klopido greliu jo vartojimą nutraukus iki procedūros likus mažiau kaip 96 val.

Keitimo duomenys

75 mg klopido grelio pakeitus į 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą, absoliutus trombocitų agregacijos slopinimas sustiprėja 26,4 %, o tikagrelorą pakeitus klopido greliu – susilpnėja 24,5 %. Klopido grelį galima pakeisti tikagreloru be antitrombocitinio poveikio pertraukos (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tikagreloro veiksmingumo ir saugumo klinikiniai duomenys gauti dviejų 3 fazės tyrimų metu:

- PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes – trombocitų funkcijos slopinimo ir pacientų vertinamųjų baigčių) tyrimo, kurio metu lygintas tikagreloro ir klopido grelio poveikis kiekvieną iš jų derinant su ASR ir kiti įprastiniu gydymu;
- PEGASUS TIMI-54 (Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients – antrinių trombozės reiškinių profilaktika tikagreloru ūminių koronarinių sindromų ištiktiems pacientams, turintiems didelę riziką) tyrimo, kurio metu lygintas tikagreloro derinio su ASR ir vien ASR poveikis.

PLATO tyrimas (ūminiai koronariniai sindromai)

PLATO tyrime dalyvavo 18624 pacientai, kreipęsi per 24 val. nuo nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo (non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) arba miokardo infarkto su ST pakilimu (ST elevation myocardial infarction, STEMI) simptomų pasireiškimo. Jie iš

pradžią buvo gydomi vaistiniaisiais preparatais arba taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) arba koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery bypass grafting, CABG).

Klinikinis veiksmingumas

Kartu kasdien vartojus ASR, 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą poveikis pagal suminį rodiklį (KV mirtys, MI ir insultai) buvo palankesnis negu 75 mg klopidogrelio per parą (skirtumą nulėmė kardiovaskulinės mirtys ir miokardo infarktai). Pacientai vartojo 300 mg klopidogrelio įsotinimo dozę (prieš numatomą perkutaninę koronarinę intervenciją buvo leidžiama vartoti 600 mg dozę) arba 180 mg tikagreloro įsotinimo dozę.

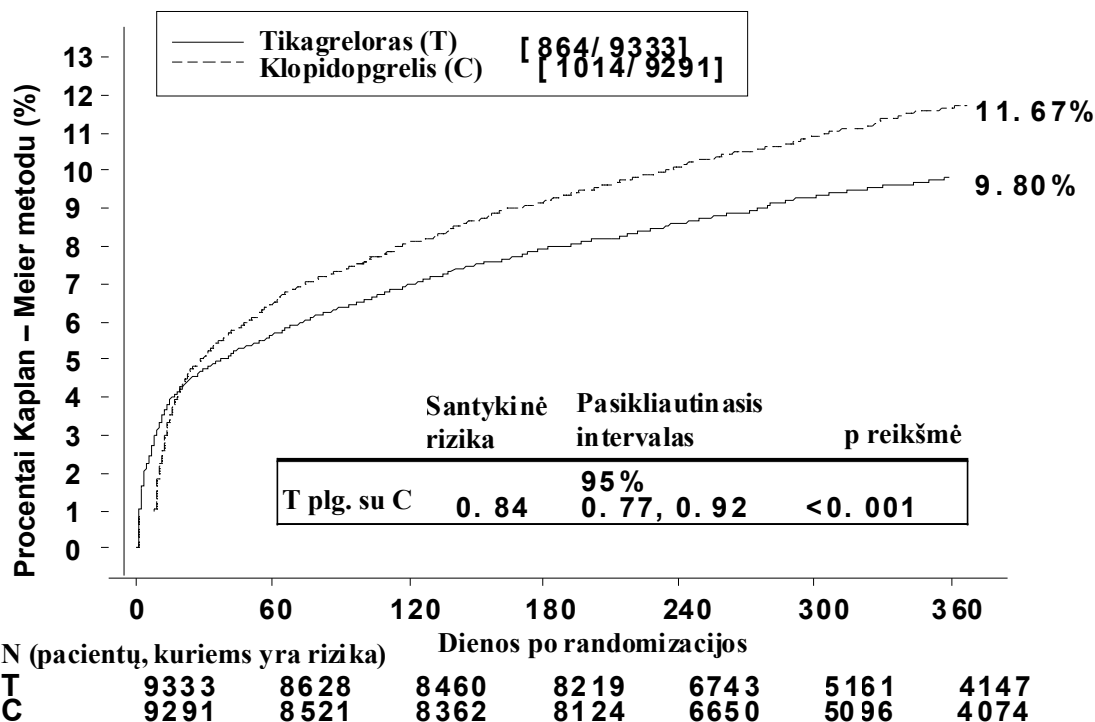
Šie duomenys nustatyti anksti (absoliučios rizikos sumažėjimas [absolute risk reduction, ARR] 0,6 % ir santykinės rizikos sumažėjimas [Relative Risk Reduction, RRR] 12 % po 30–ąją parą) ir buvo stabilūs gydant 12 mėn.: absoliuti rizika sumažėjo [ARR] 1,9 % per metus, santykinė rizika [RRR] – 16 %. Tai leidžia manyti, kad 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą tikslinga vartoti 12 mėn. (žr. 4.2 skyrių). 54 ūminių koronarinių sindromų ištiktiems pacientams vartojant tikagrelorą vietoje klopidogrelio būtų išvengta vieno arterijų trombozės reiškinio, 91 pacientui vartojant tikagrelorą vietoje klopidogrelio – vienos kardiovaskulinės mirties (žr. 1 pav. ir 4 lentelę).

Tikagreloro poveikis, palankesnis negu klopidogrelio, nustatytas daugeliui pacientų pogrupių, sudarytų pagal svorį, lytį, cukrinio diabeto, trumpalaikių išemijos atakų, nehemoraginio insulto ar revaskuliarizacijos anamnezę, kartu vartojamus vaistinius preparatus, įskaitant heparinus, GpIIb/IIIa inhibitorius ir protonų siurblio inhibitorius (žr. 4.5 skyrių), galutinės diagnozės įvykį (miokardo infarktas su ST pakilimu, miokardo infarktas be ST pakilimo, nestabili krūtinės angina) ir atrankos į tyrimą metu planuotą gydymą (invazinis ar terapinis).

Pastebėta nestipri, bet reikšminga regiono įtaka gydomajam poveikiui: rizikos santykis (hazard ratio, HR) pagal pagrindinį rodiklį tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo palankesnis visame pasaulyje, išskyrus Šiaurės Ameriką, kurioje nustatytas palankesnis klopidogrelio poveikis (joje tirti pacientai sudarė apie 10 % visos tirtos populiacijos) (įtakos $p = 0,045$). Papildoma analizė leidžia įtarti didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ryšį su mažesniu tikagreloro veiksmingumu. Ilgalaikiam gydymui kartu su tikagreloru reikia vartoti 75-150 mg ASR (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

1 pav. pavaizduota apskaičiuotoji bendra visų pirmųjų įvykių, įtrauktų į sudėtinį rodiklį, rizika.

1 pav. Pagrindinės klinikinės sudėtinės PLATO tyrimo vertinamosios baigties (KV mirties, MI, insulto) analizė



Tikagreloras, palyginus su klopidoogreliu, sumažino pagrindinės vertinamosios baigties pasireiškimo riziką tiek nestabilią krūtinės anginą ar miokardo infarktą be ST pakilimo, tiek miokardo infarktą su ST pakilimu patyrusių pacientų populiacijoje (4 lentelė). Taigi, 90 mg Brilique 2 kartus per parą kartu su maža ASR doze tinka ŪKS (nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo [NSTEMI] ir miokardo infarkto su ST pakilimu [STEMI]) ištiktiems pacientams, įskaitant gydomus vaistiniaisiais preparatais, taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) ir koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery by-pass grafting, CABG).

4 lentelė. Pirminių ir antrinių PLATO tyrimo vertinamųjų baigčių analizė

	Tikagreloras po 90 mg 2 kartus per parą (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9333	Klopidoogrelis 75 mg 1 kartą per parą (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9291	ARR ^a (% per metus)	RRR ^a (%) (95% PI)	p reikšmė
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (išskyrus besimptomius) ir insultai	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Numatytos invazinės procedūros	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Numatytos terapinės procedūros	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulinės mirtys	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013

MI, išskyrus besimptomius ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insultai	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mirtys dėl visų priekšasčių, MI (išskyrus besimptomius) ir insultai	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (iš viso), insultai, SRI, RI, TIA ir kiti ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mirtys dėl visų priekšasčių	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Nustatytos stento trombozės	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR – absoliučios rizikos sumažėjimas, RRR – santykinės rizikos sumažėjimas = (1 – santykinė rizika) x 100 %. Neigiamas RRR rodo padidėjusią santykinę riziką.

^b Išskyrus besimptomį MI.

^c SRI (serious recurrent ischaemia) – sunki pasikartojanti išemija, RI (recurrent ischaemia) – pasikartojanti išemija, TIA (transient ischaemic attack) – trumpalaikė išemijos ataka, ATE (arterial thrombotic) – arterijų trombozės reiškiniai. Į bendrą miokardo infarktų skaičių įskaičiuoti ir besimptomiai, kurių nustatymo data laikyta jų pasireiškimo data.

^d Nominali reikšmingumo reikšmė. Visos kitos yra formaliai reikšmingos statistikai pagal iš anksto pasirinktą hierarchinį metodą.

PLATO tyrimo genetinė dalis

PLATO tyrime dalyvavusių 10285 pacientų genotipų analizė pagal CYP2C19 ir ABCB1 genus suteikė informacijos apie ryšį tarp genotipo grupių ir PLATO tyrimo metų gautų rodiklių. Vertinant pagal didžiųjų kardiovaskulinių reiškinų rizikos sumažėjimą, pacientų genotipas pagal CYP2C19 ir ABCB1 reikšmingos įtakos palankesniau už klopidozrelio tikagreloro poveikiui neturėjo. Panašiai kaip bendrais PLATO tyrimo duomenimis, suminis didžiųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius vartojant tikagrelorą ir klopidozrelį CYP2C19 ar ABCB1 genotipų pacientams nesiskyrė. Pacientams, neturintiems vieno ar daugiau funkcionuojančių CYP2C19 alelių, vartojant tikagrelorą pasireiškė daugiau su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus, negu vartojant klopidozrelį, o neturintiems nefunkcionuojančių alelių tokių kraujavimų skaičius buvo panašus kaip vartojant klopidozrelį.

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis, apimantis kardiovaskulines mirtis, miokardo infarktų, insultų ir didžiuosius kraujavimus pagal PLATO kriterijus, rodo, kad 12 mėn. laikotarpį po ūminių koronarinių sindromų pasireiškimo tikagreloro veiksmingumo, didesnio už klopidozrelio, naudos didesniųjų kraujavimo reiškinų rizika nenusveria (ARR 1,4 %, RRR 8 %, santykinė rizika – 0,92; p = 0,0257).

Klinikinis saugumas

Holter tyrimo dalis

PLATO tyrimo metu tirdami skilvelių veiklos pauzių ir kitokių aritmijos epizodų pasireiškimą, tyrėjai atliko Holter monitoringą beveik 3000 pacientų, iš kurių maždaug 2000 duomenys buvo užregistruoti ūminėje ŪKS fazėje ir po 1 mėn. Pagrindinis tirtas rodiklis buvo ≥ 3 sek. trukmės skilvelių veiklos pauzės. Ūminėje fazėje jų nustatyta daugiau tikagrelorą (6 %) negu klopidozrelį (3,5 %) vartojusių pacientų, po 1 mėn. šie skaičiai buvo atitinkamai 2,2 % ir 1,6 % (žr. 4.4 skyrių). Skilvelių veiklos pauzių ūminėje ŪKS fazėje vartojant tikagrelorą labiau padaugėjo pacientams, kurių anamnezėje buvo stazinis širdies nepakankamumas (jų patyrė 9,2 % tokių pacientų palyginus su 5,4 % niekada staziniu širdies nepakankamumu nesirgusių; klopidozrelį vartojusiems pacientams šie skaičiai buvo

atitinkamai 4 % ir 3,6 %). Praėjus mėnesiui po ŪKS tokio skirtumo nenustatyta (vartojant tikagrelorą šie skaičiai buvo atitinkamai 2 % ir 2,1 %, vartojant klopidoGRELĖ – 3,8 % ir 1,4 %). Su šiuo skirtumu susijusių neigiamų klinikinių pasekmių (įskaitant stimuliatorių implantavimą) šiai pacientų populiacijai nebuvo.

PEGASUS tyrimas (anksčiau miokardo infarktą patyrę pacientai)

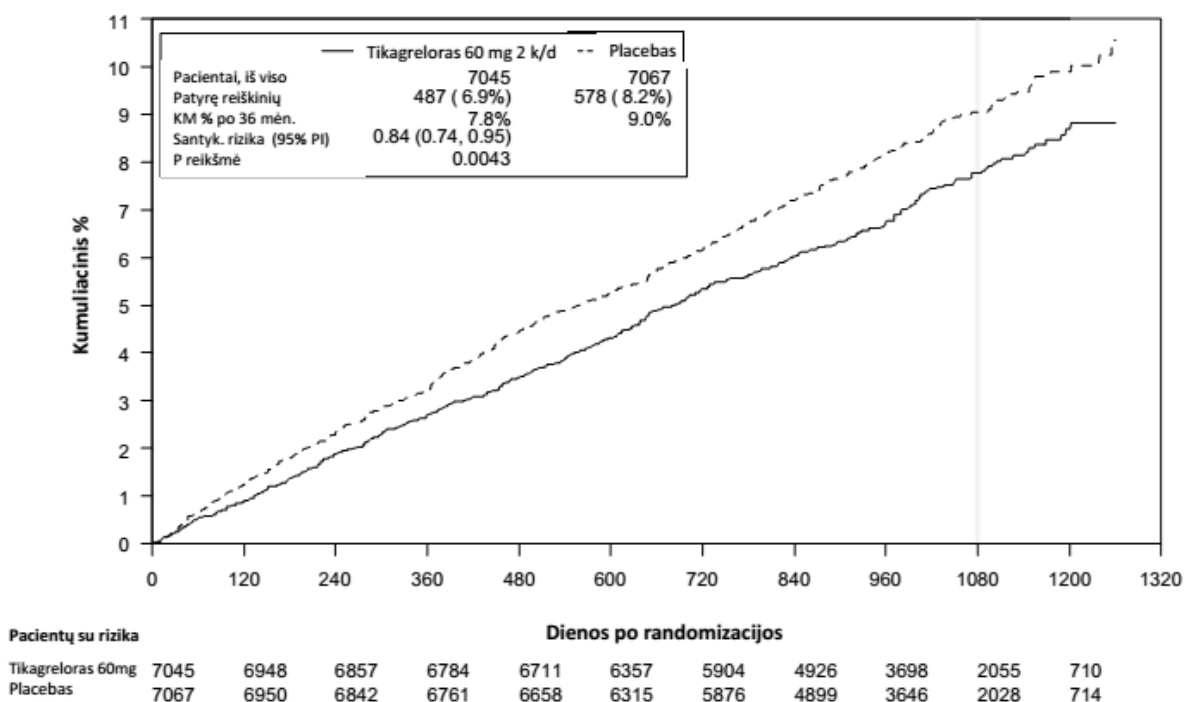
PEGASUS TIMI-54 tyrime dalyvavo 21 162 pacientai. Tai buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių, tarptautinis daugelyje centrų atliktas įvykių modeliavimo tyrimas siekiant palyginti aterotrombozės įvykių profilaktiką dviem tikagreloro dozėmis (90 mg 2 kartus per parą arba 60 mg 2 kartus per parą), vartojamomis kartu su maža ASR doze (75-150 mg), su vien ASR pacientams, anksčiau patyrusiems MI ir turintiems papildomų aterotrombozės rizikos faktorių.

Įtraukimo kriterijai buvo 50 metų arba vyresnis amžius, anksčiau (likus 1-3 metams iki randomizacijos) patirtas MI ir bent vienas iš šių aterotrombozės rizikos faktorių: 65 metų arba vyresnis amžius, cukrinis diabetas, kurį reikia gydyti vaistiniais preparatais, antras ankstesnis MI, kelias kraujagysles pažeidusios IŠL duomenys arba lėtinė negalutinės stadijos inkstų disfunkcija.

Neįtraukimo kriterijai buvo tyrimo laikotarpiu numatomas P2Y₁₂ receptorių antagonistų (dipiridamolio, cilostazolo) arba antikoaguliantų vartojimas; kraujavimu pasireiškiantys sutrikimai arba anksčiau buvęs išeminis insultas ar vidinis galvos kraujavimas, centrinės nervų sistemos navikas ar vidinių galvos kraujagyslių anomalija; kraujavimas virškinimo trakte per paskutinius 6 mėn. arba didelės apimties operacija per paskutines 30 dienų.

Klinikinis veiksmingumas

2 pav. Pagrindinės klinikinės sudėtinės PEGASUS tyrimo vertinamosios baigties (KV mirties, MI ir insulto) analizė



5 lentelė. PEGASUS tyrimo pagrindinės ir antraeilės veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė

	Tikagreloras po 60 mg 2 kartus per parą kartu su ASR N = 7045			Vien ASR N = 7067		<i>p</i> reikšmė
Rodiklis	Įvykių patyrę pacientai	KM %	HR (95 % PI)	Įvykių patyrę pacientai	KM %	
Pagrindinė vertinamoji baigtis						
Bendras KV mirčių, MI ir insultų skaičius	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (r)
KV mirtys	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
Insultai	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Antraeilė vertinamoji baigtis						
KV mirtys	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mirtys dėl bet kurios priežasties	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Rizikos santykis ir *p* reikšmės apskaičiuoti atskirai tikagrelorui plg. su vien ASR naudojant Cox proporcinės rizikos modelį (vienintelis aiškinamasis kintamasis buvo gydymo grupė).

KM procentai apskaičiuoti po 36 mėn.

Pastaba. Sudėtinėje vertinamojoje baigtėje nurodytas tik pirmųjų įvykių – komponentų (KV mirčių, MI ir insultų) – skaičius, bet ne jų suma.

(r) – rodo statistinį reikšmingumą.

PI – pasikliautinis intervalas, KV – kardiovaskulinis, HR (Hazard Ratio) – rizikos santykis; KM – Kaplan-Meier, MI – miokardo infarktas, N – pacientų skaičius.

Tiek 60 mg, tiek 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą kartu su ASR apsaugojo nuo aterotrombozės reiškinų (sudėtinė vertinamoji baigtis buvo KV mirtis, MI ir insultas) geriau negu vien ASR. Gydymo poveikis buvo nuoseklus visą vartojimo laikotarpį, 60 mg tikagreloro RRR buvo 16 % ir ARR – 1,27 %, 90 mg tikagreloro RRR – 15 % ir ARR – 1,19 %.

Nors 90 mg ir 60 mg dozių saugumas buvo panašus, tačiau gauta duomenų, kad mažesnė dozė yra geriau toleruojama bei saugesnė kraujavimo ir dusulio požiūriu. Dėl to aterotrombozės įvykių (KV mirties, MI ir insulto) profilaktikai anksčiau MI patyrusiems pacientams, turintiems didelę aterotrombozės įvykių riziką, rekomenduojama vartoti tik 60 mg Brilique 2 kartus per parą kartu su ASR.

60 mg tikagreloro 2 kartus per parą reikšmingai labiau negu vien ASA sumažino pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties įvykių (KV mirčių, MI ir insultų) skaičių. Įtakos pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties įvykių skaičiaus sumažėjimui turėjo visi jos komponentai (KV mirčių RRR 17 %, MI – 16 %, insulto – 25 %).

Sudėtinės vertinamosios baigties RRR nuo 1-os iki 360-os dienos ir nuo 361 dienos buvo panašūs (atitinkamai 17 % ir 16 %). Tikagreloro vartojimo ilgiau kaip 3 metus veiksmingumo ir saugumo duomenų yra nedaug.

Pradėjus vartoti 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą stabilios klinikinės būklės pacientams, patyrusiems MI daugiau kaip prieš 2 metus arba nutraukusiems ankstesnio ADF receptorių inhibitoriaus vartojimą daugiau kaip prieš 1 metus, naudos nenustatyta (pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė KV mirtis, MI ir insultas, atvejų nesumažėjo), tačiau buvo daugiau didesniųjų kraujavimų (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis saugumas

Dėl kraujavimo ar dusulio 60 mg tikagreloro vartojimą vyresni kaip 75 metų pacientai nutraukė dažniau (42 %) negu jaunesni (nuo 23 iki 31 %); skirtumas, palyginus su placebo, buvo didesnis kaip 10 % (atitinkamai 42 % ir 29 %).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Brilique tyrimų su visais vaikų, ištikėtų ūminių koronarinių sindromų (ŪKS) ir anksčiau patyrusių miokardo infarktą (MI), populiacijos pogrūpiams duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tikagreloro farmakokinetika yra tiesinė, jo ir jo aktyvaus metabolito AR-C124910XX ekspozicijos būna maždaug proporcingos dozei iki 1260 mg.

Absorbcija

Tikagreloro absorbcija yra greita, t_{max} mediana yra apie 1,5 val. Pagrindinis (aktyvus) cirkuliuojantis tikagreloro metabolitas AR-C124910XX taip pat susidaro greitai, jo t_{max} mediana yra apie 2,5 val. Sveikiems žmonėms pavartojus vieną 90 mg tikagreloro dozę nevalgius per burną, C_{max} būna 529 ng/ml, AUC – 3451 ng×val./ml. Metabolito ir nepakitusio tikagreloro C_{max} santykis būna 0,28, AUC – 0,42. Tikagreloro ir AR-C124910XX farmakokinetika anksčiau MI patyrusiems pacientams buvo iš esmės panaši kaip ištikėtiems ŪKS. PEGASUS tyrimo populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, tikagreloro C_{max} mediana nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 60 mg buvo 391 ng/ml, o AUC – 3801 ng×val./ml. Nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 90 mg tikagreloro, C_{max} buvo 627 ng/ml, o AUC – 6255 ng×val./ml.

Apskaičiuotasis tikagreloro vidutinis biologinis įsisavinamumas yra 36 %. Riebus maistas sukėlė tikagreloro AUC padidėjimą 21 % ir jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjimą 22 %, tačiau įtakos tikagreloro C_{max} ir jo aktyvaus metabolito AUC neturėjo. Šių skirtumų klinikinė reikšmė laikoma minimalia, todėl tikagrelorą galima gerti valgant arba kitu laiku. Tikagreloras ir jo aktyvus metabolitas yra P-gp substratai.

Sumaltų tikagreloro tablečių, sumaišytų su vandeniu ir pavartotų per burną arba (per nosies ir skrandžio vamzdelį) tiesiai į skrandį, biologinis įsisavinamumas, apskaičiuotas pagal tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito AUC ir C_{max} , yra panašus kaip nepažeistų tablečių. Pradinė (0,5 ir 1 val. po dozės) ekspozicija pavartojus sumaltų ir sumaišytų su vandeniu tikagreloro tablečių būna didesnė negu jų pavartojus nepažeistų, tačiau vėliau (po 2-48 val.) koncentracijos iš esmės nesiskiria.

Pasiskirstymas

Tikagreloro pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris yra 87,5 l. Didelė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito dalis (> 99 %) būna prisijungusi prie žmogaus plazmos baltymų.

Biotransformacija

CYP3A4 yra pagrindinis tikagrelorą metabolizuojantis ir jo aktyvaus metabolito susidarymą skatinantis fermentas, o jų sąveika su kitais CYP3A substratais įvairuoja nuo aktyvinimo iki slopinimo.

Pagrindinis tikagreloro metabolitas yra AR-C124910XX (jis yra aktyvus – tą rodo jungimosi prie trombocitų P2Y₁₂ ADF receptorių tyrimų *in vitro* duomenys). Aktyviojo metabolito sisteminė ekspozicija sudaro maždaug 30-40 % tikagreloro ekspozicijos.

Eliminacija

Pagrindinis tikagreloro eliminacijos būdas yra metabolizmas kepenyse. Pavartojus radioaktyviu izotopu žymėto tikagreloro, išskirto randama maždaug 84 % radioaktyvumo (57,8 % išmatose, 26,5 % šlapime). Tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito kiekis šlapime atitiko po mažiau kaip 1 % pavartotos dozės. Pagrindinis aktyvaus metabolito eliminacijos būdas tikriausiai yra išskyrimas su tulžimi. Vidutinis tikagreloro t_{1/2} buvo maždaug 7 val., jo aktyvaus metabolito – 8,5 val.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė didesnę tikagreloro (C_{max} ir AUC – maždaug po 25 %) ir jo aktyvaus metabolito ekspoziciją ūminių koronarinių sindromų ištiktiems senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams negu jaunesniems, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Brilique poveikis vaikų populiacijai netirtas (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Lytis

Moterims nustatyta didesnė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu vyrams, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sunkių inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) sergantiems pacientams nustatyta maždaug 20 % mažesnė tikagreloro ir maždaug 17 % didesnė jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu turintiems normalią inkstų funkciją.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems hemodializuojamiems pacientams, ne dializės dieną išgėrusiems 90 mg tikagreloro, AUC ir C_{max} buvo atitinkamai 38 % ir 51 % didesni negu turėjusiems normalią inkstų funkciją. Tikagreloro išgėrus prieš pat dializę, jo ekspozicija padidėjo panašiai (atitinkamai 49 % ir 61 %) – tai rodo, kad dializės metu tikagreloro nepašalinama. Aktyvaus metabolito ekspozicija padidėjo mažiau (AUC – 13-14 %, C_{max} – 17-36 %). Tikagreloro sukeliamas galutinės stadijos inkstų liga sergančių hemodializuojamų pacientų trombocitų agregacijos slopinimas nepriklausė nuo dializių ir buvo panašus kaip normalią inkstų funkciją turėjusių tiriamųjų (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, tikagreloro C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 12 % ir 23 % didesni negu sveikiems asmenims, tačiau poveikis IPA buvo panašus. Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Tikagreloro poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, netirtas; pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, farmakokinetikos duomenų nėra. Pacientų, kurių vienas ar keli kepenų funkcijos rodikliai iš pradžių buvo vidutiniškai arba labai padidėję, plazmoje vidutinė tikagreloro koncentracija buvo panaši arba šiek tiek didesnė negu tų, kurių atitinkami rodikliai padidėję nebuvo. Dėl vidutiniškai sutrikusios kepenų funkcijos dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Vidutinis biologinis įsisavinamumas pacientams azijiečiams buvo 39 % didesnis negu kaukaziečiams (baltiesiems). Pacientams, save identifikavusiems juodaisiais, tikagreloro biologinis įsisavinamumas buvo 18 % mažesnis negu kaukaziečiams. Atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus nustatyta tikagreloro ekspozicija (C_{max} ir AUC) japonų rasės asmenims yra maždaug 40 % (koreguota pagal kūno svorį – 20 %) didesnė negu kaukaziečiams. Pacientų, kurie save laikė ispaniškos arba Lotynų Amerikos kilmės, ekspozicija buvo panaši kaip kaukaziečių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tikagreloro ir jo pagrindinio metabolito įprastų farmakologinio saugumo, vienos dozės ir kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys nepriimtinos nepageidaujamų poveikių rizikos žmogui neparodė.

Esant klinikai reikšmingai ekspozicijai, kelioms gyvūnų rūšims nustatyta virškinimo trakto sutrikimų (žr. 4.8 skyrių).

Žiurkių patelėms didelės tikagreloro dozės sukėlė gimdos navikų (adenokarcinomų) ir kepenų adenomų padažnėjimą. Tikėtinas gimdos navikų atsiradimo mechanizmas yra sutrikusi hormonų pusiausvyra, dėl kurios gali atsirasti navikų žiurkėms. Tikėtinas kepenų adenomų atsiradimo mechanizmas yra graužikams specifinė kepenų fermentų indukcija. Dėl to manoma, kad nustatyti kancerogeniškumo duomenys neturėtų būti reikšmingi žmonėms.

Žiurkėms skiriant šio vaistinio preparato dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį vaikingoms patelėms, nustatyta vystymosi anomalijų (saugumo riba – 5,1). Vaikingoms triušių patelėms davus šio vaistinio preparato didelėmis, bet toksinio poveikio joms nesukeliančiomis dozėmis, nustatytas nežymus jų vaisių kepenų brendimo ir skeleto vystymosi sulėtėjimas (saugumo riba – 4,5).

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai: šiek tiek sumažėjo vaikingų patelių svorio prieaugis, atsivestų jauniklių gyvybingumas ir atsivedimo svoris, jie lėčiau augo. Tikagreloras sukėlė ciklą nereguliarumą (dažniausiai jie užsitęsavo) žiurkių patelėms, tačiau įtakos bendram žiurkių patinų ir patelių vaisingumui neturėjo. Su radioaktyviu izotopu žymėtu tikagreloru atlikti farmakokinetikos tyrimai parodė nepakitusio tikagreloro ir jo metabolitų išskyrimą su žiurkių pienu (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)

Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas

Magnio stearatas (E470b)

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Tabletės plėvelė

Titano dioksidas (E171)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis 400

Hipromeliozė (E464)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

- Permatomos PVC-PVDC / Al lizdinės plokštelės (su saulės ir mėnulio simboliais) po 10 tablečių. Dėžutėje yra 60 tablečių (6 lizdinės plokštelės) arba 180 tablečių (18 lizdinių plokštelių).
- Permatomos PVC-PVDC/ Al kalendorinės lizdinės plokštelės (su saulės ir mėnulio simboliais) po 14 tablečių. Dėžutėje yra 14 tablečių (1 lizdinė plokštelė), 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės) arba 168 tabletės (12 lizdinių plokštelių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/655/007-011

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. gruodžio 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. liepos 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro (*ticagrelorum*).
Brilique dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Apvali, abipus išgaubta, geltona tabletė, kurios viena pusė yra pažymėta „90“ ir žemiau „T“, o kita – lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Brilique skiriama kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams:

- ištiktiems ūminių koronarinių sindromų (ŪKS) arba
- anksčiau patyrusiems miokardo infarktą (MI), jeigu yra didelė aterotrombozės reiškinio išsivystymo rizika (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Kartu su Brilique reikia kasdien vartoti mažą palaikomąją ASR dozę (75-150 mg), išskyrus atvejį, kai yra kontraindikacija.

Ūminiai koronariniai sindromai

Brilique pradedamas vartoti nuo vienkartinės 180 mg įsotavimo dozės (2 tabletės po 90 mg), vėliau vartojama po 90 mg 2 kartus per parą.

ŪKS ištiktiems pacientams rekomenduojama vartoti 90 mg Brilique 2 kartus per parą 12 mėn., išskyrus atvejį, kai gydymą juo reikia nutraukti dėl klinikinės situacijos (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau buvęs miokardo infarktas

Prieš 1 metus ar seniau MI patyrusiems pacientams, kuriems yra didelė aterotrombozės rizika ir reikia ilgalaikio gydymo, rekomenduojama skirti 60 mg Brilique 2 kartus per parą (žr. 5.1 skyrių). Tokį ŪKS ištiktų pacientų, turinčių didelę aterotrombozės riziką, gydymą galima pradėti be pertraukos, kaip vienerių metų pradinio gydymo Brilique 90 mg doze arba kitu adenozino difosfato (ADF) receptorių inhibitoriumi pratęsimą. Be to, tokį gydymą galima pradėti per 2 metus po MI arba per 1 metus po ankstesnio gydymo ADF receptorių inhibitoriumi. Ilgesnės kaip 3 metų trukmės gydymo tikagreloru saugumo ir veiksmingumo duomenų yra nedaug.

Jeigu reikia pakeisti vaistinį preparatą, pirmą Brilique dozę reikia vartoti praėjus 24 val. po paskutinės kito trombocitų funkciją slopinančio vaisto dozės.

Praleista dozė

Praleisti vaistinio preparato dozių taip pat negalima. Pacientas, užmiršęs išgerti Brilique dozę, turi vartoti tik vieną tabletę (kitą dozę) įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tikagreloro poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, netirtas, todėl jo vartoti šiems pacientams negalima (žr. 4.3 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, duomenų yra nedaug. Jiems dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau tikagrelorą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tikagreloro saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Brilique galima vartoti valgant ar kitu laiku.

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės (tablečių), jas galima susmulkinti į miltelius, sumaišyti pusėje stiklinės vandens ir nedelsiant išgerti. Paskui stiklinę reikia praskalauti dar puse stiklinės vandens ir vėl išgerti. Be to, gautą mišinį galima vartoti per nosies ir skrandžio vamzdelį (CH8 ar didesnį). Po vartojimo nosies ir skrandžio vamzdelį svarbu praskalauti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.8 skyrių).
- Esamas patologinis kraujavimas.
- Vidinis galvos kraujavimas anamnezėje (žr. 4.8 skyrių).
- Labai sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Kartu su stipriai veikiančiais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, klaritromicinu, nefazodonu, ritonaviru, atanzaviru), kadangi gali gerokai padidėti tikagreloro ekspozicija (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Tikagreloro skiriant pacientams, kuriems nustatyta padidėjusi kraujavimo rizika, reikia įvertinti kraujavimo rizikos ir aterotrombozės reiškinų profilaktikos naudos santykį (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Esant klinikinei būtinybei, tikagreloro atsargiai skiriama šių grupių pacientams:

- turintiems polinkį kraujuoti (pvz., neseniai patyrusiems traumą, neseniai operuotiems, esant ar neseniai buvus virškinimo trakto kraujavimui) arba didesnę traumos riziką. Esant patologiniam kraujavimui, buvus arba esant vidiniam galvos kraujavimui arba labai sutrikusiai kepenų funkcijai, tikagreloro vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių);
- kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo, geriamųjų antikoagulantų ir (arba) fibrinolizinių preparatų, jei pertrauka tarp jų ir tikagreloro vartojimo yra mažesnė kaip 24 val.

Perpilti trombocitai nepašalina antiagregacinio tikagreloro poveikio sveikiems savanoriams ir neturėtų būti kliniškai naudingi pacientams kraujavimo metu. Kartu su tikagreloru vartojamas desmopresinas

nesutrumpino modelinės kraujavimo trukmės, todėl klinikiniais kraujavimo reiškiniais gydyti neturėtų būti veiksmingas (žr. 4.5 skyrių).

Hemostazę gali skatinti antifibrinoliziniai vaistiniai preparatai (aminokaprono rūgštis ar traneksamo rūgštis) ir (arba) rekombinantinis VIIa faktorius. Tikagrelorą galima vėl pradėti vartoti nustačius kraujavimo priežastį ir jį sustabdžius.

Operacijos

Pacientui reikia pasakyti, kad informuotų gydytoją ar odontologą apie tikagreloro vartojimą prieš atliekant bet kokią operaciją ir prieš pradant kokio nors kito vaistinio preparato vartojimą.

PLATO tyrimo metu nutraukus tikagreloro vartojimą paskutinę parą prieš šuntuojant koronarines arterijas, didysis kraujavimas prasidėdavo dažniau, o nutraukus jį likus 2 paroms ar daugiau – tokiu pačiu dažnumu, kaip nutraukus klopidogrelio vartojimą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientas rengiamas planinei operacijai ir antitrombotinis poveikis yra nepageidaujamas, tikagreloro vartojimą reikia nutraukti likus 5 paroms iki jos (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, anksčiau patyrusiems išeminį insultą

PLATO tyrimo duomenimis, ŪKS ištikti pacientai, anksčiau patyrę išeminį insultą, tikagreloru gali būti gydomi iki 12 mėn.

Į PEGASUS tyrimą nebuvo įtraukta pacientų, anksčiau patyrusių ne tik MI, bet ir išeminį insultą, todėl nesant duomenų, tokiems pacientams taikyti gydymą ilgiau kaip 1 metus nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, tikagreloro vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Tikagreloro vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, duomenų yra nedaug, todėl jiems patartinos atsargumo priemonės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems yra bradikardijos reiškinų rizika

Vartojant tikagrelorą, Holter prietaisu skilvelių veiklos pauzių EKG (dauguma atvejų be simptomų) užregistruota dažniau negu vartojant klopidogrelį. Į pagrindinius tikagreloro saugumo ir veiksmingumo tyrimus neįtraukta pacientų, kuriems bradikardinių reiškinų rizika buvo didesnė (pvz., pacientai be širdies stimulatoriaus, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas, antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba būna su bradikardija susijusi sinkopė). Atsižvelgiant į tai, dėl ribotos klinikinės patirties tokiems pacientams tikagreloro skiriama atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Be to, tikagreloro atsargiai skiriama kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais. Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96 % pacientų vartojo beta blokatorių, 33 % – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilo ir 4 % – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta (žr. 4.5 skyrių).

PLATO tyrimo Holter dalyje ūminės koronarinių sindromų fazės metu 3 sek. ar ilgesnės trukmės skilvelių veiklos pauzių nustatyta daugiau Brilique, negu klopidogrelį vartojusių pacientų. Holter dalyje tokių skilvelių veiklos pauzių ūminės koronarinių sindromų fazės metu vartojant tikagrelorą dažniau nustatyta lėtiniu širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams negu visai tirtai populiacijai, tačiau praėjus mėnesiui jų padažnėjimo nenustatyta nei tikagrelorą vartojusiems pacientams, nei lyginant tikagreloro ir klopidogrelio grupes. Neigiamų klinikinių pasekmių (sinkopės ar būtinybės dėti stimulatorių), susijusių su šiuo skirtumu, nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

Dusulys

Pranešta apie tikagrelorą vartojantiems pacientams pasireiškusį dusulį. Dusulys paprastai būna lengvo arba vidutinio intensyvumo ir dažnai praeina, nesukeldamas būtinybės nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams dusulio pasireiškimo absoliuti rizika vartojant tikagrelorą gali būti didesnė, todėl jiems tikagreloro skiriama atsargiai. Dusulio mechanizmas neištirtas. Jeigu Brilique vartojančiam pacientui dusulys pasireiškia

naujai, trunka ilgai arba sunkėja, tai reikia jį pilnutinai iširti, o jeigu dusulio pacientas netoleruoja – nutraukti tikagreloro vartojimą. Išsamesnė informacija pateikiama 4.8 skyriuje.

Padidėjusi kreatinino koncentracija

Vartojant tikagrelorą gali padidėti kreatinino koncentracija. Šio padidėjimo mechanizmas neištirtas. Būtina tirti inkstų funkciją kaip numato įprasta medicininė praktika. ŪKS išstiktų pacientų inkstų funkciją taip pat rekomenduojama iširti praėjus vienam tikagreloro vartojimo mėnesiui, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, kurie yra 75 metų ar vyresni, kuriems vidutiniškai ar labai sutrikusi inkstų funkcija arba kurie kartu vartoja angiotenzino receptorių blokatorių (ARB).

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija

Vartojant tikagrelorą, gali pasireikšti hiperurikemija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireikšusi hiperurikemija arba podagrinis artritas, rekomenduojamos atsargumo priemonės. Kaip atsargumo priemonė, pacientams, kuriems yra šlapimo rūgšties sukelta neuropatija, tikagreloro vartojimas turi būti suvaržytas.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Vartojant tikagrelorą, labai retai gauta pranešimų apie trombinės trombocitopeninės purpuros (TTP) atvejus. Jai būdinga trombocitopenija ir mikroangiopatinė hemolizinė anemija, su jomis susiję neurologiniai pokyčiai, sutrikusi inkstų funkcija arba karščiavimas. TTP yra potencialiai mirtina liga, kurią reikia skubiai gydyti, įskaitant plazmaferezės atlikimą.

Įtaka trombocitų funkcijos mėginiams, skirtiems diagnozuoti heparino sukeltą trombocitopeniją (angl. *heparin-induced thrombocytopenia, HIT*)

Atliekant heparino sukeliama trombocitų aktyvinimo (angl. *heparin induced platelet activation, HIPA*) mėginį, naudojamą diagnozuoti *HIT*, paciento serume esantys antikūnai prieš trombocitų faktoriaus Nr. 4 ir heparino kompleksą aktyvina sveikų donorų trombocitus, kai aplinkoje yra heparino.

Gauta pranešimų apie tikagrelorą vartojantiems pacientams nustatytus klaidingai neigiamus trombocitų funkcijos aktyvinimo mėginių, skirtų diagnozuoti *HIT* (*HIPA* ir galimai kitų), rezultatus. Tai susiję su tikagreloro sukeliama sveikų donorų trombocitų P2Y₁₂ receptorių slopinimu pacientų serume ar plazmoje atliekant šį mėginį. Norint tinkamai įvertinti *HIT* trombocitų funkcijos mėginių duomenis, būtina žinoti, kad kartu vartojamas tikagreloras.

Pasireiškus *HIT*, reikia įvertinti tolesnio tikagreloro vartojimo naudos ir rizikos santykį atsižvelgiant į *HIT* sukeliama trombozę skatinančią būklę ir padidėjusią kraujavimo riziką kartu vartojant antikoagulantų ir tikagrelorą.

Kiti

Atsižvelgiant į PLATO tyrimo metu nustatytą ryšį tarp ASR palaikomosios dozės ir tikagreloro santykinio veiksmingumo, lyginant su klopidoireliu, didelių (> 300 mg) ASR palaikomųjų dozių kartu su tikagreloru vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Ankstyvas gydymo nutraukimas

Per anksti nutraukus bet kurio trombocitų agregacijos inhibitoriaus, įskaitant Brilique, vartojimą, gali padidėti kardiovaskulinės (KV) mirties, MI ar insulto dėl pagrindinės ligos rizika. Dėl to per anksti nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi būti vengiama.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikagreloras visų pirma yra CYP3A4 substratas ir taip pat silpnai slopina CYP3A4. Be to, tikagreloras yra P-glikoproteino (P-gP) substratas ir silpnas jo inhibitorius, todėl gali didinti P-gP substratų ekspoziciją.

Kitų vaistinių preparatų ir kitokių medžiagų įtaka tikagreloro poveikiui

CYP3A4 inhibitoriai

- *Stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai*. Kartu vartojant ketokonazolą, tikagreloro C_{max} padidėjo 2,4 karto ir AUC – 7,3 karto, jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjo 89 %, AUC – 56 %.

Tikėtina, kad panašiai turėtų veikti ir kiti stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai (klaritromicinas, nefazodonas, ritonaviras ir atanaviras), todėl stipriai veikiančių CYP3A4 inhibitorių kartu su tikagreloru vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

- *Vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitoriai.* Kartu vartojant diltiazemą, tikagreloro C_{max} padidėjo 69 % ir AUC – 2,7 karto, jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjo 38 %, o AUC nepakito. Tikagreloras diltiazemo koncentracijos plazmoje neveikė. Kitų vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitorių (pvz., amprenaviro, aprepitanto, eritromicino, flukonazolo) poveikis turėtų būti panašus, juos galima vartoti kartu su tikagreloru.
- Kasdien geriant daug (3 kartus po 200 ml) greipfrutų sulčių, nustatyta 2 kartus padidėjusi tikagreloro ekspozicija. Vis dėlto daugumai pacientų toks padidėjimas neturėtų būti kliniškai reikšmingas.

CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant rifampiciną, tikagreloro C_{max} sumažėjo 73 % ir AUC – 86 %, jo aktyvaus metabolito C_{max} nepakito, o AUC sumažėjo 46 %. Manoma, kad kiti CYP3A induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis) taip pat turėtų mažinti tikagreloro ekspoziciją. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A, gali sumažėti tikagreloro ekspozicija ir veiksmingumas, todėl kartu su tikagreloru jų vartoti nepatartina.

Ciklosporinas (P-gp ir CYP3A inhibitorius)

Kartu vartojant 600 mg ciklosporino, tikagreloro C_{max} padidėjo 2,3, o AUC – 2,8 karto. Organizme esant ciklosporino, tikagreloro aktyvaus metabolito AUC padidėjo 32 %, o C_{max} sumažėjo 15 %.

Nėra duomenų apie tikagreloro vartojimą kartu su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios gali padidinti tikagreloro ekspoziciją, stipriai slopindamos P-gp ir vidutiniškai – CYP3A4 (pvz., verapamilu, chinidinu). Jeigu jų vartojimas kartu neišvengiamas, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Kiti

Klinikiniai farmakologiniai sąveikos tyrimai parodė, kad kartu vartojami heparinas, enoksaparinas, ASR ir desmopresinas neturi įtakos tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito farmakokinetikai bei ADF sukeltai trombocitų agregacijai, palyginus su atskirai vartojamu tikagreloru. Esant terapinei indikacijai, hemostazę veikiančių vaistinių preparatų kartu su tikagreloru skiriama atsargiai.

ŪKS ištiktus pacientus gydant morfinu, geriamųjų P2Y₁₂ inhibitorių, įskaitant tikagrelorą ir jo aktyvų metabolitą, ekspozicija susidarė vėliau ir buvo mažesnė (tikagreloro ekspozicija – 35 % mažesnė). Ši sąveika gali būti susijusi su sulėtėjusia virškinimo trakto peristaltika ir taip pat pasireikšti vartojant kitų opioidų. Klinikinė reikšmė neaiški, bet turimi duomenys rodo mažesnio tikagreloro veiksmingumo galimybę jį vartojant kartu su morfinu. Jei ŪKS ištiktam pacientui morfino vartojimo atidėti negalima, o skubiai slopinti P2Y₁₂ yra gyvybiškai svarbu, galima svarstyti galimybę skirti P2Y₁₂ inhibitorių parenteraliai.

Tikagreloro įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4

- *Simvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, simvastatino C_{max} padidėjo 81 % ir AUC – 56 %, simvastatino rūgšties C_{max} padidėjo 64 % ir AUC – 52 %, tačiau atskiriems individams užfiksuota padidėjimo 2-3 kartus atvejų. Kartu su didesnėmis kaip 40 mg simvastatino paros dozėmis vartojant tikagrelorą, gali pasireikšti simvastatino nepageidaujamų reakcijų, kurių riziką reikia palyginti su galima šio derinio nauda. Simvastatinas tikagreloro koncentracijos plazmoje neveikė. Tikagreloras gali turėti panašios įtakos ir lovastatino koncentracijai. Kartu su tikagreloru nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 40 mg simvastatino ir lovastatino dozių.
- *Atorvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, atorvastatino rūgšties C_{max} padidėjo 23 % ir AUC – 36 %. Taip pat nustatytas panašus visų atorvastatino rūgšties metabolitų AUC ir C_{max} padidėjimas. Šie padidėjimai klinikai reikšmingais nelaikomi.

- Negalima atmesti panašaus poveikio kitiems statinams, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, galimybės. PLATO tyrimo metu pacientams kartu su tikagreloru vartojus įvairių kitų statinų (statinų vartojusių pacientų kohorta sudarė 93 %), abejonių dėl statinų saugumo nekilo.

Tikagreloras silpnai slopina CYP3A4. Tikagreloro nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas mažas (pvz. cizapridu ir skalsių alkaloidais), kadangi dėl tikagreloro poveikio gali padidėti šių vaistinių preparatų ekspozicija.

PgP substratai, įskaitant digoksiną ir ciklosporiną

Kartu vartojant tikagrelorą, digoksino C_{max} padidėjo 75 %, o AUC – 28 %. Vidutinė minimali digoksino koncentracija kartu vartojant tikagrelorą padidėjo maždaug 30 %, o kai kuriems asmenims didžiausias jos padidėjimas buvo dvigubas. Digoksinas įtakos tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito C_{max} bei AUC neturėjo. Dėl to kartu su tikagreloru vartojant siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, kurių koncentracija priklauso nuo P-gp (pvz., digoksino), rekomenduojamas atitinkamas kliniškinis ir (arba) laboratorinis stebėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Įtakos ciklosporino koncentracijai kraujyje tikagreloras neturi. Tikagreloro poveikis kitų P-gp substratų koncentracijai netirtas.

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C9

Kartu vartojant tikagrelorą ir tolbutamidą, nė vieno iš jų koncentracija plazmoje nepakito. Dėl to reikėtų manyti, kad tikagreloras neslopina CYP2C9 ir neturėtų veikti nuo CYP2C9 priklausomo vaistinių preparatų (pvz., varfarino ir tolbutamido) metabolizmo.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojant tikagrelorą, levonorgestrelį ir etinilestradiolį, maždaug 20 % padidėjo etinilestradiolio ekspozicija, bet levonorgestrelio farmakokinetika nepakito. Kartu su levonorgestreliu ir etinilestradioliu vartojant tikagrelorą, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko veiksmingumui nereikėtų tikėtis.

Bradikardiją sukeliančios vaistiniai preparatai

Užfiksuota skilvelių veiklos pauzių ir bradikardijos atvejų (dauguma atvejų simptomų nepasireiškė), todėl kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais tikagreloro skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96 % pacientų vartojo beta blokatorių, 33 % – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilo ir 4 % – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta.

Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai

Klinikinių tyrimų metu tikagreloras pagal poreikį (atsižvelgiant į pacientų ligas) dažnai būdavo ilgai vartojamas kartu su ASR, protonų siurblio inhibitoriais, statiniais, beta blokatoriais, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais (AKF) ir angiotenzino receptorių blokatoriais bei trumpai – kartu su heparinu, mažo molekulinio svorio heparinu ir intraveniniais GpIIb/IIIa inhibitoriais (žr. 5.1 skyrių). Duomenų apie kliniškai reikšmingą nepageidaujamą sąveiką su šiais vaistiniais preparatais negauta.

Kartu su heparinu, enoksaparinu ar desmopresinu vartotas tikagreloras neturėjo įtakos dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL), aktyvintos koaguliacijos laiko (AKL) ir Xa faktoriaus tyrimų duomenims. Vis dėlto, dėl galimos farmakodinaminės sąveikos kartu su hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais tikagreloro skiriama atsargiai.

Gauta pranešimų apie kraujavimą odoje kartu vartojant SSRI (pvz., paroksetino, sertralino ir citalopramo), todėl SSRI kartu su tikagreloru skiriama atsargiai (gali padidėti kraujavimo pavojus).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Tikagrelorą vartojančios vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotų.

Nėštumas

Tikagreloro vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra arba yra nedaug.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo laikotarpiu tikagreloro vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Turimi su gyvūnais atliktų farmakodinamikos ir toksikologijos tyrimų duomenys rodo, kad tikagreloro ir jo aktyviųjų metabolitų išskiriama į pieną (žr. 5.3 skyrių). Rizikos naujagimiui ar kūdikiui galimybės paneigti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir tikagreloro vartojimo naudą moteriai reikia nuspręsti, ar atsisakyti žindymo (nutraukti žindymą), ar nevartoti tikagreloro.

Vaisingumas

Tikagreloras gyvūnų patinų ir patelių vaisingumo neveikia (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tikagreloras gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto užfiksuota galvos svaigimo ir sumišimo atvejų vartojant tikagrelorą. Jeigu pasireikštų tokių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tikagreloro saugumas vertintas atliekant 2 didelius 3 fazės vertinamųjų baigčių (PLATO ir PEGASUS) tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 39 000 pacientų (žr. 5.1 skyrių).

PLATO tyrimo metu tikagreloro vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė daugiau pacientų negu klopidoirelio (7,4 %, palyginti su ir 5,4 %). PEGASUS tyrimo metu tikagreloro vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė daugiau pacientų negu vien ASR (16,1 % vartojusių 60 mg tikagreloro kartu su ASR, palyginti su 8,5 % vartojusių vien ASR). Tikagrelorą vartojusiems pacientams dažniausiai užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimas ir dusulys (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau (1 lentelėje) išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tikagreloro tyrimų metu arba iš pranešimų, gautų tikagrelorą pateikus į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienos organų sistemų klasės nepageidaujamų reakcijų atvejai suklasifikuoti į dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos yra apibūdintos remiantis tokiu susitarimu: labai dažni $\geq 1/10$, dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$, nedažni nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$, reti nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$, dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir organų sistemų klases

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>			Kraujavimai iš naviko ^a	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Kraujo sutrikimai, kraujavimas ^b			Trombinė trombocitopeninė purpura ^c
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioedemą ^c	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hiperurikemija ^d	Podagra ar podagrinis artritas		
<i>Psichikos sutrikimai</i>			Sutrikusi orientacija	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Galvos svaigimas, sinkopė, galvos skausmas	Vidinis galvos kraujavimas ^m	
<i>Akių sutrikimai</i>			Kraujavimas akyje ^e	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>		Galvos sukimosi pojūtis	Kraujavimas ausyje	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Hipotenzija		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dusulys	Kraujavimai kvėpavimo sistemoje ^f		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		Kraujavimas virškinimo trakte ^g , viduriavimas, pykinimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas	Retroperitoninis kraujavimas	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Poodinis arba dermos kraujavimas ^h , išbėrimas, niežulys		
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			Kraujavimai į raumenis ⁱ	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Kraujavimas iš šlapimo takų ^j		
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			Kraujavimas iš lytinių organų ^k	
<i>Tyrimai</i>		Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ^d		
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>		Kraujavimas po procedūros, kraujavimas po traumos ^l		

- ^a Pvz., kraujavimas iš pūslės vėžio, skrandžio vėžio, storosios žarnos vėžio.
^b Pvz., padidėjęs polinkis kraujosruvoms, savaiminės kraujosruvos, hemoraginė diatezė.
^c Nustatyta pateikus vaistinių preparatų į rinką.
^d Dažnis nustatytas remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis (šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas iki viršijančios viršutinę normos ribą, kai pradinė jos koncentracija buvo normos ribose arba mažesnė; kreatinino koncentracijos padidėjimas > 50 % palyginus su pradine) ir nėra apytikris pranešto nepageidaujamo reiškinių dažnis.
^e Pvz., junginės, tinklainės arba vidinis akies kraujavimas.
^f Pvz., epistaksė, hemoptizė.
^g Pvz., dantenu kraujavimas, tiesiosios žarnos kraujavimas, kraujavimas iš skrandžio opos.
^h Pvz., ekchimozės, kraujavimas iš odos, petechijos.
ⁱ Pvz., hemartrozės, kraujavimas į raumenis.
^j Pvz., hematurija, hemoraginis cistitas.
^k Pvz., kraujavimas iš makšties, hematospemija, kraujavimas po menopauzės.
^l Pvz., sumušimas, trauminė kraujosruva, trauminis kraujavimas.
^m Pvz., spontaninis, susijęs su procedūra arba vidinis galvos kraujavimas po traumos.

Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Kraujavimas PLATO tyrimo metu

Bendri kraujavimo dažnių duomenys, gauti PLATO tyrimo metu, pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Bendra kraujavimo reiškinių analizė Kaplan-Meier metodu po 12 mėn. (PLATO tyrimas)

	Tikagreloras 90 mg 2 kartus per parą N=9235	Klopidogrelis N=9186	<i>p</i> reikšmė*
PLATO didesnieji, iš viso	11,6	11,2	0,4336
PLATO didesnieji, mirtini arba pavojingi gyvybei	5,8	5,8	0,6988
PLATO didesnieji, nesusiję su koronarinių arterijų šuntavimu	4,5	3,8	0,0264
PLATO didesnieji, nesusiję su procedūra	3,1	2,3	0,0058
PLATO didesnieji ir nedideli, iš viso	16,1	14,6	0,0084
PLATO didesnieji ir nedideli, nesusiję su procedūra	5,9	4,3	< 0,0001
Didesnieji pagal TIMI kriterijus	7,9	7,7	0,5669
Didesnieji ir nedideli pagal TIMI kriterijus	11,4	10,9	0,3272

Kraujavimo kategorijų sąvokos:

Didesnysis mirtinas ar pavojingas gyvybei: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l ar buvo perpilti ≥ 4 eritrocitų vienetai *arba* mirtinas *arba* vidinis galvos *arba* vidinis perikardo su širdies tamponada *arba* su hipovoleminiu šoku ar sunkia hipotenzija, kuriems gydyti reikėjo kraujagysles siaurinančių vaistinių preparatų arba operacijos.

Didesnysis kitas: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l ar buvo perpilti 2-3 eritrocitų vienetai *arba* sukėlęs reikšmingą negalią.

Nedidelis: kraujavimas, kuriam stabdyti ar gydyti reikėjo medicininės intervencijos.

TIMI didesnysis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l, *arba* vidinis galvos.

TIMI nedidelis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l.

**p* reikšmė apskaičiuota naudojant Cox proporcinės rizikos modelį (vienintelis aiškinamasis kintamasis buvo gydymo grupė).

Didesniųjų mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, bendras didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, didesniųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus

dažnis ir nedidelių kraujavimų pagal TIMI kriterijus dažnis vartojant tikagrelorą ir klopido­gre­lį nesiskyrė (2 lentelė). Vis dėlto, bendras didesniųjų ir nedidelių kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo didesnis negu vartojusiems klopido­gre­lį. PLATO tyrimo metu nuo kraujavimo mirė nedaug pacientų: 20 (0,2 %) vartojusių tikagrelorą ir 23 (0,3 %) vartoję klopido­gre­lį (žr. 4.4 skyrių).

Pagal amžių, lytį, svorį, rasę, geografinį regioną, gretutines ligas, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir anamnezę (įskaitant anksčiau buvusius insultus ir trumpalaikes išemijos atakas) bendros ar su procedūromis nesusijusio didesniojo kraujavimo pagal PLATO kriterijus rizikos numatyti negalima. Ypatingos rizikos grupių nei vienai kraujavimo rūšiai nenustatyta.

Su koronarinių arterijų šuntavimu susijęs kraujavimas

PLATO tyrimo metu 42 % iš 1584 pacientų (12 % kohortos), kuriems buvo atlikta koronarinių arterijų šuntavimo operacija, pasireiškė didesnysis mirtinas ar pavojingas gyvybei kraujavimas pagal PLATO kriterijus (skirtumo tarp gydymo grupių nebuvo). Nuo su koronarinių arterijų šuntavimu susijusio kraujavimo mirė po 6 abiejų gydymo grupių pacientus (žr. 4.4 skyrių).

Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijęs kraujavimas ir su procedūromis nesusijęs kraujavimas
Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis tikagreloro ir klopido­gre­lio grupių pacientams nesiskyrė, tačiau bendras didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, didesniųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus dažnis bei suminis didesniųjų ir nedidelių kraujavimų pagal TIMI kriterijus skaičius vartojant tikagrelorą buvo didesni. Atmetus visus su procedūromis susijusius kraujavimus, gauti panašūs duomenys: vartojant tikagrelorą kraujavimas prasidėjo dažniau negu vartojant klopido­gre­lį (2 lentelė). Dėl su procedūra nesusijusių kraujavimų tikagreloro vartojimą tekdavo nutraukti dažniau (2,9 % pacientų), negu klopido­gre­lio (1,2 % pacientų) ($p < 0,001$).

Vidinis galvos kraujavimas

Vidinių galvos kraujavimų, nesusijusių su procedūromis, tikagrelorą vartojusiems pacientams užfiksuota daugiau (27 kraujavimai 26 pacientams, 0,3 %), negu vartojusiems klopido­gre­lį (14 kraujavimų, 0,2 %). Mirė 11 tokį kraujavimą patyrusių tikagrelorą vartojusių ir 1 klopido­gre­lį vartojęs pacientas. Bendras mirtino kraujavimo pasireiškimo dažnis nesiskyrė.

Kraujavimas PEGASUS tyrimo metu

Bendri kraujavimo duomenys, gauti PEGASUS tyrimo metu, pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Bendra kraujavimo reiškinių analizė Kaplan-Meier metodu po 36 mėn. (PEGASUS tyrimas)

	Tikagreloras po 60 mg 2 kartus per parą kartu su ASR N=6958		Vien ASR N=6996	
Saugumo vertinamosios baigtys	KM %	Rizikos santykis (95 % PI)	KM %	<i>p</i> reikšmė
Kraujavimo kategorijos pagal TIMI kriterijus				
TIMI didesnieji	2,3	2,32 (nuo 1,68 iki 3,21)	1,1	<0,0001
Mirtini	0,3	1,00 (nuo 0,44 iki 2,27)	0,3	1,0000
VGK	0,6	1,33 (nuo 0,77 iki 2,31)	0,5	0,3130
Kiti TIMI didesnieji	1,6	3,61 (nuo 2,31 iki 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI didesnieji ir nedideli	3,4	2,54 (nuo 1,93 iki 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI didesnieji, nedideli ir reikalaujantys gydytojo pagalbos	16,6	2,64 (nuo 2,35 iki 2,97)	7,0	<0,0001

Kraujavimo kategorijos pagal PLATO kriterijus				
PLATO didesnieji	3,5	2,57 (nuo 1,95 iki 3,37)	1,4	<0,0001
Mirtini ar pavojingi gyvybei	2,4	2,38 (nuo 1,73 iki 3,26)	1,1	<0,0001
Kiti PLATO didesnieji	1,1	3,37 (nuo 1,95 iki 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO didesnieji ir nedideli	15,2	2,71 (nuo 2,40 iki 3,08)	6,2	<0,0001

Kraujavimo kategorijų sąvokos:

TIMI didesnieji – mirtini *arba* bet kokie vidiniai galvos *arba* klinikiniai kraujavimo požymiai, susiję su hemoglobino (Hb) koncentracijos sumažėjimu ≥ 50 g/l ar (jei Hb koncentracija nežinoma) hematokrito sumažėjimu 15 %.

Mirtini – tiesiogiai nulėmę mirtį per 7 dienas.

VGK – vidiniai galvos kraujavimai.

Kiti TIMI didesnieji – TIMI didesnieji, išskyrus mirtinus ir vidinius galvos.

TIMI nedideli – kliniškai pastebimi, dėl kurių hemoglobino sumažėjo 30-50 g/l.

TIMI, dėl kurio reikėjo gydytojo pagalbos – reikėjo intervencijos *arba* hospitalizacijos *arba* skubaus ištyrimo.

PLATO didesnieji mirtini ar pavojingi gyvybei – mirtini *arba* bet kokie vidiniai galvos *arba* vidiniai perikardo su širdies tamponada *arba* su hipovoleminiu šoku ar sunkia hipotenzija, kai reikėjo kraujagysles siaurinančių ar inotropinių vaistinių preparatų arba operacijos *arba* kliniškai pastebimi, dėl kurių hemoglobino sumažėjo > 50 g/l ar teko perpilti ≥ 4 eritrocitų vienetus.

PLATO didesnieji kiti – sukėlę reikšmingą negalią *arba* kliniškai pastebimi, kai hemoglobino sumažėjo 30-50 g/l ar teko perpilti 2-3 eritrocitų vienetus.

PLATO nedideli – reikėjo medicininės intervencijos kraujavimui stabdyti ar gydyti.

PEGASUS tyrimo metu TIMI didesnis kraujavimas pasireiškė daugiau pacientų, vartojusių 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą, negu vartojusių vien ASR. Vis dėlto, jiems didesnės mirtino kraujavimo rizikos nenustatyta, o VGK rizika buvo tik šiek tiek didesnė, negu vartojusiems vien ASR. Tyrimo metu nuo kraujavimo mirė 11 (0,3 %) 60 mg tikagreloro ir 12 (0,3 %) vien ASR vartojusių pacientų. Didesnę didžiųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus riziką vartojant 60 mg tikagreloro daugiausiai įtakoję kitų kategorijos kraujavimai, ypač iš virškinimo trakto.

TIMI didesniųjų ir nedidelių, PLATO didesniųjų bei PLATO didesniųjų ir nedidelių kraujavimų padaugėjo panašiai kaip TIMI didesniųjų (žr. 3 lentelę). Dėl kraujavimo 60 mg tikagreloro vartojimas buvo nutrauktas dažniau negu vien ASR (atitinkamai 6,2 % ir 1,5 %). Dauguma tokių kraujavimų buvo lengvesni, pvz., kraujavimas iš nosies, kraujosruvos ir hematomos (klasifikuoti kaip TIMI kraujavimai, dėl kurių reikėjo gydytojo pagalbos).

Įvairių iš anksto numatytų pogrupių (pvz., pagal amžių, lytį, kūno svorį, rasę, geografinį regioną, gretutines ligas, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir ligos anamnezę) pacientams, vartojusiems 60 mg tikagreloro, kraujavimų (TIMI didesniųjų, TIMI didesniųjų ir nedidelių, PLATO didesniųjų) pobūdis buvo panašus.

Vidinis galvos kraujavimas (VGK)

Savaiminių VGK užfiksuota maždaug vienodai 60 mg tikagreloro ir vien ASA vartojusių pacientų (abejose gydymo grupėse – n = 13, 0,2 %). VGK po traumų ar procedūrų 60 mg tikagreloro vartojusiems pacientams buvo šiek tiek dažniau (n = 15, 0,2 %), negu vartojusiems vien ASR (n = 10, 0,1 %). Užfiksuoti 6 mirtino VGK atvejai vartojant 60 mg tikagreloro ir 5 mirtino VGK atvejai vartojant vien ASR. Atsižvelgiant į reikšmingas tirtos populiacijos gretutines ligas ir kardiovaskulinės rizikos faktorius, VGK dažnis abiejų grupių pacientams buvo mažas.

Dusulys

Tikagrelorą vartojantiems pacientams užfiksuota dusulio (oro stokos pojūčio) atvejų. PLATO tyrimo metu dusulio nepageidaujamų reiškinių (dusulys, dusulys ramybėje, dusulys krūvio metu, paroksizminis dusulys naktį ir dusulys naktį) iš viso užfiksuota 13,8 % tikagrelorą ir 7,8 % klopidoogrelį vartojusių pacientų. 2,2 % tikagrelorą ir 0,6 % klopidoogrelį vartojusių pacientų pasireiškusių dusulį tyrėjai laikė susijusiu su PLATO tyrimo metu tirtais vaistiniais preparatais,

nedaugeliu atvejų dusulys buvo sunkus (0,14 % vartojant tikagrelorą ir 0,02 % vartojant klopidogrelį) (žr. 4.4 skyrių). Dauguma užfiksuotų dusulio simptomų buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo, dažniausiai pasireiškė vienas epizodas pradedant vartoti vaistinį preparatą.

Astma ar LOPL sergantiems pacientams, vartojantiems tikagrelorą, gali būti didesnė nesunkaus dusulio (3,29 % vartojant tikagrelorą ir 0,53 % vartojant klopidogrelį) bei sunkaus dusulio rizika (0,38 % vartojant tikagrelorą ir 0,00 % vartojant klopidogrelį). Absoliučia išraiška ši rizika buvo didesnė, negu visoje PLATO tyrimo populiacijoje. Tikagrelorą vartojantiems pacientams, kurių anamnezėje užfiksuota astma ir (arba) LOPL, būtinos atsargumo priemonės (žr. 4.4 skyrių).

Maždaug 30 % dusulio epizodų praėjo per 7 dienas. Į PLATO tyrimą buvo įtraukiami ir pacientai, kuriems pradedant tyrimą buvo stazinis širdies nepakankamumas, LOPL ar astma. Jiems ir taip pat senyviems dusulio pasireiškimo tikimybė buvo didesnė. Dėl dusulio tikagreloro vartojimą nutraukė 0,9 %, klopidogrelio – 0,1 % pacientų. Dažnesnis dusulio atsiradimas vartojant tikagrelorą nėra susijęs su naujomis ar pasunkėjusiomis širdies arba plaučių ligomis (žr. 4.4 skyrių). Įtakos plaučių funkcijos rodikliams tikagreloras neturi.

PEGASUS tyrimo metu dusulys užfiksuotas 14,2 % 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą ir 5,5 % vien ASR vartojusių pacientų. Kaip ir PLATO tyrimo metu, dusulys dažniausiai būdavo lengvo ar vidutinio intensyvumo (žr. 4.4 skyrių). Dusulio pasireiškimo tikimybė buvo didesnė senyviems pacientams ir taip pat tiems, kurie įtraukiant į tyrimą dažniau skundėsi dusuliu arba sirgo LOPL ar astma.

Tyrimai

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija. PLATO tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentracija serume padidėjo virš viršutinės normos ribos 22 % tikagrelorą ir 13 % klopidogrelį vartojusių pacientų, o PEGASUS tyrimo metu – 9,1 % 90 mg tikagreloro, 8,8 % 60 mg tikagreloro ir 5,5 % placebo vartojusių pacientų. Vidutinė šlapimo rūgšties koncentracija serume vartojant tikagrelorą padidėjo maždaug 15 %, o vartojant klopidogrelį – maždaug 7,5 %. Baigus vartoti tikagrelorą ji sumažėdavo maždaug iki 7 %, o baigus vartoti klopidogrelį jos sumažėjimo nepastebėta. PEGASUS tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentracija 90 mg tikagreloro vartojusių pacientų serume laikinai padidėjo vidutiniškai 6,3 %, 90 mg tikagreloro vartojusių pacientų serume – vidutiniškai 5,6 %, o placebo grupės pacientų serume ji vidutiniškai 1,5 % sumažėjo. PLATO tyrimo metu podagrinis artritas užfiksuotas 0,2 % tikagrelorą ir 0,1 % klopidogrelį vartojusių pacientų, PEGASUS tyrimo metu – 1,6 % 90 mg tikagreloro, 1,5 % 60 mg tikagreloro ir 1,1 % placebo vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės tikagreloro dozės iki 900 mg toleruojamos gerai. Tiriant vienkartinės dozės didinimą, ji ribojo toksinis poveikis virškinimo traktui. Kitos klinikai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurių gali pasireikšti perdozavus, yra dusulys ir skilvelių veiklos pauzės (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavus gali pasireikšti aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų. Svarstyti EKG registravimo tikslingumas.

Šiuo metu priešnuodžio tikagreloro poveikiui pašalinti nežinoma. Dializės būdu tikagreloro nepašalinama (žr. 5.2 skyrių). Perdozavimas gydomas įprastinėmis priemonėmis. Tikėtinas tikagreloro perdozavimo poveikis yra kraujavimo rizikos laikotarpio pailgėjimas, susijęs su trombocitų funkcijos slopinimu. Perpilti trombocitai neturėtų būti kliniškai naudingi pacientams kraujavimo metu (žr. 4.4 skyrių). Prasidėjus kraujavimui reikia imtis kitokių atitinkamų palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC24

Veikimo mechanizmas

Brikių sudėtyje yra tikagreloro – geriamojo cheminės ciklopentiltriazolpirimidinų (CPTP) grupės tiesioginio ir selektyvaus veikimo laikinai prisijungiančio P2Y₁₂ receptorių antagonisto, trikdančio ADF perduodamą nuo P2Y₁₂ priklausomą trombocitų aktyvinimą ir jų agregaciją. Tikagreloras neleidžia prisijungti ADF, tačiau pats prisijungęs prie P2Y₁₂ receptorių neleidžia ADF perduoti signalo. Trombocitai dalyvauja prasidedant ir (arba) progresuojant aterosklerozės trombozinėms komplikacijoms, todėl jų funkcijos slopinimas mažina KV komplikacijų (mirties, MI ir insulto) riziką.

Be to, tikagreloras didina lokalią endogeninio adenosino koncentraciją, nes slopina pusiausvyrinį nukleozidų nešiklį Nr. 1 (angl. *equilibrative nucleoside transporter-1*, ENT-1).

Nustatyta, kad tikagreloras sustiprina šį adenosino poveikį sveikiems žmonėms ir ACS ištiktiems pacientams: kraujagyslių išsiplėtimą (matuojamas pagal sveikų žmonių ir ACS ištiktų pacientų koronarines kraujotakas padidėjimą, galvos skausmą), trombocitų funkcijos slopinimą (neskaidytame žmogaus kraujyje *in vitro*) ir dusulį. Vis dėlto ryšys tarp nustatyto adenosino koncentracijos padidėjimo ir klinikinių rezultatų (pvz., sergamumo ir mirštamumo) tiksliai neišaiškintas.

Farmakodinaminis poveikis

Veikimo pradžia

Stabilia išemine širdies liga (IŠL) sergantiems pacientams, vartojantiems acetilsalicilo rūgštį, tikagreloras greitai sukelia farmakologinį poveikį: jo sukeliama vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas praėjus 30 min. po 180 mg įsotinio dozės siekia apie 41 %, stipriausias (89 %) pasidaro praėjus 2-4 val. ir išlieka 2-8 val. po jos. 90 % pacientų, pavartojusių tikagreloro, galutinis trombocitų agregacijos slopinimas pasiekdavo > 70 % per 2 val.

Veikimo pabaiga

Planuojant koronarinių arterijų šuntavimo procedūrą reikia atsižvelgti į tai, kad su tikagreloru susijusio kraujavimo rizika būna didesnė negu susijusio su klopidogreliu jo vartojimą nutraukus iki procedūros likus mažiau kaip 96 val.

Keitimo duomenys

75 mg klopidogrelio pakeitus į 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą, absoliutus trombocitų agregacijos slopinimas sustiprėja 26,4 %, o tikagrelorą pakeitus klopidogreliu – susilpnėja 24,5 %. Klopidogrelį galima pakeisti tikagreloru be antitrombocitinio poveikio pertraukos (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tikagreloro veiksmingumo ir saugumo klinikiniai duomenys gauti dviejų 3 fazės tyrimų metu:

- PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes – trombocitų funkcijos slopinimo ir pacientų vertinamųjų baigčių) tyrimo, kurio metu lygintas tikagreloro ir klopidogrelio poveikis kiekvieną iš jų derinant su ASA ir kiti įprastiniu gydymu;
- PEGASUS TIMI-54 (Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients – antrinių trombozės reiškinių profilaktika tikagreloru ūminių koronarinių sindromų ištiktiems pacientams, turintiems didelę riziką) tyrimo, kurio metu lygintas tikagreloro derinio su ASR ir vien ASR poveikis.

PLATO tyrimas (ūminiai koronariniai sindromai)

PLATO tyrime dalyvavo 18624 pacientai, kreipęsi per 24 val. nuo nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo (non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) arba miokardo infarkto su ST pakilimu (ST elevation myocardial infarction, STEMI) simptomų pasireiškimo. Jie iš

pradžią buvo gydomi vaistiniais preparatais arba taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) arba koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery bypass grafting, CABG).

Klinikinis veiksmingumas

Kartu kasdien vartojus ASR, 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą poveikis pagal suminį rodiklį (KV mirtys, MI ir insultai) buvo palankesnis negu 75 mg klopidogrelio per parą (skirtumą nulėmė kardiovaskulinės mirtys ir miokardo infarktai). Pacientai vartojo 300 mg klopidogrelio įsotinimo dozę (prieš numatomą perkutaninę koronarinę intervenciją buvo leidžiama vartoti 600 mg dozę) arba 180 mg tikagreloro įsotinimo dozę.

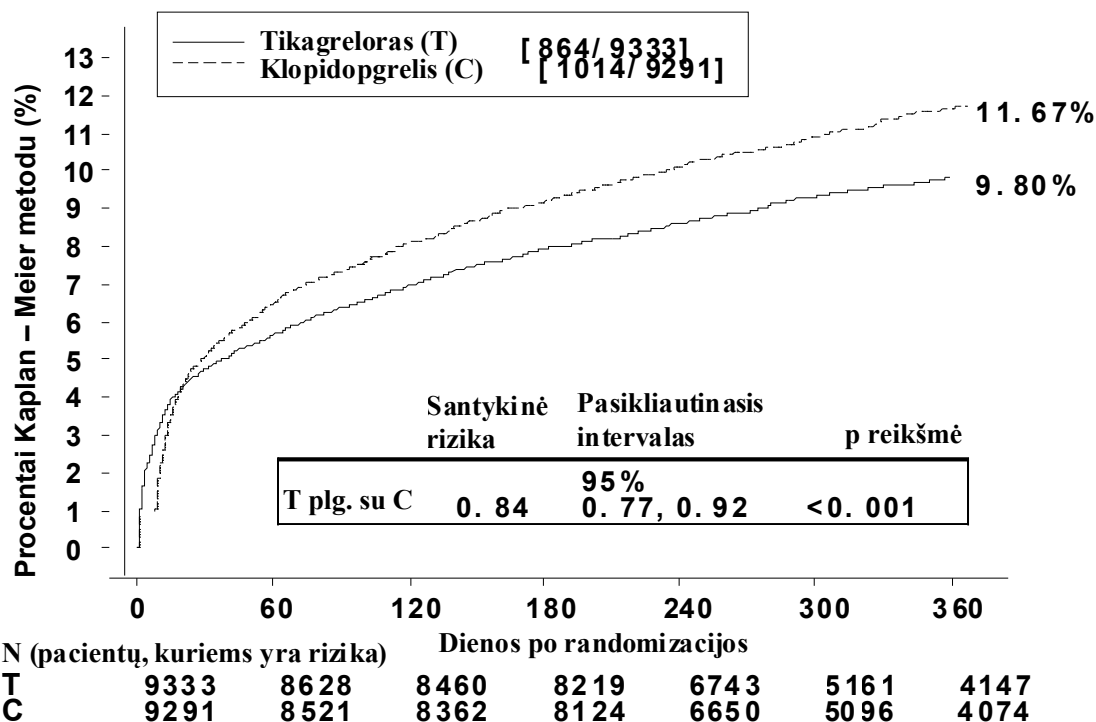
Šie duomenys nustatyti anksti (absoliučios rizikos sumažėjimas [absolute risk reduction, ARR] 0,6 % ir santykinės rizikos sumažėjimas [Relative Risk Reduction, RRR] 12 % po 30–ąją parą) ir buvo stabilūs gydant 12 mėn.: absoliuti rizika sumažėjo [ARR] 1,9 % per metus, santykinė rizika [RRR] – 16 %. Tai leidžia manyti, kad 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą tikslinga vartoti 12 mėn. (žr. 4.2 skyrių). 54 ūminių koronarinių sindromų ištiktiems pacientams vartojant tikagrelorą vietoje klopidogrelio būtų išvengta vieno arterijų trombozės reiškinio, 91 pacientui vartojant tikagrelorą vietoje klopidogrelio – vienos kardiovaskulinės mirties (žr. 1 pav. ir 4 lentelę).

Tikagreloro poveikis, palankesnis negu klopidogrelio, nustatytas daugeliui pacientų pogrupių, sudarytų pagal svorį, lytį, cukrinio diabeto, trumpalaikių išemijos atakų, nehemoraginio insulto ar revaskuliarizacijos anamnezę, kartu vartojamus vaistinius preparatus, įskaitant heparinus, GpIIb/IIIa inhibitorius ir protonų siurblio inhibitorius (žr. 4.5 skyrių), galutinės diagnozės įvykį (miokardo infarktas su ST pakilimu, miokardo infarktas be ST pakilimo, nestabili krūtinės angina) ir atrankos į tyrimą metu planuotą gydymą (invazinis ar terapinis).

Pastebėta nestipri, bet reikšminga regiono įtaka gydomajam poveikiui: rizikos santykis (hazard ratio, HR) pagal pagrindinį rodiklį tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo palankesnis visame pasaulyje, išskyrus Šiaurės Ameriką, kurioje nustatytas palankesnis klopidogrelio poveikis (joje tirti pacientai sudarė apie 10 % visos tirtos populiacijos) (įtakos $p = 0,045$). Papildoma analizė leidžia įtarti didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ryšį su mažesniu tikagreloro veiksmingumu. Ilgalaikiam gydymui kartu su tikagreloru reikia vartoti 75-150 mg ASR (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

1 pav. pavaizduota apskaičiuotoji bendra visų pirmųjų įvykių, įtrauktų į sudėtinį rodiklį, rizika.

1 pav. Pagrindinės klinikinės sudėtinės PLATO tyrimo vertinamosios baigties (KV mirties, MI, insulto) analizė



Tikagreloras, palyginus su klopidoogreliu, sumažino pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties pasireiškimo riziką tiek nestabilią krūtinės anginą ar miokardo infarktą be ST pakilimo, tiek miokardo infarktą su ST pakilimu patyrusių pacientų populiacijoje (4 lentelė). Taigi, 90 mg Brilique 2 kartus per parą kartu su maža ASR doze tinka ŪKS (nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo [NSTEMI] ir miokardo infarkto su ST pakilimu [STEMI]) ištiktiems pacientams, įskaitant gydomus vaistinėmis preparatais, taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) ir koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery by-pass grafting, CABG).

4 lentelė. Pirminių ir antrinių PLATO tyrimo vertinamųjų baigčių analizė

	Tikagreloras po 90 mg 2 kartus per parą (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9333	Klopidoogrelis 75 mg 1 kartą per parą (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9291	ARR ^a (% per metus)	RRR ^a (%) (95% PI)	p reikšmė
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (išskyrus besimptomius) ir insultai	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Numatytos invazinės procedūros	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Numatytos terapinės procedūros	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulinės mirtys	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013

MI, išskyrus besimptomius ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insultai	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mirtys dėl visų priekasčių, MI (išskyrus besimptomius) ir insultai	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (iš viso), insultai, SRI, RI, TIA ir kiti ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mirtys dėl visų priekasčių	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Nustatytos stento trombozės	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR – absoliučios rizikos sumažėjimas, RRR – santykinės rizikos sumažėjimas = (1 – santykinė rizika) x 100 %. Neigiamas RRR rodo padidėjusią santykinę riziką.

^b Išskyrus besimptomį MI.

^c SRI (serious recurrent ischaemia) – sunki pasikartojanti išemija, RI (recurrent ischaemia) – pasikartojanti išemija, TIA (transient ischaemic attack) – trumpalaikė išemijos ataka, ATE (arterial thrombotic) – arterijų trombozės reiškiniai. Į bendrą miokardo infarktų skaičių įskaičiuoti ir besimptomiai, kurių nustatymo data laikyta jų pasireiškimo data.

^d Nominali reikšmingumo reikšmė. Visos kitos yra formaliai reikšmingos statistikai pagal iš anksto pasirinktą hierarchinį metodą.

PLATO tyrimo genetinė dalis

PLATO tyrime dalyvavusių 10285 pacientų genotipų analizė pagal CYP2C19 ir ABCB1 genus suteikė informacijos apie ryšį tarp genotipo grupių ir PLATO tyrimo metų gautų rodiklių. Vertinant pagal didžiųjų kardiovaskulinių reiškinų rizikos sumažėjimą, pacientų genotipas pagal CYP2C19 ir ABCB1 reikšmingos įtakos palankesniau už klopidogrelio tikagreloro poveikiui neturėjo. Panašiai kaip bendrais PLATO tyrimo duomenimis, suminis didžiųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius vartojant tikagrelorą ir klopidogrelį CYP2C19 ar ABCB1 genotipų pacientams nesiskyrė. Pacientams, neturintiems vieno ar daugiau funkcionuojančių CYP2C19 alelių, vartojant tikagrelorą pasireiškė daugiau su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus, negu vartojant klopidogrelį, o neturintiems nefunkcionuojančių alelių tokių kraujavimų skaičius buvo panašus kaip vartojant klopidogrelį.

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis, apimantis kardiovaskulines mirtis, miokardo infarktų, insultų ir didžiuosius kraujavimus pagal PLATO kriterijus, rodo, kad 12 mėn. laikotarpį po ūminių koronarinių sindromų pasireiškimo tikagreloro veiksmingumo, didesnio už klopidogrelio, naudos didesniųjų kraujavimo reiškinų rizika nenusveria (ARR 1,4 %, RRR 8 %, santykinė rizika – 0,92; p = 0,0257).

Klinikinis saugumas

Holter tyrimo dalis

PLATO tyrimo metu tirdami skilvelių veiklos pauzių ir kitokių aritmijos epizodų pasireiškimą, tyrėjai atliko Holter monitoringą beveik 3000 pacientų, iš kurių maždaug 2000 duomenys buvo užregistruoti ūminėje ŪKS fazėje ir po 1 mėn. Pagrindinis tirtas rodiklis buvo ≥ 3 sek. trukmės skilvelių veiklos pauzės. Ūminėje fazėje jų nustatyta daugiau tikagrelorą (6 %) negu klopidogrelį (3,5 %) vartojusių pacientų, po 1 mėn. šie skaičiai buvo atitinkamai 2,2 % ir 1,6 % (žr. 4.4 skyrių). Skilvelių veiklos pauzių ūminėje ŪKS fazėje vartojant tikagrelorą labiau padaugėjo pacientams, kurių anamnezėje buvo stazinis širdies nepakankamumas (jų patyrė 9,2 % tokių pacientų palyginus su 5,4 % niekada staziniu širdies nepakankamumu nesirgusių; klopidogrelį vartojusiems pacientams šie skaičiai buvo

atitinkamai 4 % ir 3,6 %). Praėjus mėnesiui po ŪKS tokio skirtumo nenustatyta (vartojant tikagrelorą šie skaičiai buvo atitinkamai 2 % ir 2,1 %, vartojant klopido grelį – 3,8 % ir 1,4 %). Su šiuo skirtumu susijusių neigiamų klinikinių pasekmių (įskaitant stimuliatorių implantavimą) šiai pacientų populiacijai nebuvo.

PEGASUS tyrimas (anksčiau miokardo infarktą patyrę pacientai)

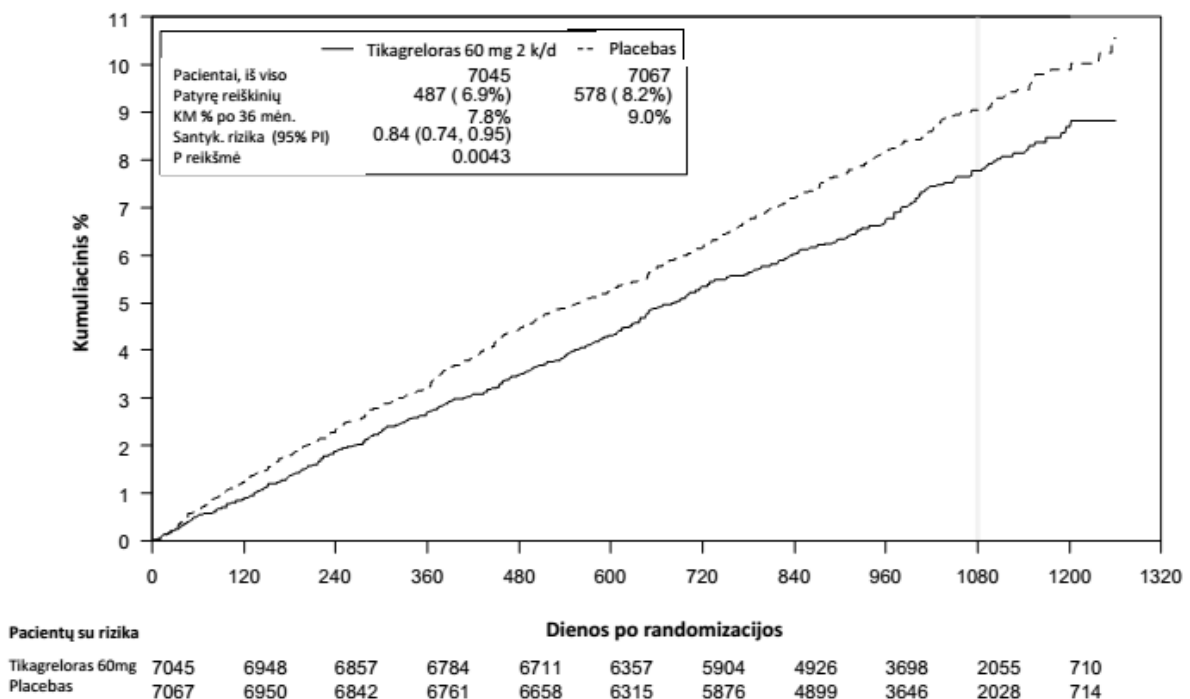
PEGASUS TIMI-54 tyrime dalyvavo 21 162 pacientai. Tai buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių, tarptautinis daugelyje centrų atliktas įvykių modeliavimo tyrimas siekiant palyginti aterotrombozės įvykių profilaktiką dviem tikagreloro dozėmis (90 mg 2 kartus per parą arba 60 mg 2 kartus per parą), vartojamomis kartu su maža ASR doze (75-150 mg), su vien ASR pacientams, anksčiau patyrusiems MI ir turintiems papildomų aterotrombozės rizikos faktorių.

Įtraukimo kriterijai buvo 50 metų arba vyresnis amžius, anksčiau (likus 1-3 metams iki randomizacijos) patirtas MI ir bent vienas iš šių aterotrombozės rizikos faktorių: 65 metų arba vyresnis amžius, cukrinis diabetas, kurį reikia gydyti vaistinėmis preparatais, antras ankstesnis MI, kelias kraujagysles pažeidusios IŠL duomenys arba lėtinė negalutinės stadijos inkstų disfunkcija.

Neįtraukimo kriterijai buvo tyrimo laikotarpiu numatomas P2Y₁₂ receptorių antagonistų (dipiridamolio, cilostazolo) arba antikoagulantų vartojimas; kraujavimu pasireiškiantys sutrikimai arba anksčiau buvęs išeminis insultas ar vidinis galvos kraujavimas, centrinės nervų sistemos navikas ar vidinių galvos kraujagyslių anomalija; kraujavimas virškinimo trakte per paskutinius 6 mėn. arba didelės apimties operacija per paskutines 30 dienų.

Klinikinis veiksmingumas

2 pav. Pagrindinės klinikinės sudėtinės PEGASUS tyrimo vertinamosios baigties (KV mirties, MI ir insulto) analizė



5 lentelė. PEGASUS tyrimo pagrindinės ir antraeilės veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė

	Tikagreloras po 60 mg 2 kartus per parą kartu su ASR N = 7045			Vien ASR N = 7067		<i>p</i> reikšmė
Rodiklis	Įvykių patyrę pacientai	KM %	HR (95 % PI)	Įvykių patyrę pacientai	KM %	
Pagrindinė vertinamoji baigtis						
Bendras KV mirčių, MI ir insultų skaičius	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (r)
KV mirtys	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
Insultai	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Antraeilė vertinamoji baigtis						
KV mirtys	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mirtys dėl bet kurios priežasties	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Rizikos santykis ir *p* reikšmės apskaičiuoti atskirai tikagrelorui plg. su vien ASR naudojant Cox proporcinės rizikos modelį (vienintelis aiškinamasis kintamasis buvo gydymo grupė).

KM procentai apskaičiuoti po 36 mėn.

Pastaba. Sudėtinėje vertinamojoje baigtėje nurodytas tik pirmųjų įvykių – komponentų (KV mirčių, MI ir insultų) – skaičius, bet ne jų suma.

(r) – rodo statistinį reikšmingumą.

PI – pasikliautinis intervalas, KV – kardiovaskulinis, HR (Hazard Ratio) – rizikos santykis; KM – Kaplan-Meier, MI – miokardo infarktas, N – pacientų skaičius.

Tiek 60 mg, tiek 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą kartu su ASR apsaugojo nuo aterotrombozės reiškinų (sudėtinė vertinamoji baigtis buvo KV mirtis, MI ir insultas) geriau negu vien ASR. Gydymo poveikis buvo nuoseklus visą vartojimo laikotarpį, 60 mg tikagreloro RRR buvo 16 % ir ARR – 1,27 %, 90 mg tikagreloro RRR –15 % ir ARR – 1,19 %.

Nors 90 mg ir 60 mg dozių saugumas buvo panašus, tačiau gauta duomenų, kad mažesnė dozė yra geriau toleruojama bei saugesnė kraujavimo ir dusulio požiūriu. Dėl to aterotrombozės įvykių (KV mirties, MI ir insulto) profilaktikai anksčiau MI patyrusiems pacientams, turintiems didelę aterotrombozės įvykių riziką, rekomenduojama vartoti tik 60 mg Brilique 2 kartus per parą kartu su ASR.

60 mg tikagreloro 2 kartus per parą reikšmingai labiau negu vien ASR sumažino pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties įvykių (KV mirčių, MI ir insultų) skaičių. Įtakos pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties įvykių skaičiaus sumažėjimui turėjo visi jos komponentai (KV mirčių RRR 17 %, MI – 16 %, insulto – 25 %).

Sudėtinės vertinamosios baigties RRR nuo 1-os iki 360-os dienos ir nuo 361 dienos buvo panašūs (atitinkamai 17 % ir 16 %). Tikagreloro vartojimo ilgiau kaip 3 metus veiksmingumo ir saugumo duomenų yra nedaug.

Pradėjus vartoti 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą stabilios klinikinės būklės pacientams, patyrusiems MI daugiau kaip prieš 2 metus arba nutraukusiems ankstesnio ADF receptorių inhibitoriaus vartojimą daugiau kaip prieš 1 metus, naudos nenustatyta (pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė KV mirtis, MI ir insultas, atvejų nesumažėjo), tačiau buvo daugiau didesniųjų kraujavimų (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis saugumas

Dėl kraujavimo ar dusulio 60 mg tikagreloro vartojimą vyresni kaip 75 metų pacientai nutraukė dažniau (42 %) negu jaunesni (nuo 23 iki 31 %); skirtumas, palyginus su placebo, buvo didesnis kaip 10 % (atitinkamai 42 % ir 29 %).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Brilique tyrimų su visais vaikų, ištikėtų ūminių koronarinių sindromų (ŪKS) ir anksčiau patyrusių miokardo infarktą (MI), populiacijos pogrūpiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tikagreloro farmakokinetika yra tiesinė, jo ir jo aktyvaus metabolito AR-C124910XX ekspozicijos būna maždaug proporcingos dozei iki 1260 mg.

Absorbcija

Tikagreloro absorbcija yra greita, t_{max} mediana yra apie 1,5 val. Pagrindinis (aktyvus) cirkuliuojantis tikagreloro metabolitas AR-C124910XX taip pat susidaro greitai, jo t_{max} mediana yra apie 2,5 val. Sveikiems žmonėms pavartojus vieną 90 mg tikagreloro dozę nevalgius per burną, C_{max} būna 529 ng/ml, AUC – 3451 ng×val./ml. Metabolito ir nepakitusio tikagreloro C_{max} santykis būna 0,28, AUC – 0,42. Tikagreloro ir AR-C124910XX farmakokinetika anksčiau MI patyrusiems pacientams buvo iš esmės panaši kaip ištikėtiems ŪKS. PEGASUS tyrimo populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, tikagreloro C_{max} mediana nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 60 mg buvo 391 ng/ml, o AUC – 3801 ng×val./ml. Nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 90 mg tikagreloro, C_{max} buvo 627 ng/ml, o AUC – 6255 ng×val./ml.

Apskaičiuotasis tikagreloro vidutinis biologinis įsisavinamumas yra 36 %. Riebus maistas sukėlė tikagreloro AUC padidėjimą 21 % ir jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjimą 22 %, tačiau įtakos tikagreloro C_{max} ir jo aktyvaus metabolito AUC neturėjo. Šių skirtumų klinikinė reikšmė laikoma minimalia, todėl tikagrelorą galima gerti valgant arba kitu laiku. Tikagreloras ir jo aktyvus metabolitas yra P-gp substratai.

Sumaltų tikagreloro tablečių, sumaišytų su vandeniu ir pavartotų per burną arba (per nosies ir skrandžio vamzdelį) tiesiai į skrandį, biologinis įsisavinamumas, apskaičiuotas pagal tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito AUC ir C_{max} , yra panašus kaip nepažeistų tablečių. Pradinė (0,5 ir 1 val. po dozės) ekspozicija pavartojus sumaltų ir sumaišytų su vandeniu tikagreloro tablečių būna didesnė negu jų pavartojus nepažeistų, tačiau vėliau (po 2-48 val.) koncentracijos iš esmės nesiskiria.

Pasiskirstymas

Tikagreloro pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris yra 87,5 l. Didelė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito dalis (> 99 %) būna prisijungusi prie žmogaus plazmos baltymų.

Biotransformacija

CYP3A4 yra pagrindinis tikagrelorą metabolizuojantis ir jo aktyvaus metabolito susidarymą skatinantis fermentas, o jų sąveika su kitais CYP3A substratais įvairuoja nuo aktyvinimo iki slopinimo.

Pagrindinis tikagreloro metabolitas yra AR-C124910XX (jis yra aktyvus – tą rodo jungimosi prie trombocitų P2Y₁₂ ADF receptorių tyrimų *in vitro* duomenys). Aktyviojo metabolito sisteminė ekspozicija sudaro maždaug 30-40 % tikagreloro ekspozicijos.

Eliminacija

Pagrindinis tikagreloro eliminacijos būdas yra metabolizmas kepenyse. Pavartojus radioaktyviu izotopu žymėto tikagreloro, išskirto randama maždaug 84 % radioaktyvumo (57,8 % išmatose, 26,5 % šlapime). Tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito kiekis šlapime atitiko po mažiau kaip 1 % pavartotos dozės. Pagrindinis aktyvaus metabolito eliminacijos būdas tikriausiai yra išskyrimas su tulžimi. Vidutinis tikagreloro t_{1/2} buvo maždaug 7 val., jo aktyvaus metabolito – 8,5 val.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė didesnę tikagreloro (C_{max} ir AUC – maždaug po 25 %) ir jo aktyvaus metabolito ekspoziciją ūminių koronarinių sindromų ištiktiems senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams negu jaunesniems, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Brilique poveikis vaikų populiacijai netirtas (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Lytis

Moterims nustatyta didesnė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu vyrams, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sunkių inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) sergantiems pacientams nustatyta maždaug 20 % mažesnė tikagreloro ir maždaug 17 % didesnė jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu turintiems normalią inkstų funkciją.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems hemodializuojamiems pacientams, ne dializės dieną išgėrusiems 90 mg tikagreloro, AUC ir C_{max} buvo atitinkamai 38 % ir 51 % didesni negu turėjusiems normalią inkstų funkciją. Tikagreloro išgėrus prieš pat dializę, jo ekspozicija padidėjo panašiai (atitinkamai 49 % ir 61 %) – tai rodo, kad dializės metu tikagreloro nepašalinama. Aktyvaus metabolito ekspozicija padidėjo mažiau (AUC – 13-14 %, C_{max} – 17-36 %). Tikagreloro sukeliamas galutinės stadijos inkstų liga sergančių hemodializuojamų pacientų trombocitų agregacijos slopinimas nepriklausė nuo dializių ir buvo panašus kaip normalią inkstų funkciją turėjusių tiriamųjų (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, tikagreloro C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 12 % ir 23 % didesni negu sveikiems asmenims, tačiau poveikis IPA buvo panašus. Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Tikagreloro poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, netirtas; pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, farmakokinetikos duomenų nėra. Pacientų, kurių vienas ar keli kepenų funkcijos rodikliai iš pradžių buvo vidutiniškai arba labai padidėję, plazmoje vidutinė tikagreloro koncentracija buvo panaši arba šiek tiek didesnė negu tų, kurių atitinkami rodikliai padidėję nebuvo. Dėl vidutiniškai sutrikusios kepenų funkcijos dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Vidutinis biologinis įsisavinamumas pacientams azijiečiams buvo 39 % didesnis negu kaukaziečiams (baltiesiems). Pacientams, save identifikavusiems juodaisiais, tikagreloro biologinis įsisavinamumas buvo 18 % mažesnis negu kaukaziečiams. Atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus nustatyta tikagreloro ekspozicija (C_{max} ir AUC) japonų rasės asmenims yra maždaug 40 % (koreguota pagal kūno svorį – 20 %) didesnė negu kaukaziečiams. Pacientų, kurie save laikė ispaniškos arba Lotynų Amerikos kilmės, ekspozicija buvo panaši kaip kaukaziečių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tikagreloro ir jo pagrindinio metabolito įprastų farmakologinio saugumo, vienos dozės ir kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys nepriimtinos nepageidaujamų poveikių rizikos žmogui neparodė.

Esant klinikai reikšmingai ekspozicijai, kelioms gyvūnų rūšims nustatyta virškinimo trakto sutrikimų (žr. 4.8 skyrių).

Žiurkių patelėms didelės tikagreloro dozės sukėlė gimdos navikų (adenokarcinomų) ir kepenų adenomų padažnėjimą. Tikėtinas gimdos navikų atsiradimo mechanizmas yra sutrikusi hormonų pusiausvyra, dėl kurios gali atsirasti navikų žiurkėms. Tikėtinas kepenų adenomų atsiradimo mechanizmas yra graužikams specifinė kepenų fermentų indukcija. Dėl to manoma, kad nustatyti kancerogeniškumo duomenys neturėtų būti reikšmingi žmonėms.

Žiurkėms skiriant šio vaistinio preparato dozėmis, sukeliančiomis toksiškus poveikius vaikingoms patelėms, nustatyta vystymosi anomalijų (saugumo riba – 5,1). Vaikingoms triušių patelėms davus šio vaistinio preparato didelėmis, bet toksiškus poveikius joms nesukeliančiomis dozėmis, nustatytas nežymus jų vaisių kepenų brendimo ir skeleto vystymosi sulėtėjimas (saugumo riba – 4,5).

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti tyrimai parodė toksiškus poveikius reprodukcijai: šiek tiek sumažėjo vaikingų patelių svorio prieaugis, atsivestų jauniklių gyvybingumas ir atsivedimo svoris, jie lėčiau augo. Tikagreloras sukėlė ciklą nereguliarumą (dažniausiai jie užsitęsavo) žiurkių patelėms, tačiau įtakos bendram žiurkių patinų ir patelių vaisingumui neturėjo. Su radioaktyviu izotopu žymėtu tikagreloru atlikti farmakokinetikos tyrimai parodė nepakitusio tikagreloro ir jo metabolitų išskyrimą su žiurkių pienu (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)

Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas

Magnio stearatas (E470b)

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Tabletės plėvelė

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis 400

Hipromeliozė (E464)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

- Permatomos PVC-PVDC / Al lizdinės plokštelės (su saulės ir mėnulio simboliais) po 10 tablečių. Dėžutėje yra 60 tablečių (6 lizdinės plokštelės) arba 180 tablečių (18 lizdinių plokštelių).
- Permatomos PVC-PVDC/ Al kalendorinės lizdinės plokštelės (su saulės ir mėnulio simboliais) po 14 tablečių. Dėžutėje yra 14 tablečių (1 lizdinė plokštelė), 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės) arba 168 tabletės (12 lizdinių plokštelių)
- PVC-PVDC / Al perforuotos dalomosios permatomos lizdinės plokštelės po 10 tablečių. Dėžutėje yra 100 tablečių (10 lizdinių plokštelių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/655/001-006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. gruodžio 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. liepos 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg burnoje disperguojamos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro (*ticagrelorum*).
Brilique dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Burnoje disperguojama tabletė

Apvalios, lygiu paviršiumi, nuožulniais kraštais, nuo baltos iki blyškiai rožinės spalvos burnoje disperguojamos tabletės, kurių viena pusė yra pažymėta „90“ ir žemiau „TI“, o kita – lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Brilique skiriama kartu su acetilsalicilo rūgštimi (ASR) aterotrombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams:

- ištiktiems ūminių koronarinių sindromų (ŪKS) arba
- anksčiau patyrusiems miokardo infarktą (MI), jeigu yra didelė aterotrombozės reiškinio išsivystymo rizika (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Kartu su Brilique reikia kasdien vartoti mažą palaikomąją ASR dozę (75-150 mg), išskyrus atvejį, kai yra kontraindikacija.

Ūminiai koronariniai sindromai

Brilique pradamas vartoti nuo vienkartinės 180 mg įsotinimo dozės (2 tabletės po 90 mg), vėliau vartojama po 90 mg 2 kartus per parą.

ŪKS ištiktiems pacientams rekomenduojama vartoti 90 mg Brilique 2 kartus per parą 12 mėn., išskyrus atvejį, kai gydymą juo reikia nutraukti dėl klinikinės situacijos (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau buvęs miokardo infarktas

Prieš 1 metus ar seniau MI patyrusiems pacientams, kuriems yra didelė aterotrombozės rizika ir reikia ilgalaikio gydymo, rekomenduojama skirti 60 mg Brilique 2 kartus per parą (žr. 5.1 skyrių). Tokį ŪKS ištiktų pacientų, turinčių didelę aterotrombozės riziką, gydymą galima pradėti be pertraukos, kaip vienerių metų pradinio gydymo Brilique 90 mg doze arba kitu adenozino difosfato (ADF) receptorių inhibitoriumi pratęsimą. Be to, tokį gydymą galima pradėti per 2 metus po MI arba per 1 metus po ankstesnio gydymo ADF receptorių inhibitoriumi. Ilgesnės kaip 3 metų trukmės gydymo tikagreloru saugumo ir veiksmingumo duomenų yra nedaug.

Jeigu reikia pakeisti vaistinį preparatą, pirmą Brilique dozę reikia vartoti praėjus 24 val. po paskutinės kito trombocitų funkciją slopinančio vaisto dozės.

Praleista dozė

Praleisti vaistinio preparato dozių taip pat negalima. Pacientas, užmiršęs išgerti Brilique dozę, turi vartoti tik vieną tabletę (kitą dozę) įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tikagreloro poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, netirtas, todėl jo vartoti šiems pacientams negalima (žr. 4.3 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, duomenų yra nedaug. Jiems dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau tikagrelorą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tikagreloro saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų nenustatytas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Brilique galima vartoti valgant ar kitu laiku.

Burnoje disperguojamas tabletes galima vartoti vietoje Brilique 90 mg plėvele dengtų tablečių pacientams, kuriems nepažeistas tabletes nuryti sunku, arba kurie pageidauja burnoje disperguojamų tablečių. Tabletę reikia pasidėti ant liežuvio, kur ji greitai disperguosis seilėse. Paskui ją galima nuryti su vandeniu arba be vandens (žr. 5.2 skyrių). Be to, tabletę galima disperguoti vandenyje ir vartoti per CH8 ar didesnę nazogastrinę zondą. Išgėrus mikstūrą, nazogastrinę zondą svarbu praplauti vandeniu. 60 mg burnoje disperguojamų tablečių nėra.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.8 skyrių).
- Esamas patologinis kraujavimas.
- Vidinis galvos kraujavimas anamnezėje (žr. 4.8 skyrių).
- Labai sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Kartu su stipriai veikiančiais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, klaritromicinu, nefazodonu, ritonaviru, atanzaviru), kadangi gali gerokai padidėti tikagreloro ekspozicija (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Tikagreloro skiriant pacientams, kuriems nustatyta padidėjusi kraujavimo rizika, reikia įvertinti kraujavimo rizikos ir aterotrombozės reiškinių profilaktikos naudą santykį (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Esant klinikinei būtinybei, tikagreloro atsargiai skiriama šių grupių pacientams:

- turintiems polinkį kraujuoti (pvz., neseniai patyrusiems traumą, neseniai operuotiems, esant ar neseniai buvus virškinimo trakto kraujavimui) arba didesnę traumos riziką. Esant patologiniam kraujavimui, buvus arba esant vidiniam galvos kraujavimui arba labai sutrikusiai kepenų funkcijai, tikagreloro vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių);
- kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo, geriamųjų antikoagulantų ir (arba) fibrinolizinių preparatų, jei pertrauka tarp jų ir tikagreloro vartojimo yra mažesnė kaip 24 val.

Perpilti trombocitai nepašalina antiagregacinio tikagreloro poveikio sveikiems savanoriams ir neturėtų būti kliniškai naudingi pacientams kraujavimo metu. Kartu su tikagreloru vartojamas desmopresinas nesutrumpino modelinės kraujavimo trukmės, todėl klinikiams kraujavimo reiškiniams gydyti neturėtų būti veiksmingas (žr. 4.5 skyrių).

Hemostazę gali skatinti antifibrinoliziniai vaistiniai preparatai (aminokaprono rūgštis ar traneksamo rūgštis) ir (arba) rekombinantinis VIIa faktorius. Tikagrelorą galima vėl pradėti vartoti nustačius kraujavimo priežastį ir jį sustabdžius.

Operacijos

Pacientui reikia pasakyti, kad informuotų gydytoją ar odontologą apie tikagreloro vartojimą prieš atliekant bet kokią operaciją ir prieš pradėdant kokio nors kito vaistinio preparato vartojimą.

PLATO tyrimo metu nutraukus tikagreloro vartojimą paskutinę parą prieš šuntuojant koronarines arterijas, didysis kraujavimas prasidėdavo dažniau, o nutraukus jį likus 2 paroms ar daugiau – tokiu pačiu dažnumu, kaip nutraukus klopidogrelį vartojimą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientas rengiamas planinei operacijai ir antitrombotinis poveikis yra nepageidaujamas, tikagreloro vartojimą reikia nutraukti likus 5 paroms iki jos (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, anksčiau patyrusiems išeminį insultą

PLATO tyrimo duomenimis, ŪKS ištikti pacientai, anksčiau patyrę išeminį insultą, tikagreloru gali būti gydomi iki 12 mėn.

Į PEGASUS tyrimą nebuvo įtraukta pacientų, anksčiau patyrusių ne tik MI, bet ir išeminį insultą, todėl nesant duomenų, tokiems pacientams taikyti gydymą ilgiau kaip 1 metus nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, tikagreloro vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Tikagreloro vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, duomenų yra nedaug, todėl jiems patartinos atsargumo priemonės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems yra bradikardijos reiškinių rizika

Vartojant tikagrelorą, Holter prietaisu skilvelių veiklos pauzių EKG (dauguma atvejų be simptomų) užregistruota dažniau negu vartojant klopidogrelį. Į pagrindinius tikagreloro saugumo ir veiksmingumo tyrimus neįtraukta pacientų, kuriems bradikardinių reiškinių rizika buvo didesnė (pvz., pacientai be širdies stimulatoriaus, kuriems yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas, antro ar trečio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba būna su bradikardija susijusi sinkopė). Atsižvelgiant į tai, dėl ribotos klinikinės patirties tokiems pacientams tikagreloro skiriama atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Be to, tikagreloro atsargiai skiriama kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais. Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96 % pacientų vartojo beta blokatorių, 33 % – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilo ir 4 % – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta (žr. 4.5 skyrių).

PLATO tyrimo Holter dalyje ūminės koronarinių sindromų fazės metu 3 sek. ar ilgesnės trukmės skilvelių veiklos pauzių nustatyta daugiau Brilique, negu klopidogrelį vartojusių pacientų. Holter dalyje tokių skilvelių veiklos pauzių ūminės koronarinių sindromų fazės metu vartojant tikagrelorą dažniau nustatyta lėtiniu širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams negu visai tirtai populiacijai, tačiau praėjus mėnesiui jų padažnėjimo nenustatyta nei tikagrelorą vartojusiems pacientams, nei lyginant tikagreloro ir klopidogrelį grupes. Neigiamų klinikinų pasekmių (sinkopės ar būtinybės dėti stimulatorių), susijusių su šiuo skirtumu, nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

Dusulys

Pranešta apie tikagrelorą vartojantiems pacientams pasireiškusį dusulį. Dusulys paprastai būna lengvo arba vidutinio intensyvumo ir dažnai praeina, nesukeldamas būtinybės nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams dusulio

pasireiškimo absoliuti rizika vartojant tikagrelorą gali būti didesnė, todėl jiems tikagreloro skiriama atsargiai. Dusulio mechanizmas neištirtas. Jeigu Brilique vartojančiam pacientui dusulys pasireiškia naujai, trunka ilgai arba sunkėja, tai reikia jį pilnutinai iširti, o jeigu dusulio pacientas netoleruoja – nutraukti tikagreloro vartojimą. Išsamesnė informacija pateikiama 4.8 skyriuje.

Padidėjusi kreatinino koncentracija

Vartojant tikagrelorą gali padidėti kreatinino koncentracija. Šio padidėjimo mechanizmas neištirtas. Būtina tirti inkstų funkciją kaip numato įprasta medicininė praktika. ŪKS išstiktų pacientų inkstų funkciją taip pat rekomenduojama iširti praėjus vienam tikagreloro vartojimo mėnesiui, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, kurie yra 75 metų ar vyresni, kuriems vidutiniškai ar labai sutrikusi inkstų funkcija arba kurie kartu vartoja angiotenzino receptorių blokatorių (ARB).

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija

Vartojant tikagrelorą, gali pasireikšti hiperurikemija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hiperurikemija arba podagrinis artritas, rekomenduojamos atsargumo priemonės. Kaip atsargumo priemonė, pacientams, kuriems yra šlapimo rūgšties sukelta neuropatija, tikagreloro vartojimas turi būti suvaržytas.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Vartojant tikagrelorą, labai retai gauta pranešimų apie trombinės trombocitopeninės purpuros (TTP) atvejus. Jai būdinga trombocitopenija ir mikroangiopatinė hemolizinė anemija, su jomis susiję neurologiniai pokyčiai, sutrikusi inkstų funkcija arba karščiavimas. TTP yra potencialiai mirtina liga, kurią reikia skubiai gydyti, įskaitant plazmaferezės atlikimą.

Įtaka trombocitų funkcijos mėginiams, skirtiems diagnozuoti heparino sukeltą trombocitopeniją (angl. *heparin-induced thrombocytopenia, HIT*)

Atliekant heparino sukeltą trombocitų aktyvinimo (angl. *heparin induced platelet activation, HIPA*) mėginį, naudojamą diagnozuoti *HIT*, paciento serume esantys antikūnai prieš trombocitų faktoriaus Nr. 4 ir heparino kompleksą aktyvina sveikų donorų trombocitus, kai aplinkoje yra heparino. Gauta pranešimų apie tikagrelorą vartojantiems pacientams nustatytus klaidingai neigiamus trombocitų funkcijos aktyvinimo mėginių, skirtų diagnozuoti *HIT* (*HIPA* ir galimai kitų), rezultatus. Tai susiję su tikagreloro sukeliama sveikų donorų trombocitų P2Y₁₂ receptorių slopinimu pacientų serume ar plazmoje atliekant šį mėginį. Norint tinkamai įvertinti *HIT* trombocitų funkcijos mėginių duomenis, būtina žinoti, kad kartu vartojamas tikagreloras.

Pasireiškus *HIT*, reikia įvertinti tolesnio tikagreloro vartojimo naudos ir rizikos santykį atsižvelgiant į *HIT* sukeltą trombozę skatinančią būklę ir padidėjusią kraujavimo riziką kartu vartojant antikoagulantų ir tikagrelorą.

Kiti

Atsižvelgiant į PLATO tyrimo metu nustatytą ryšį tarp ASR palaikomosios dozės ir tikagreloro santykinio veiksmingumo, lyginant su klopidoogreliu, didelių (> 300 mg) ASR palaikomųjų dozių kartu su tikagreloru vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Ankstyvas gydymo nutraukimas

Per anksti nutraukus bet kurio trombocitų agregacijos inhibitoriaus, įskaitant Brilique, vartojimą, gali padidėti kardiovaskulinės (KV) mirties, MI ar insulto dėl pagrindinės ligos rizika. Dėl to per anksti nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi būti vengiama.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikagreloras visų pirma yra CYP3A4 substratas ir taip pat silpnai slopina CYP3A4. Be to, tikagreloras yra P-glikoproteino (P-gP) substratas ir silpnas jo inhibitorius, todėl gali didinti P-gP substratų ekspoziciją.

Kitų vaistinių preparatų ir kitokių medžiagų įtaka tikagreloro poveikiui

CYP3A4 inhibitoriai

- *Stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai.* Kartu vartojant ketokonazolą, tikagreloro C_{\max} padidėjo 2,4 karto ir AUC – 7,3 karto, jo aktyvaus metabolito C_{\max} sumažėjo 89 %, AUC – 56 %. Tikėtina, kad panašiai turėtų veikti ir kiti stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai (klaritromicinas, nefazodonas, ritonaviras ir atanazaviras), todėl stipriai veikiančių CYP3A4 inhibitorių kartu su tikagreloru vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
- *Vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitoriai.* Kartu vartojant diltiazemą, tikagreloro C_{\max} padidėjo 69 % ir AUC – 2,7 karto, jo aktyvaus metabolito C_{\max} sumažėjo 38 %, o AUC nepakito. Tikagreloras diltiazemo koncentracijos plazmoje neveikė. Kitų vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitorių (pvz., amprenaviro, aprepitanto, eritromicino, flukonazolo) poveikis turėtų būti panašus, juos galima vartoti kartu su tikagreloru.
- Kasdien geriant daug (3 kartus po 200 ml) greipfrutų sulčių, nustatyta 2 kartus padidėjusi tikagreloro ekspozicija. Vis dėlto daugumai pacientų toks padidėjimas neturėtų būti kliniškai reikšmingas.

CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant rifampiciną, tikagreloro C_{\max} sumažėjo 73 % ir AUC – 86 %, jo aktyvaus metabolito C_{\max} nepakito, o AUC sumažėjo 46 %. Manoma, kad kiti CYP3A induktoriai (pvz., fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis) taip pat turėtų mažinti tikagreloro ekspoziciją. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A, gali sumažėti tikagreloro ekspozicija ir veiksmingumas, todėl kartu su tikagreloru jų vartoti nepatartina.

Ciklosporinas (P-gp ir CYP3A inhibitorius)

Kartu vartojant 600 mg ciklosporino, tikagreloro C_{\max} padidėjo 2,3, o AUC – 2,8 karto. Organizme esant ciklosporino, tikagreloro aktyvaus metabolito AUC padidėjo 32 %, o C_{\max} sumažėjo 15 %.

Nėra duomenų apie tikagreloro vartojimą kartu su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios gali padidinti tikagreloro ekspoziciją, stipriai slopindamos P-gp ir vidutiniškai – CYP3A4 (pvz., verapamilu, chinidinu). Jeigu jų vartojimas kartu neišvengiamas, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

Kiti

Klinikiniai farmakologiniai sąveikos tyrimai parodė, kad kartu vartojami heparinas, enoksaparinas, ASR ir desmopresinas neturi įtakos tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito farmakokinetikai bei ADF sukeltai trombocitų agregacijai, palyginus su atskirai vartojamu tikagreloru. Esant terapinei indikacijai, hemostazę veikiančių vaistinių preparatų kartu su tikagreloru skiriama atsargiai.

ŪKS ištiktus pacientus gydant morfinu, geriamųjų P2Y₁₂ inhibitorių, įskaitant tikagrelorą ir jo aktyvų metabolitą, ekspozicija susidarė vėliau ir buvo mažesnė (tikagreloro ekspozicija – 35 % mažesnė). Ši sąveika gali būti susijusi su sulėtėjusia virškinimo trakto peristaltika ir taip pat pasireikšti vartojant kitų opioidų. Klinikinė reikšmė neaiški, bet turimi duomenys rodo mažesnio tikagreloro veiksmingumo galimybę jį vartojant kartu su morfinu. Jei ŪKS ištiktam pacientui morfino vartojimo atidėti negalima, o skubiai slopinti P2Y₁₂ yra gyvybiškai svarbu, galima svarstyti galimybę skirti P2Y₁₂ inhibitorių parenteraliai.

Tikagreloro įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4

- *Simvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, simvastatino C_{\max} padidėjo 81 % ir AUC – 56 %, simvastatino rūgšties C_{\max} padidėjo 64 % ir AUC – 52 %, tačiau atskiriems individams užfiksuota padidėjimo 2-3 kartus atvejų. Kartu su didesnėmis kaip 40 mg simvastatino paros dozėmis vartojant tikagrelorą, gali pasireikšti simvastatino nepageidaujamų reakcijų, kurių riziką reikia palyginti su galima šio derinio nauda. Simvastatinas tikagreloro koncentracijos plazmoje neveikė. Tikagreloras gali turėti panašios įtakos ir lovastatino koncentracijai. Kartu su tikagreloru nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 40 mg simvastatino ir lovastatino dozių.
- *Atorvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, atorvastatino rūgšties C_{\max} padidėjo 23 % ir AUC – 36 %. Taip pat nustatytas panašus visų atorvastatino rūgšties metabolitų AUC ir C_{\max} padidėjimas. Šie padidėjimai klinikai reikšmingais nelaikomi.

- Negalima atmesti panašaus poveikio kitiems statinams, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, galimybės. PLATO tyrimo metu pacientams kartu su tikagreloru vartojus įvairių kitų statinų (statinų vartojusių pacientų kohorta sudarė 93 %), abejonių dėl statinų saugumo nekilo.

Tikagreloras silpnai slopina CYP3A4. Tikagreloro nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas mažas (pvz. cizapridu ir skalsių alkaloidais), kadangi dėl tikagreloro poveikio gali padidėti šių vaistinių preparatų ekspozicija.

PgP substratai, įskaitant digoksiną ir ciklosporiną

Kartu vartojant tikagrelorą, digoksino C_{max} padidėjo 75 %, o AUC – 28 %. Vidutinė minimali digoksino koncentracija kartu vartojant tikagrelorą padidėjo maždaug 30 %, o kai kuriems asmenims didžiausias jos padidėjimas buvo dvigubas. Digoksinas įtakos tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito C_{max} bei AUC neturėjo. Dėl to kartu su tikagreloru vartojant siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, kurių koncentracija priklauso nuo P-gp (pvz., digoksino), rekomenduojamas atitinkamas kliniškinis ir (arba) laboratorinis stebėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Įtakos ciklosporino koncentracijai kraujyje tikagreloras neturi. Tikagreloro poveikis kitų P-gp substratų koncentracijai netirtas.

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C9

Kartu vartojant tikagrelorą ir tolbutamidą, nė vieno iš jų koncentracija plazmoje nepakito. Dėl to reikėtų manyti, kad tikagreloras neslopina CYP2C9 ir neturėtų veikti nuo CYP2C9 priklausomo vaistinių preparatų (pvz., varfarino ir tolbutamido) metabolizmo.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojant tikagrelorą, levonorgestrelį ir etinilestradiolį, maždaug 20 % padidėjo etinilestradiolio ekspozicija, bet levonorgestrelio farmakokinetika nepakito. Kartu su levonorgestreliu ir etinilestradioliu vartojant tikagrelorą, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko veiksmingumui nereikėtų tikėtis.

Bradikardiją sukiantys vaistiniai preparatai

Užfiksuota skilvelių veiklos pauzių ir bradikardijos atvejų (dauguma atvejų simptomų nepasireiškė), todėl kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais tikagreloro skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96 % pacientų vartojo beta blokatorių, 33 % – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilo ir 4 % – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta.

Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai

Klinikinių tyrimų metu tikagreloras pagal poreikį (atsižvelgiant į pacientų ligas) dažnai būdavo ilgai vartojamas kartu su ASR, protonų siurblio inhibitoriais, statiniais, beta blokatoriais, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais (AKF) ir angiotenzino receptorių blokatoriais bei trumpai – kartu su heparinu, mažo molekulinio svorio heparinu ir intraveniniais GpIIb/IIIa inhibitoriais (žr. 5.1 skyrių). Duomenų apie kliniškai reikšmingą nepageidaujamą sąveiką su šiais vaistiniais preparatais negauta.

Kartu su heparinu, enoksaparinu ar desmopresinu vartotas tikagreloras neturėjo įtakos dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL), aktyvintos koaguliacijos laiko (AKL) ir Xa faktoriaus tyrimų duomenims. Vis dėlto, dėl galimos farmakodinaminės sąveikos kartu su hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais tikagreloro skiriama atsargiai.

Gauta pranešimų apie kraujavimą odoje kartu vartojant SSRI (pvz., paroksetino, sertralino ir citalopramo), todėl SSRI kartu su tikagreloru skiriama atsargiai (gali padidėti kraujavimo pavojus).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Tikagrelorą vartojančios vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotų.

Nėštumas

Tikagreloro vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra arba yra nedaug.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo laikotarpiu tikagreloro vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Turimi su gyvūnais atliktų farmakodinamikos ir toksikologijos tyrimų duomenys rodo, kad tikagreloro ir jo aktyviųjų metabolitų išskiriama į pieną (žr. 5.3 skyrių). Rizikos naujagimiui ar kūdikiui galimybės paneigti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir tikagreloro vartojimo naudą moteriai reikia nuspręsti, ar atsisakyti žindymo (nutraukti žindymą), ar nevartoti tikagreloro.

Vaisingumas

Tikagreloras gyvūnų patinų ir patelių vaisingumo neveikia (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tikagreloras gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto užfiksuota galvos svaigimo ir sumišimo atvejų vartojant tikagrelorą. Jeigu pasireiškėtų tokių simptomų, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tikagreloro saugumas vertintas atliekant 2 didelius 3 fazės vertinamųjų baigčių (PLATO ir PEGASUS) tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 39 000 pacientų (žr. 5.1 skyrių).

PLATO tyrimo metu tikagreloro vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė daugiau pacientų negu klopidoirelio (7,4 %, palyginti su ir 5,4 %). PEGASUS tyrimo metu tikagreloro vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė daugiau pacientų negu vien ASR (16,1 % vartojusių 60 mg tikagreloro kartu su ASR, palyginti su 8,5 % vartojusių vien ASR). Tikagrelorą vartojusiems pacientams dažniausiai užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo kraujavimas ir dusulys (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau (1 lentelėje) išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tikagreloro tyrimų metu arba iš pranešimų, gautų tikagrelorą pateikus į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Kiekvienos organų sistemų klasės nepageidaujamų reakcijų atvejai suklasifikuoti į dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos yra apibūdintos remiantis tokiu susitarimu: labai dažni $\geq 1/10$, dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$, nedažni nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$, reti nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$, dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir organų sistemų klases

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>			Kraujavimai iš naviko ^a	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Kraujo sutrikimai, kraujavimas ^b			Trombinė trombocitopeninė purpura ^c
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioedemą ^c	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hiperurikemija ^d	Podagra ar podagrinis artritas		
<i>Psichikos sutrikimai</i>			Sutrikusi orientacija	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		Galvos svaigimas, sinkopė, galvos skausmas	Vidinis galvos kraujavimas ^m	
<i>Akių sutrikimai</i>			Kraujavimas akyje ^e	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>		Galvos sukimosi pojūtis	Kraujavimas ausyje	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Hipotenzija		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dusulys	Kraujavimai kvėpavimo sistemoje ^f		
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		Kraujavimas virškinimo trakte ^g , viduriavimas, pykinimas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas	Retroperitoninis kraujavimas	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		Poodinis arba dermos kraujavimas ^h , išbėrimas, niežulys		
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			Kraujavimai į raumenis ⁱ	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Kraujavimas iš šlapimo takų ^j		
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			Kraujavimas iš lytinių organų ^k	
<i>Tyrimai</i>		Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ^d		
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų</i>		Kraujavimas po procedūros, kraujavimas po		

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
<i>komplikacijos</i>		traumos ^l		

^a Pvz., kraujavimas iš pūslės vėžio, skrandžio vėžio, storosios žarnos vėžio.

^b Pvz., padidėjęs polinkis kraujosruvoms, savaiminės kraujosruvos, hemoraginė diatezė.

^c Nustatyta pateikus vaistinį preparatą į rinką.

^d Dažnis nustatytas remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis (šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas iki viršijančios viršutinę normos ribą, kai pradinė jos koncentracija buvo normos ribose arba mažesnė; kreatinino koncentracijos padidėjimas > 50 % palyginus su pradine) ir nėra apytikris pranešto nepageidaujamo reiškinio dažnis.

^e Pvz., junginės, tinklainės arba vidinis akies kraujavimas.

^f Pvz., epistaksė, hemoptizė.

^g Pvz., dantenu kraujavimas, tiesiosios žarnos kraujavimas, kraujavimas iš skrandžio opos.

^h Pvz., ekchimozės, kraujavimas iš odos, petechijos.

ⁱ Pvz., hemartrozės, kraujavimas į raumenis.

^j Pvz., hematurija, hemoraginis cistitas.

^k Pvz., kraujavimas iš makšties, hematospemija, kraujavimas po menopauzės.

^l Pvz., sumušimas, trauminė kraujosruva, trauminis kraujavimas.

^m Pvz., spontaninis, susijęs su procedūra arba vidinis galvos kraujavimas po traumos.

Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Kraujavimas PLATO tyrimo metu

Bendri kraujavimo dažnių duomenys, gauti PLATO tyrimo metu, pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Bendra kraujavimo reiškinų analizė Kaplan-Meier metodu po 12 mėn. (PLATO tyrimas)

	Tikagreloras 90 mg 2 kartus per parą N=9235	Klopidogrelis N=9186	<i>p</i> reikšmė*
PLATO didesnieji, iš viso	11,6	11,2	0,4336
PLATO didesnieji, mirtini arba pavojingi gyvybei	5,8	5,8	0,6988
PLATO didesnieji, nesusiję su koronarinių arterijų šuntavimu	4,5	3,8	0,0264
PLATO didesnieji, nesusiję su procedūra	3,1	2,3	0,0058
PLATO didesnieji ir nedideli, iš viso	16,1	14,6	0,0084
PLATO didesnieji ir nedideli, nesusiję su procedūra	5,9	4,3	< 0,0001
Didesnieji pagal TIMI kriterijus	7,9	7,7	0,5669
Didesnieji ir nedideli pagal TIMI kriterijus	11,4	10,9	0,3272

Kraujavimo kategorijų sąvokos:

Didesnysis mirtinas ar pavojingas gyvybei: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l ar buvo perpilti ≥ 4 eritrocitų vienetai arba mirtinas arba vidinis galvos arba vidinis perikardo su širdies tamponada arba su hipovoleminiu šoku ar sunkia hipotenzija, kuriems gydyti reikėjo kraujagysles siaurinančių vaistinių preparatų arba operacijos.

Didesnysis kitas: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l ar buvo perpilti 2-3 eritrocitų vienetai arba sukėlęs reikšmingą negalią.

Nedidelis: kraujavimas, kuriam stabdyti ar gydyti reikėjo medicininės intervencijos.

TIMI didesnysis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l, arba vidinis galvos.

TIMI nedidelis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l.

**p* reikšmė apskaičiuota naudojant Cox proporcinės rizikos modelį (vienintelis aiškinamasis kintamasis buvo gydymo grupė).

Didesniųjų mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, bendras didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, didesniųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus dažnis ir nedidelių kraujavimų pagal TIMI kriterijus dažnis vartojant tikagrelorą ir klopido­gre­lį nesiskyrė (2 lentelė). Vis dėlto, bendras didesniųjų ir nedidelių kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo didesnis negu vartojusiems klopido­gre­lį. PLATO tyrimo metu nuo kraujavimo mirė nedaug pacientų: 20 (0,2 %) vartojusių tikagrelorą ir 23 (0,3 %) vartoję klopido­gre­lį (žr. 4.4 skyrių).

Pagal amžių, lytį, svorį, rasę, geografinį regioną, gretutines ligas, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir anamnezę (įskaitant anksčiau buvusius insultus ir trumpalaikes išemijos atakas) bendros ar su procedūromis nesusijusio didesniojo kraujavimo pagal PLATO kriterijus rizikos numatyti negalima. Ypatingos rizikos grupių nei vienai kraujavimo rūšiai nenustatyta.

Su koronarinių arterijų šuntavimu susijęs kraujavimas

PLATO tyrimo metu 42 % iš 1584 pacientų (12 % kohortos), kuriems buvo atlikta koronarinių arterijų šuntavimo operacija, pasireiškė didesnysis mirtinas ar pavojingas gyvybei kraujavimas pagal PLATO kriterijus (skirtumo tarp gydymo grupių nebuvo). Nuo su koronarinių arterijų šuntavimu susijusio kraujavimo mirė po 6 abiejų gydymo grupių pacientus (žr. 4.4 skyrių).

Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijęs kraujavimas ir su procedūromis nesusijęs kraujavimas Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis tikagreloro ir klopido­gre­lio grupių pacientams nesiskyrė, tačiau bendras didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus dažnis, didesniųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus dažnis bei suminis didesniųjų ir nedidelių kraujavimų pagal TIMI kriterijus skaičius vartojant tikagrelorą buvo didesni. Atmetus visus su procedūromis susijusius kraujavimus, gauti panašūs duomenys: vartojant tikagrelorą kraujavimas prasidėjo dažniau negu vartojant klopido­gre­lį (2 lentelė). Dėl su procedūra nesusijusių kraujavimų tikagreloro vartojimą tekdavo nutraukti dažniau (2,9 % pacientų), negu klopido­gre­lio (1,2 % pacientų) ($p < 0,001$).

Vidinis galvos kraujavimas

Vidinių galvos kraujavimų, nesusijusių su procedūromis, tikagrelorą vartojusiems pacientams užfiksuota daugiau (27 kraujavimai 26 pacientams, 0,3 %), negu vartojusiems klopido­gre­lį (14 kraujavimų, 0,2 %). Mirė 11 tokį kraujavimą patyrusių tikagrelorą vartojusių ir 1 klopido­gre­lį vartojęs pacientas. Bendras mirtino kraujavimo pasireiškimo dažnis nesiskyrė.

Kraujavimas PEGASUS tyrimo metu

Bendri kraujavimo duomenys, gauti PEGASUS tyrimo metu, pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Bendra kraujavimo reiškinų analizė Kaplan-Meier metodu po 36 mėn. (PEGASUS tyrimas)

	Tikagreloras po 60 mg 2 kartus per parą kartu su ASR N=6958		Vien ASR N=6996	
Saugumo vertinamosios baigtys	KM %	Rizikos santykis (95 % PI)	KM %	<i>p</i> reikšmė
Kraujavimo kategorijos pagal TIMI kriterijus				
TIMI didesnieji	2,3	2,32 (nuo 1,68 iki 3,21)	1,1	<0,0001
Mirtini	0,3	1,00 (nuo 0,44 iki 2,27)	0,3	1,0000
VGK	0,6	1,33 (nuo 0,77 iki 2,31)	0,5	0,3130
Kiti TIMI didesnieji	1,6	3,61	0,5	<0,0001

		(nuo 2,31 iki 5,65)		
TIMI didesnieji ir nedideli	3,4	2,54 (nuo 1,93 iki 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI didesnieji, nedideli ir reikalaujantys gydytojo pagalbos	16,6	2,64 (nuo 2,35 iki 2,97)	7,0	<0,0001
Kraujavimo kategorijos pagal PLATO kriterijus				
PLATO didesnieji	3,5	2,57 (nuo 1,95 iki 3,37)	1,4	<0,0001
Mirtini ar pavojingi gyvybei	2,4	2,38 (nuo 1,73 iki 3,26)	1,1	<0,0001
Kiti PLATO didesnieji	1,1	3,37 (nuo 1,95 iki 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO didesnieji ir nedideli	15,2	2,71 (nuo 2,40 iki 3,08)	6,2	<0,0001

Kraujavimo kategorijų sąvokos:

TIMI didesnieji – mirtini *arba* bet kokie vidiniai galvos *arba* klinikiniai kraujavimo požymiai, susiję su hemoglobino (Hb) koncentracijos sumažėjimu ≥ 50 g/l ar (jei Hb koncentracija nežinoma) hematokrito sumažėjimu 15 %.

Mirtini – tiesiogiai nulėmę mirtį per 7 dienas.

VGK – vidiniai galvos kraujavimai.

Kiti TIMI didesnieji – TIMI didesnieji, išskyrus mirtinus ir vidinius galvos.

TIMI nedideli – kliniškai pastebimi, dėl kurių hemoglobino sumažėjo 30-50 g/l.

TIMI, dėl kurio reikėjo gydytojo pagalbos – reikėjo intervencijos *arba* hospitalizacijos *arba* skubaus ištyrimo.

PLATO didesnieji mirtini ar pavojingi gyvybei – mirtini *arba* bet kokie vidiniai galvos *arba* vidiniai perikardo su širdies tamponada *arba* su hipovoleminiu šoku ar sunkia hipotenzija, kai reikėjo kraujagysles siaurinančių ar inotropinių vaistinių preparatų *arba* operacijos *arba* kliniškai pastebimi, dėl kurių hemoglobino sumažėjo > 50 g/l ar teko perpilti ≥ 4 eritrocitų vienetus.

PLATO didesnieji kiti – sukėlę reikšmingą negalią *arba* kliniškai pastebimi, kai hemoglobino sumažėjo 30-50 g/l ar teko perpilti 2-3 eritrocitų vienetus.

PLATO nedideli – reikėjo medicininės intervencijos kraujavimui stabdyti ar gydyti.

PEGASUS tyrimo metu TIMI didesnis kraujavimas pasireiškė daugiau pacientų, vartojusių 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą, negu vartojusių vien ASR. Vis dėlto, jiems didesnės mirtino kraujavimo rizikos nenustatyta, o VGK rizika buvo tik šiek tiek didesnė, negu vartojusiems vien ASR. Tyrimo metu nuo kraujavimo mirė 11 (0,3 %) 60 mg tikagreloro ir 12 (0,3 %) vien ASR vartojusių pacientų. Didesnę didžiųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus riziką vartojant 60 mg tikagreloro daugiausiai įtakoję kitų kategorijos kraujavimai, ypač iš virškinimo trakto.

TIMI didesniųjų ir nedidelių, PLATO didesniųjų bei PLATO didesniųjų ir nedidelių kraujavimų padaugėjo panašiai kaip TIMI didesniųjų (žr. 3 lentelę). Dėl kraujavimo 60 mg tikagreloro vartojimas buvo nutrauktas dažniau negu vien ASR (atitinkamai 6,2 % ir 1,5 %). Dauguma tokių kraujavimų buvo lengvesni, pvz., kraujavimas iš nosies, kraujosruvos ir hematomos (klasifikuoti kaip TIMI kraujavimai, dėl kurių reikėjo gydytojo pagalbos).

Įvairių iš anksto numatytų pogrupių (pvz., pagal amžių, lytį, kūno svorį, rasę, geografinį regioną, gretutines ligas, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir ligos anamnezę) pacientams, vartojusiems 60 mg tikagreloro, kraujavimų (TIMI didesniųjų, TIMI didesniųjų ir nedidelių, PLATO didesniųjų) pobūdis buvo panašus.

Vidinis galvos kraujavimas (VGK)

Savaiminių VGK užfiksuota maždaug vienodai 60 mg tikagreloro ir vien ASA vartojusių pacientų (abejose gydymo grupėse – $n = 13$, 0,2 %). VGK po traumų ar procedūrų 60 mg tikagreloro vartojusiems pacientams buvo šiek tiek dažniau ($n = 15$, 0,2 %), negu vartojusiems vien ASR ($n = 10$, 0,1 %). Užfiksuoti 6 mirtino VGK atvejai vartojant 60 mg tikagreloro ir 5 mirtino VGK atvejai vartojant vien ASR. Atsižvelgiant į reikšmingas tirtos populiacijos gretutines ligas ir kardiovaskulinės rizikos faktorius, VGK dažnis abiejų grupių pacientams buvo mažas.

Dusulys

Tikagrelorą vartojantiems pacientams užfiksuota dusulio (oro stokos pojūčio) atvejų. PLATO tyrimo metu dusulio nepageidaujamų reiškinių (dusulys, dusulys ramybėje, dusulys krūvio metu, paroksizminis dusulys naktį ir dusulys naktį) iš viso užfiksuota 13,8 % tikagrelorą ir 7,8 % klopidogrelį vartojusių pacientų. 2,2 % tikagrelorą ir 0,6 % klopidogrelį vartojusių pacientų pasireiškusį dusulį tyrėjai laikė susijusiu su PLATO tyrimo metu tirtais vaistiniais preparatais, nedaugeliu atvejų dusulys buvo sunkus (0,14 % vartojant tikagrelorą ir 0,02 % vartojant klopidogrelį) (žr. 4.4 skyrių). Dauguma užfiksuotų dusulio simptomų buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo, dažniausiai pasireiškė vienas epizodas pradedant vartoti vaistinį preparatą.

Astma ar LOPL sergantiems pacientams, vartojantiems tikagrelorą, gali būti didesnė nesunkaus dusulio (3,29 % vartojant tikagrelorą ir 0,53 % vartojant klopidogrelį) bei sunkaus dusulio rizika (0,38 % vartojant tikagrelorą ir 0,00 % vartojant klopidogrelį). Absoliučia išraiška ši rizika buvo didesnė, negu visoje PLATO tyrimo populiacijoje. Tikagrelorą vartojantiems pacientams, kurių anamnezėje užfiksuota astma ir (arba) LOPL, būtinos atsargumo priemonės (žr. 4.4 skyrių).

Maždaug 30 % dusulio epizodų praėjo per 7 dienas. Į PLATO tyrimą buvo įtraukiami ir pacientai, kuriems pradedant tyrimą buvo stazinis širdies nepakankamumas, LOPL ar astma. Jiems ir taip pat senyviems dusulio pasireiškimo tikimybė buvo didesnė. Dėl dusulio tikagreloro vartojimą nutraukė 0,9 %, klopidogrelio – 0,1 % pacientų. Dažnesnis dusulio atsiradimas vartojant tikagrelorą nėra susijęs su naujomis ar pasunkėjusiomis širdies arba plaučių ligomis (žr. 4.4 skyrių). Įtakos plaučių funkcijos rodikliams tikagreloras neturi.

PEGASUS tyrimo metu dusulys užfiksuotas 14,2 % 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą ir 5,5 % vien ASR vartojusių pacientų. Kaip ir PLATO tyrimo metu, dusulys dažniausiai būdavo lengvo ar vidutinio intensyvumo (žr. 4.4 skyrių). Dusulio pasireiškimo tikimybė buvo didesnė senyviems pacientams ir taip pat tiems, kurie įtraukiant į tyrimą dažniau skundėsi dusuliu arba sirgo LOPL ar astma.

Tyrimai

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija. PLATO tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentracija serume padidėjo virš viršutinės normos ribos 22 % tikagrelorą ir 13 % klopidogrelį vartojusių pacientų, o PEGASUS tyrimo metu – 9,1 % 90 mg tikagreloro, 8,8 % 60 mg tikagreloro ir 5,5 % placebo vartojusių pacientų. Vidutinė šlapimo rūgšties koncentracija serume vartojant tikagrelorą padidėjo maždaug 15 %, o vartojant klopidogrelį – maždaug 7,5 %. Baigus vartoti tikagrelorą ji sumažėdavo maždaug iki 7 %, o baigus vartoti klopidogrelį jos sumažėjimo nepastebėta. PEGASUS tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentracija 90 mg tikagreloro vartojusių pacientų serume laikinai padidėjo vidutiniškai 6,3 %, 90 mg tikagreloro vartojusių pacientų serume – vidutiniškai 5,6 %, o placebo grupės pacientų serume ji vidutiniškai 1,5 % sumažėjo. PLATO tyrimo metu podagrinis artritas užfiksuotas 0,2 % tikagrelorą ir 0,1 % klopidogrelį vartojusių pacientų, PEGASUS tyrimo metu – 1,6 % 90 mg tikagreloro, 1,5 % 60 mg tikagreloro ir 1,1 % placebo vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės tikagreloro dozės iki 900 mg toleruojamos gerai. Tiriant vienkartinės dozės didinimą, ji ribojo toksinis poveikis virškinimo traktui. Kitos klinikai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurių gali pasireikšti perdozavus, yra dusulys ir skilvelių veiklos pauzės (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavus gali pasireikšti aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų. Svarstyti EKG registravimo tikslingumas.

Šiuo metu priešnuodžio tikagreloro poveikiui pašalinti nežinoma. Dializės būdu tikagreloro nepašalinama (žr. 5.2 skyrių). Perdozavimas gydomas įprastinėmis priemonėmis. Tikėtinas tikagreloro

perdozavimo poveikis yra kraujavimo rizikos laikotarpio pailgėjimas, susijęs su trombocitų funkcijos slopinimu. Perpilti trombocitai neturėtų būti kliniškai naudingi pacientams kraujavimo metu (žr. 4.4 skyrių). Prasidėjus kraujavimui reikia imtis kitokių atitinkamų palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC24

Veikimo mechanizmas

Brilique sudėtyje yra tikagreloro – geriamojo cheminės ciklopentiltriazolpirimidinų (CPTP) grupės tiesioginio ir selektyvaus veikimo laikinai prisijungiančio P2Y₁₂ receptorių antagonisto, trikdančio ADF perduodamą nuo P2Y₁₂ priklausomą trombocitų aktyvinimą ir jų agregaciją. Tikagreloras nekliudo prisijungti ADF, tačiau pats prisijungęs prie P2Y₁₂ receptorių neleidžia ADF perduoti signalo. Trombocitai dalyvauja prasidedant ir (arba) progresuojant aterosklerozės trombozinėms komplikacijoms, todėl jų funkcijos slopinimas mažina KV komplikacijų (mirties, MI ir insulto) riziką.

Be to, tikagreloras didina lokalią endogeninio adenosino koncentraciją, nes slopina pusiausvyrinį nukleozidų nešiklį Nr. 1 (angl. *equilibrative nucleoside transporter-1*, ENT-1).

Nustatyta, kad tikagreloras sustiprina šį adenosino poveikį sveikiems žmonėms ir ACS ištiktiems pacientams: kraujagyslių išsiplėtimą (matuojamas pagal sveikų žmonių ir ACS ištiktų pacientų koronarines kraujotakas padidėjimą, galvos skausmą), trombocitų funkcijos slopinimą (neskaidytame žmogaus kraujyje *in vitro*) ir dusulį. Vis dėlto ryšys tarp nustatyto adenosino koncentracijos padidėjimo ir klinikinių rezultatų (pvz., sergamumo ir mirštamumo) tiksliai neišaiškintas.

Farmakodinaminis poveikis

Veikimo pradžia

Stabilia išemine širdies liga (IŠL) sergantiems pacientams, vartojantiems acetilsalicilo rūgštį, tikagreloras greitai sukelia farmakologinį poveikį: jo sukeliamas vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas praėjus 30 min. po 180 mg įsotinimo dozės siekia apie 41 %, stipriausias (89 %) pasidaro praėjus 2-4 val. ir išlieka 2-8 val. po jos. 90 % pacientų, pavartojusių tikagreloro, galutinis trombocitų agregacijos slopinimas pasiekdavo > 70 % per 2 val.

Veikimo pabaiga

Planuojant koronariųjų arterijų šuntavimo procedūrą reikia atsižvelgti į tai, kad su tikagreloru susijusio kraujavimo rizika būna didesnė negu susijusio su klopidoireliu jo vartojimą nutraukus iki procedūros likus mažiau kaip 96 val.

Keitimo duomenys

75 mg klopidoirelio pakeitus į 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą, absoliutus trombocitų agregacijos slopinimas sustiprėja 26,4 %, o tikagrelorą pakeitus klopidoireliu – susilpnėja 24,5 %. Klopidoirelį galima pakeisti tikagreloru be antitrombocitinio poveikio pertraukos (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tikagreloro veiksmingumo ir saugumo klinikiniai duomenys gauti dviejų 3 fazės tyrimų metu:

- PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes – trombocitų funkcijos slopinimo ir pacientų vertinamųjų baigčių) tyrimo, kurio metu lygintas tikagreloro ir klopidoirelio poveikis kiekvieną iš jų derinant su ASA ir kiti įprastiniu gydymu;
- PEGASUS TIMI-54 (Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients – antrinių trombozės reiškinių profilaktika tikagreloru ūminių koronariųjų sindromų ištiktiems pacientams, turintiems didelę riziką) tyrimo, kurio metu lygintas tikagreloro derinio su ASR ir vien ASR poveikis.

PLATO tyrimas (ūminiai koronariniai sindromai)

PLATO tyrime dalyvavo 18624 pacientai, kreipęsi per 24 val. nuo nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo (non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) arba miokardo infarkto su ST pakilimu (ST elevation myocardial infarction, STEMI) simptomų pasireiškimo. Jie iš pradžių buvo gydomi vaistiniais preparatais arba taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) arba koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery bypass grafting, CABG).

Klinikinis veiksmingumas

Kartu kasdien vartojus ASR, 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą poveikis pagal suminį rodiklį (KV mirtys, MI ir insultai) buvo palankesnis negu 75 mg klopido­grelio per parą (skirtumą nulėmė kardiovaskulinės mirtys ir miokardo infarktai). Pacientai vartojo 300 mg klopido­grelio įsotinimo dozę (prieš numatomą perkutaninę koronarinę intervenciją buvo leidžiama vartoti 600 mg dozę) arba 180 mg tikagreloro įsotinimo dozę.

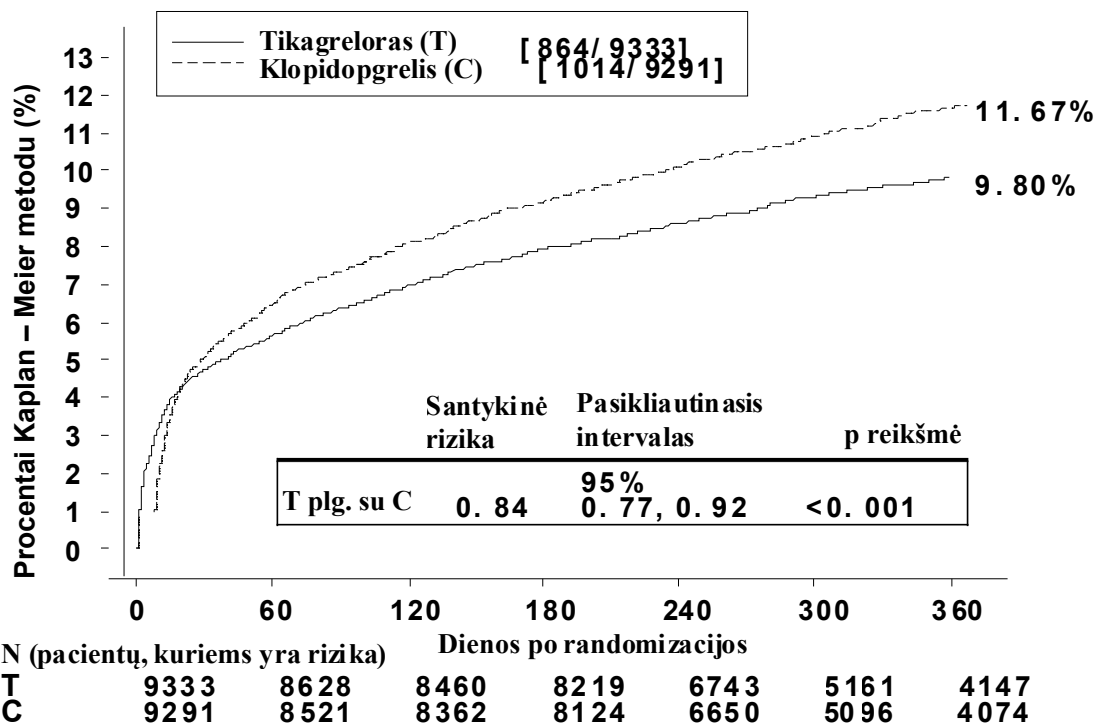
Šie duomenys nustatyti anksti (absoliučios rizikos sumažėjimas [absolute risk reduction, ARR] 0,6 % ir santykinės rizikos sumažėjimas [Relative Risk Reduction, RRR] 12 % po 30–ąją parą) ir buvo stabilūs gydant 12 mėn.: absoliuti rizika sumažėjo [ARR] 1,9 % per metus, santykinė rizika [RRR] – 16 %. Tai leidžia manyti, kad 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą tikslinga vartoti 12 mėn. (žr. 4.2 skyrių). 54 ūminių koronarinių sindromų iš­stikties pacientams vartojant tikagrelorą vietoje klopido­grelio būtų išvengta vieno arterijų trombozės reiškimo, 91 pacientui vartojant tikagrelorą vietoje klopido­grelio – vienos kardiovaskulinės mirties (žr. 1 pav. ir 4 lentelę).

Tikagreloro poveikis, palankesnis negu klopido­grelio, nustatytas daugeliui pacientų pogrupių, sudarytų pagal svorį, lytį, cukrinio diabeto, trumpalaikių išemijos atakų, nehemoraginio insulto ar revaskuliarizacijos anamnezę, kartu vartojamus vaistinius preparatus, įskaitant heparinus, GpIIb/IIIa inhibitorius ir protonų siurblio inhibitorius (žr. 4.5 skyrių), galutinės diagnozės įvykį (miokardo infarktas su ST pakilimu, miokardo infarktas be ST pakilimo, nestabili krūtinės angina) ir atrankos į tyrimą metu planuotą gydymą (invazinis ar terapinis).

Pastebėta nestipri, bet reikšminga regiono įtaka gydomajam poveikiui: rizikos santykis (hazard ratio, HR) pagal pagrindinį rodiklį tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo palankesnis visame pasaulyje, išskyrus Šiaurės Ameriką, kurioje nustatytas palankesnis klopido­grelio poveikis (joje tirti pacientai sudarė apie 10 % visos tirtos populiacijos) (įtakos $p = 0,045$). Papildoma analizė leidžia įtarti didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ryšį su mažesniu tikagreloro veiksmingumu. Ilgalaikiam gydymui kartu su tikagreloru reikia vartoti 75-150 mg ASR (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

1 pav. pavaizduota apskaičiuotoji bendra visų pirmųjų įvykių, įtrauktų į sudėtinį rodiklį, rizika.

1 pav. Pagrindinės klinikinės sudėtinės PLATO tyrimo vertinamosios baigties (KV mirties, MI, insulto) analizė



Tikagreloras, palyginus su klopidoogreliu, sumažino pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties pasireiškimo riziką tiek nestabilią krūtinės anginą ar miokardo infarktą be ST pakilimo, tiek miokardo infarktą su ST pakilimu patyrusių pacientų populiacijoje (4 lentelė). Taigi, 90 mg Brilique 2 kartus per parą kartu su maža ASR doze tinka ŪKS (nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo [NSTEMI] ir miokardo infarkto su ST pakilimu [STEMI]) ištiktiems pacientams, įskaitant gydomus vaistinėmis preparatais, taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) ir koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery by-pass grafting, CABG).

4 lentelė. Pirminių ir antrinių PLATO tyrimo vertinamųjų baigčių analizė

	Tikagreloras po 90 mg 2 kartus per parą (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9333	Klopidoogrelis 75 mg 1 kartą per parą (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9291	ARR ^a (% per metus)	RRR ^a (%) (95% PI)	p reikšmė
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (išskyrus besimptomius) ir insultai	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Numatytos invazinės procedūros	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Numatytos terapinės procedūros	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulinės mirtys	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013

MI, išskyrus besimptomius ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insultai	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mirtys dėl visų priekasčių, MI (išskyrus besimptomius) ir insultai	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (iš viso), insultai, SRI, RI, TIA ir kiti ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mirtys dėl visų priekasčių	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Nustatytos stento trombozės	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR – absoliučios rizikos sumažėjimas, RRR – santykinės rizikos sumažėjimas = (1 – santykinė rizika) x 100 %. Neigiamas RRR rodo padidėjusią santykinę riziką.

^b Išskyrus besimptomį MI.

^c SRI (serious recurrent ischaemia) – sunki pasikartojanti išemija, RI (recurrent ischaemia) – pasikartojanti išemija, TIA (transient ischaemic attack) – trumpalaikė išemijos ataka, ATE (arterial thrombotic) – arterijų trombozės reiškiniai. Į bendrą miokardo infarktų skaičių įskaičiuoti ir besimptomiai, kurių nustatymo data laikyta jų pasireiškimo data.

^d Nominali reikšmingumo reikšmė. Visos kitos yra formaliai reikšmingos statistikai pagal iš anksto pasirinktą hierarchinį metodą.

PLATO tyrimo genetinė dalis

PLATO tyrime dalyvavusių 10285 pacientų genotipų analizė pagal CYP2C19 ir ABCB1 genus suteikė informacijos apie ryšį tarp genotipo grupių ir PLATO tyrimo metų gautų rodiklių. Vertinant pagal didžiųjų kardiovaskulinių reiškinų rizikos sumažėjimą, pacientų genotipas pagal CYP2C19 ir ABCB1 reikšmingos įtakos palankesniau už klopidozrelio tikagreloro poveikiui neturėjo. Panašiai kaip bendrais PLATO tyrimo duomenimis, suminis didžiųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius vartojant tikagrelorą ir klopidozrelį CYP2C19 ar ABCB1 genotipų pacientams nesiskyrė. Pacientams, neturintiems vieno ar daugiau funkcionuojančių CYP2C19 alelių, vartojant tikagrelorą pasireiškė daugiau su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių didesniųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus, negu vartojant klopidozrelį, o neturintiems nefunkcionuojančių alelių tokių kraujavimų skaičius buvo panašus kaip vartojant klopidozrelį.

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis, apimantis kardiovaskulines mirtis, miokardo infarktų, insultų ir didžiuosius kraujavimus pagal PLATO kriterijus, rodo, kad 12 mėn. laikotarpį po ūminių koronarinių sindromų pasireiškimo tikagreloro veiksmingumo, didesnio už klopidozrelio, naudos didesniųjų kraujavimo reiškinų rizika nenusveria (ARR 1,4 %, RRR 8 %, santykinė rizika – 0,92; p = 0,0257).

Klinikinis saugumas

Holter tyrimo dalis

PLATO tyrimo metu tirdami skilvelių veiklos pauzių ir kitokių aritmijos epizodų pasireiškimą, tyrėjai atliko Holter monitoringą beveik 3000 pacientų, iš kurių maždaug 2000 duomenys buvo užregistruoti ūminėje ŪKS fazėje ir po 1 mėn. Pagrindinis tirtas rodiklis buvo ≥ 3 sek. trukmės skilvelių veiklos pauzės. Ūminėje fazėje jų nustatyta daugiau tikagrelorą (6 %) negu klopidozrelį (3,5 %) vartojusių pacientų, po 1 mėn. šie skaičiai buvo atitinkamai 2,2 % ir 1,6 % (žr. 4.4 skyrių). Skilvelių veiklos pauzių ūminėje ŪKS fazėje vartojant tikagrelorą labiau padaugėjo pacientams, kurių anamnezėje buvo stazinis širdies nepakankamumas (jų patyrė 9,2 % tokių pacientų palyginus su 5,4 % niekada staziniu širdies nepakankamumu nesirgusių; klopidozrelį vartojusiems pacientams šie skaičiai buvo

atitinkamai 4 % ir 3,6 %). Praėjus mėnesiui po ŪKS tokio skirtumo nenustatyta (vartojant tikagrelorą šie skaičiai buvo atitinkamai 2 % ir 2,1 %, vartojant klopidogrelį – 3,8 % ir 1,4 %). Su šiuo skirtumu susijusių neigiamų klinikinių pasekmių (įskaitant stimuliatorių implantavimą) šiai pacientų populiacijai nebuvo.

PEGASUS tyrimas (anksčiau miokardo infarktą patyrę pacientai)

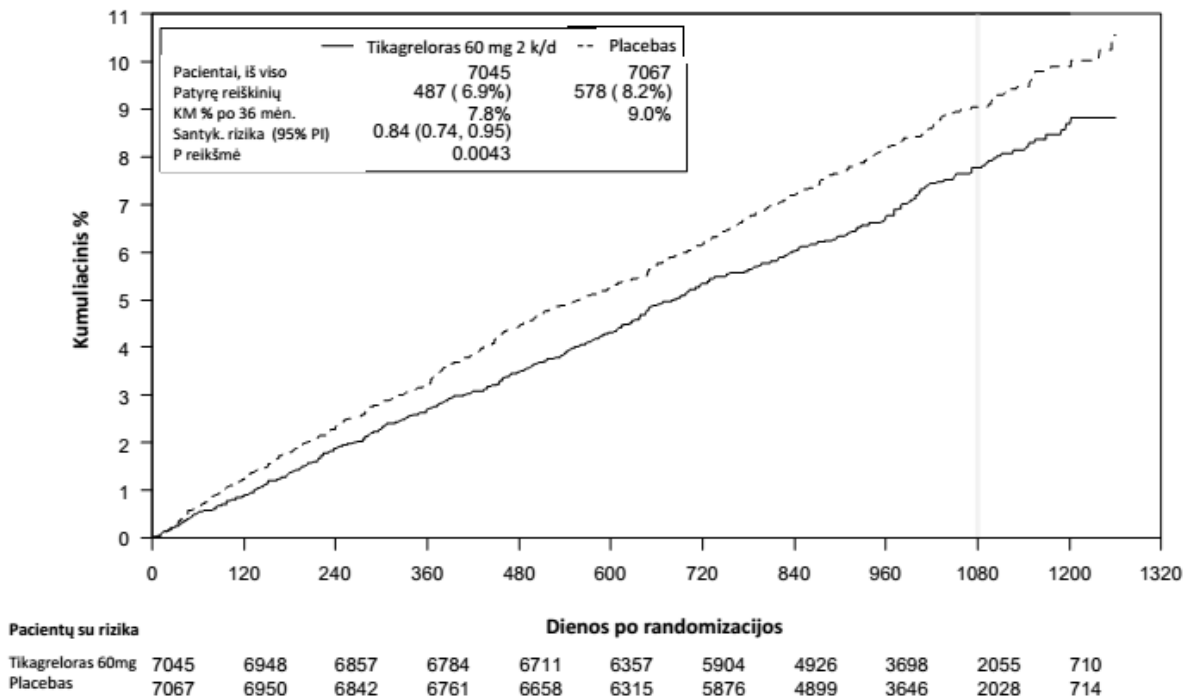
PEGASUS TIMI-54 tyrime dalyvavo 21 162 pacientai. Tai buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių, tarptautinis daugelyje centrų atliktas įvykių modeliavimo tyrimas siekiant palyginti aterotrombozės įvykių profilaktiką dviem tikagreloro dozėmis (90 mg 2 kartus per parą arba 60 mg 2 kartus per parą), vartojamomis kartu su maža ASR doze (75-150 mg), su vien ASR pacientams, anksčiau patyrusiems MI ir turintiems papildomų aterotrombozės rizikos faktorių.

Įtraukimo kriterijai buvo 50 metų arba vyresnis amžius, anksčiau (likus 1-3 metams iki randomizacijos) patirtas MI ir bent vienas iš šių aterotrombozės rizikos faktorių: 65 metų arba vyresnis amžius, cukrinis diabetas, kurį reikia gydyti vaistinėmis preparatais, antras ankstesnis MI, kelias kraujagysles pažeidusios IŠL duomenys arba lėtinė negalutinės stadijos inkstų disfunkcija.

Neįtraukimo kriterijai buvo tyrimo laikotarpiu numatomas P2Y₁₂ receptorių antagonistų (dipiridamolio, cilostazolo) arba antikoagulantų vartojimas; kraujavimu pasireiškiantys sutrikimai arba anksčiau buvęs išeminis insultas ar vidinis galvos kraujavimas, centrinės nervų sistemos navikas ar vidinių galvos kraujagyslių anomalija; kraujavimas virškinimo trakte per paskutinius 6 mėn. arba didelės apimties operacija per paskutines 30 dienų.

Klinikinis veiksmingumas

2 pav. Pagrindinės klinikinės sudėtinės PEGASUS tyrimo vertinamosios baigties (KV mirties, MI ir insulto) analizė



5 lentelė. PEGASUS tyrimo pagrindinės ir antraeilės veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė

	Tikagreloras po 60 mg 2 kartus per parą kartu su ASR N = 7045			Vien ASR N = 7067		<i>p</i> reikšmė
Rodiklis	Įvykių patyrę pacientai	KM %	HR (95 % PI)	Įvykių patyrę pacientai	KM %	
Pagrindinė vertinamoji baigtis						
Bendras KV mirčių, MI ir insultų skaičius	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (r)
KV mirtys	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
Insultai	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Antraeilė vertinamoji baigtis						
KV mirtys	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Mirtys dėl bet kurios priežasties	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Rizikos santykis ir *p* reikšmės apskaičiuoti atskirai tikagrelorui plg. su vien ASR naudojant Cox proporcinės rizikos modelį (vienintelis aiškinamasis kintamasis buvo gydymo grupė).

KM procentai apskaičiuoti po 36 mėn.

Pastaba. Sudėtinėje vertinamojoje baigtėje nurodytas tik pirmųjų įvykių – komponentų (KV mirčių, MI ir insultų) – skaičius, bet ne jų suma.

(r) – rodo statistinį reikšmingumą.

PI – pasikliautinis intervalas, KV – kardiovaskulinis, HR (Hazard Ratio) – rizikos santykis; KM – Kaplan-Meier, MI – miokardo infarktas, N – pacientų skaičius.

Tiek 60 mg, tiek 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą kartu su ASR apsaugojo nuo aterotrombozės reiškinų (sudėtinė vertinamoji baigtis buvo KV mirtis, MI ir insultas) geriau negu vien ASR. Gydymo poveikis buvo nuoseklus visą vartojimo laikotarpį, 60 mg tikagreloro RRR buvo 16 % ir ARR – 1,27 %, 90 mg tikagreloro RRR –15 % ir ARR – 1,19 %.

Nors 90 mg ir 60 mg dozių saugumas buvo panašus, tačiau gauta duomenų, kad mažesnė dozė yra geriau toleruojama bei saugesnė kraujavimo ir dusulio požiūriu. Dėl to aterotrombozės įvykių (KV mirties, MI ir insulto) profilaktikai anksčiau MI patyrusiems pacientams, turintiems didelę aterotrombozės įvykių riziką, rekomenduojama vartoti tik 60 mg Brilique 2 kartus per parą kartu su ASR.

60 mg tikagreloro 2 kartus per parą reikšmingai labiau negu vien ASR sumažino pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties įvykių (KV mirčių, MI ir insultų) skaičių. Įtakos pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties įvykių skaičiaus sumažėjimui turėjo visi jos komponentai (KV mirčių RRR 17 %, MI – 16 %, insulto – 25 %).

Sudėtinės vertinamosios baigties RRR nuo 1-os iki 360-os dienos ir nuo 361 dienos buvo panašūs (atitinkamai 17 % ir 16 %). Tikagreloro vartojimo ilgiau kaip 3 metus veiksmingumo ir saugumo duomenų yra nedaug.

Pradėjus vartoti 60 mg tikagreloro 2 kartus per parą stabilios klinikinės būklės pacientams, patyrusiems MI daugiau kaip prieš 2 metus arba nutraukusiems ankstesnio ADF receptorių inhibitoriaus vartojimą daugiau kaip prieš 1 metus, naudos nenustatyta (pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė KV mirtis, MI ir insultas, atvejų nesumažėjo), tačiau buvo daugiau didesniųjų kraujavimų (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis saugumas

Dėl kraujavimo ar dusulio 60 mg tikagreloro vartojimą vyresni kaip 75 metų pacientai nutraukė dažniau (42 %) negu jaunesni (nuo 23 iki 31 %); skirtumas, palyginus su placebo, buvo didesnis kaip 10 % (atitinkamai 42 % ir 29 %).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Brilique tyrimų su visais vaikų, ištikėtų ūminių koronarinių sindromų (ŪKS) ir anksčiau patyrusių miokardo infarktą (MI), populiacijos pogrūpiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tikagreloro farmakokinetika yra tiesinė, jo ir jo aktyvaus metabolito AR-C124910XX ekspozicijos būna maždaug proporcingos dozei iki 1260 mg.

Absorbcija

Tikagreloro absorbcija yra greita, t_{max} mediana yra apie 1,5 val. Pagrindinis (aktyvus) cirkuliuojantis tikagreloro metabolitas AR-C124910XX taip pat susidaro greitai, jo t_{max} mediana yra apie 2,5 val. Sveikiems žmonėms pavartojus vieną 90 mg tikagreloro dozę nevalgius per burną, C_{max} būna 529 ng/ml, AUC – 3451 ng×val./ml. Metabolito ir nepakitusio tikagreloro C_{max} santykis būna 0,28, AUC – 0,42. Tikagreloro ir AR-C124910XX farmakokinetika anksčiau MI patyrusiems pacientams buvo iš esmės panaši kaip ištikėtiems ŪKS. PEGASUS tyrimo populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, tikagreloro C_{max} mediana nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 60 mg buvo 391 ng/ml, o AUC – 3801 ng×val./ml. Nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 90 mg tikagreloro, C_{max} buvo 627 ng/ml, o AUC – 6255 ng×val./ml.

Apskaičiuotasis tikagreloro vidutinis biologinis įsisavinamumas yra 36 %. Riebus maistas sukėlė tikagreloro AUC padidėjimą 21 % ir jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjimą 22 %, tačiau įtakos tikagreloro C_{max} ir jo aktyvaus metabolito AUC neturėjo. Šių skirtumų klinikinė reikšmė laikoma minimalia, todėl tikagrelorą galima gerti valgant arba kitu laiku. Tikagreloras ir jo aktyvus metabolitas yra P-gp substratai.

Burnoje disperguojamos tikagreloro tabletės, disperguotos seilėse ir nurytos be vandens arba suspenduotos vandenyje ir pavartotos į skrandį per nazogastrinį zondą, buvo biologiškai ekvivalentiškos nepažeistoms plėvele dengtoms tabletėms (tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito AUC ir C_{max} buvo 80-125 % ribose). Burnoje disperguojamai tabletei dispergavusis seilėse ir ją nurijus su vandeniu, tikagreloro AUC buvo panašus, o C_{max} – maždaug 15 % mažesnė negu išgėrus plėvele dengtą tabletę. Šis mažas C_{max} skirtumas neturėtų būti kliniškai reikšmingas.

Pasiskirstymas

Tikagreloro pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris yra 87,5 l. Didelė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito dalis (> 99 %) būna prisijungusi prie žmogaus plazmos baltymų.

Biotransformacija

CYP3A4 yra pagrindinis tikagrelorą metabolizuojantis ir jo aktyvaus metabolito susidarymą skatinantis fermentas, o jų sąveika su kitais CYP3A substratais įvairuoja nuo aktyvinimo iki slopinimo.

Pagrindinis tikagreloro metabolitas yra AR-C124910XX (jis yra aktyvus – tą rodo jungimosi prie trombocitų P2Y₁₂ ADF receptorių tyrimų *in vitro* duomenys). Aktyviojo metabolito sisteminė ekspozicija sudaro maždaug 30-40 % tikagreloro ekspozicijos.

Eliminacija

Pagrindinis tikagreloro eliminacijos būdas yra metabolizmas kepenyse. Pavartojus radioaktyviu izotopu žymėto tikagreloro, išskirto randama maždaug 84 % radioaktyvumo (57,8 % išmatose, 26,5 % šlapime). Tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito kiekis šlapime atitiko po mažiau kaip 1 % pavartotos dozės. Pagrindinis aktyvaus metabolito eliminacijos būdas tikriausiai yra išskyrimas su tulžimi. Vidutinis tikagreloro t_{1/2} buvo maždaug 7 val., jo aktyvaus metabolito – 8,5 val.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė didesnę tikagreloro (C_{max} ir AUC – maždaug po 25 %) ir jo aktyvaus metabolito ekspoziciją ūminių koronarinių sindromų ištiktiems senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams negu jaunesniems, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Brilique poveikis vaikų populiacijai netirtas (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Lytis

Moterims nustatyta didesnė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu vyrams, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sunkių inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) sergantiems pacientams nustatyta maždaug 20 % mažesnė tikagreloro ir maždaug 17 % didesnė jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu turintiems normalią inkstų funkciją.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems hemodializuojamiems pacientams, ne dializės dieną išgėrusiems 90 mg tikagreloro, AUC ir C_{max} buvo atitinkamai 38 % ir 51 % didesni negu turėjusiems normalią inkstų funkciją. Tikagreloro išgėrus prieš pat dializę, jo ekspozicija padidėjo panašiai (atitinkamai 49 % ir 61 %) – tai rodo, kad dializės metu tikagreloro nepašalinama. Aktyvaus metabolito ekspozicija padidėjo mažiau (AUC – 13-14 %, C_{max} – 17-36 %). Tikagreloro sukeltas galutinės stadijos inkstų liga sergančių hemodializuojamų pacientų trombocitų agregacijos slopinimas nepriklausė nuo dializių ir buvo panašus kaip normalią inkstų funkciją turėjusių tiriamųjų (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, tikagreloro C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 12 % ir 23 % didesni negu sveikiems asmenims, tačiau poveikis IPA buvo panašus. Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Tikagreloro poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, netirtas; pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, farmakokinetikos duomenų nėra. Pacientų, kurių vienas ar keli kepenų funkcijos rodikliai iš pradžių buvo vidutiniškai arba labai padidėję, plazmoje vidutinė tikagreloro koncentracija buvo panaši arba šiek tiek didesnė negu tų, kurių atitinkami rodikliai padidėję nebuvo. Dėl vidutiniškai sutrikusios kepenų funkcijos dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Vidutinis biologinis įsisavinamumas pacientams azijiečiams buvo 39 % didesnis negu kaukaziečiams (baltiesiems). Pacientams, save identifikavusiems juodaisiais, tikagreloro biologinis įsisavinamumas buvo 18 % mažesnis negu kaukaziečiams. Atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus nustatyta tikagreloro ekspozicija (C_{max} ir AUC) japonų rasės asmenims yra maždaug 40 % (koreguota pagal

kūno svorį – 20 %) didesnė negu kaukaziečiams. Pacientų, kurie save laikė ispaniškos arba Lotynų Amerikos kilmės, ekspozicija buvo panaši kaip kaukaziečių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tikagreloro ir jo pagrindinio metabolito įprastų farmakologinio saugumo, vienos dozės ir kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys nepriimtinos nepageidaujamų poveikių rizikos žmogui neparodė.

Esant klinikai reikšmingai ekspozicijai, kelioms gyvūnų rūšims nustatyta virškinimo trakto sutrikimų (žr. 4.8 skyrių).

Žiurkių patelėms didelės tikagreloro dozės sukėlė gimdos navikų (adenokarcinomų) ir kepenų adenomų padažnėjimą. Tikėtinas gimdos navikų atsiradimo mechanizmas yra sutrikusi hormonų pusiausvyra, dėl kurios gali atsirasti navikų žiurkėms. Tikėtinas kepenų adenomų atsiradimo mechanizmas yra graužikams specifinė kepenų fermentų indukcija. Dėl to manoma, kad nustatyti kancerogeniškumo duomenys neturėtų būti reikšmingi žmonėms.

Žiurkėms skiriant šio vaistinio preparato dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį vaikingoms patelėms, nustatyta vystymosi anomalijų (saugumo riba – 5,1). Vaikingoms triušių patelėms davus šio vaistinio preparato didelėmis, bet toksinio poveikio joms nesukeliančiomis dozėmis, nustatytas nežymus jų vaisių kepenų brendimo ir skeleto vystymosi sulėtėjimas (saugumo riba – 4,5).

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai: šiek tiek sumažėjo vaikingų patelių svorio prieaugis, atsivestų jauniklių gyvybingumas ir atsivedimo svoris, jie lėčiau augo. Tikagreloras sukėlė ciklą nereguliarumą (dažniausiai jie užsitęsdavo) žiurkių patelėms, tačiau įtakos bendram žiurkių patinų ir patelių vaisingumui neturėjo. Su radioaktyviu izotopu žymėtu tikagreloru atlikti farmakokinetikos tyrimai parodė nepakitusio tikagreloro ir jo metabolitų išskyrimą su žiurkių pienu (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kros повідonas (E1202)
Ksilitolis (E967)
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas (E341)
Natrio stearilfumaratas
Hidroksi propilceliuliozė (E463)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Al/Al perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 8 arba 10 tablečių. Kartono dėžutėje yra 10 x 1 tablečių (1 lizdinė plokštelė), 56 x 1 tabletės (7 lizdinės plokštelės) arba 60 x 1 tablečių (6 lizdinės plokštelės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/655/012-014

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. gruodžio 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. liepos 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė, įskaitant visus vėlesnius jo papildymus), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 60 mg plėvele dengtos tabletės
Tikagreloras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg tikagreloro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/655/007 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/655/008 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/655/009 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/655/010 168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/655/011 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

brilique 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 60 mg tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 60 mg tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr A T K Pn Š S
Saulės / mėnulio simboliai

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Brilique 90 mg plėvele dengtos tabletės
Tikagreloras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
100x1 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/655/001 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/655/002 180 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/655/003 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/655/004 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/655/005 168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/655/006 100x1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

brilique 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės / mėnulio simboliai

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr A T K Pn Š S
Saulės / mėnulio simboliai

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Brilique 90 mg burnoje disperguojamos tabletės
Tikagreloras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 x 1 burnoje disperguojamų tablečių
56 x 1 burnoje disperguojamos tabletės
60 x 1 burnoje disperguojamų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/655/012 10 x 1 burnoje disperguojamų tablečių
EU/1/10/655/013 56 x 1 burnoje disperguojamos tabletės
EU/1/10/655/014 60 x 1 burnoje disperguojamų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

brilique 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg burnoje disperguojamos tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės / mėnulio simboliai

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Brilique 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr A T K Pn Š S
Saulės / mėnulio simboliai

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Brilique 60 mg plėvele dengtos tabletės tikagreloras (*ticagrelorum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Lapelio turinys

1. Kas yra Brilique ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Brilique
3. Kaip vartoti Brilique
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Brilique
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Brilique ir kam jis vartojamas

Kas yra Brilique?

Brilique sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos tikagreloru. Ji priklauso taip vadinamiems antitrombocitiniams vaistams.

Kam vartojamas Brilique?

Brilique tinka tik suaugusiems žmonėms vartoti kartu su kitu trombocitų funkciją slopinančiu vaistu – acetilsalicilo rūgštimi. Šis vaistas Jums paskirtas dėl prieš metus ar daugiau ištikusio širdies priepuolio.

Šis vaistas mažina riziką patirti dar vieną širdies priepuolį, insultą ir mirtį nuo širdies ar kraujagyslių ligos.

Kaip veikia Brilique?

Brilique veikia ląsteles, vadinamas „plokštelėmis“ (taip pat vadinamas trombocitais). Trombocitai yra labai mažos kraujo ląstelės, kurios padeda stabdyti kraujavimą, sulipdamos viena su kita ir užkimšdamos mažas skylutes įpjautose ar kitaip pažeistose kraujagyslėse.

Deja, trombocitai taip pat gali sudaryti krešulių pažeistų širdies ir smegenų kraujagyslių viduje. Tai gali būti labai pavojinga, kadangi:

- krešulys gali visai užkirsti kelią kraujo tėkmei – tuomet gali ištikti širdies priepuolis (miokardo infarktas) arba insultas;
- krešulys gali dalinai užkirsti kelią kraujo tėkmei į širdį ir pabloginti jos kraujotaką – tuomet gali prasidėti krūtinės skausmas, kuris atsiranda ir išnyksta (taip vadinama nestabili krūtinės angina).

Brilique padeda neleisti plokštelėms sulipti vienas su kitu ir tokiu būdu trukdo susidaryti kraujo krešuliui, kuris gali pabloginti kraujotaką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Brilique

Brilique vartoti negalima:

- jeigu yra alergija tikagrelorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu Jūsų organizme dabar vyksta kraujavimas;
- jeigu Jus buvo ištikęs insultas dėl kraujavimo į smegenis;
- jeigu Jūs sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų: ketokonazolą (nuo grybelių infekcijos), klaritromiciną (nuo bakterijų infekcijos), nefazodoną (nuo depresijos), ritonavirą arba atazanvirą (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS).

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų, Brilique Jums vartoti negalima. Jei abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Brilique pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- Jums padidėjusi kraujavimo rizika dėl:
 - neseniai patirtos didelės traumos;
 - neseniai atliktos operacijos (įskaitant dantų – apie tai klauskite odontologo);
 - ligos, dėl kurios sutrinka kraujo krešėjimas;
 - neseniai buvusio kraujavimo iš skrandžio arba žarnų (pvz., dėl skrandžio opos arba storosios žarnos polipų);
- rengiatės operacijai (įskaitant dantų) Brilique vartojimo laikotarpiu. Tai svarbu dėl kraujavimo rizikos padidėjimo. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą likus 5 paroms iki operacijos;
- Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra per mažas (mažesnis kaip 60 kartų per minutę) ir neturite įdėto širdies ritmą reguliuojančio prietaiso (stimulatoriaus);
- Jūs sergate astma ar kita plaučių liga arba Jūsų kvėpavimas sutrikęs dėl kitos priežasties;
- Jūsų nesveikos kepenys arba anksčiau sirgote kokia nors galėjusia jas pažeisti liga;
- Jūsų kraujo tyrimas parodė padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu Jūs kartu vartojate Brilique ir hepariną:

- jeigu Jūsų gydytojas įtartų heparino sukeltą retą trombocitų funkcijos sutrikimą, jis gali nurodyti paimti diagnostinį kraujo mėginį. Brilique gali iškreipti šio diagnostinio mėginio duomenis, todėl svarbu pasakyti gydytojui, jog kartu vartojate Brilique ir hepariną.

Vaikams ir paaugliams

Brilique nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Brilique

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba jeigu dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Brilique gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Brilique veikimą.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- daugiau kaip 40 mg per parą simvastatino ar lovastatino (vaistų padidėjusiai cholesterolio koncentracijai mažinti);
- rifampicino (antibiotiko);
- fenitoino, karbamazepino ar fenobarbitalio (jų skiriama norint išvengti traukulių);
- digoksino (jo skiriama širdies nepakankamumui gydyti);
- ciklosporino (jo skiriama Jūsų organizmo savignynei mažinti);
- chinidino ar diltiazemo (jų skiriama nuo širdies ritmo sutrikimų);
- beta blokatorių ar verapamilio (jų skiriama padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti);
- morfino ar kitų opioidų (jų skiriama stipriam skausmui malšinti).

Pasakyti gydytojui arba vaistininkui ypač svarbu, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, galinčių didinti kraujavimo pavojų:

- geriamųjų antikoagulantų, dažnai vadinamų kraują skystinančiais vaistais (varfarino);

- nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (santrumpa – NVNU), dažnai vartojamų skausmui malšinti (pvz., ibuprofeno ar naprokseno);
- selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (santrumpa – SSRI), pvz., paroksetino, sertralino arba citalopramo (jų skiriama nuo depresijos);
- kitų vaistų, ypač ketokonazolo (nuo grybelių infekcijos), klaritromicino (nuo bakterijų infekcijos), nefazodono (nuo depresijos), ritonaviro arba atazanaviro (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS), cizaprido (nuo rėmens), skalsių alkaloidų (nuo migreninio galvos skausmo).

Priminkite gydytojui, kad vartojate Brilique, jeigu jis Jums skiria fibrinolizę skatinančių vaistų, dažnai vadinamų tirpdančiais krešulius (pvz., streptokinazės ar alteplazės), kadangi gali padidėti kraujavimo pavojus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba galite pastoti, Brilique vartoti Jums nerekomenduojama. Kol vartoja šio vaisto, moterys turi taikyti atitinkamą kontracepciją, kad nepastotų.

Jeigu žindote kūdikį, prieš pradėdama vartoti šį vaistą apie tai pasakykite gydytojui, kuris papasakos apie Brilique vartojimo žindymo laikotarpiu naudą ir riziką.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Brilique neturėtų įtakoti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto, jeigu vartojant šį vaistą jaučiate svaigulį ar sumišimą, vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Brilique

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

- Įprastinė dozė yra po vieną 60 mg tabletę 2 kartus per parą. Vartokite Brilique tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.
- Gerkite šį vaistą kasdien maždaug tuo pačiu laiku (pvz., po vieną tabletę ryte ir vakare).

Brilique vartojimas kartu su kitais vaistais, skirtais apsaugoti nuo kraujo krešulių

Gydytojas paprastai nurodo kartu vartoti acetilsalicilo rūgšties, kurios yra daugelio vaistų, vartojamų norint išvengti kraujo krešulių susidarymo, sudėtyje. Taip pat gydytojas nurodys reikalingą acetilsalicilo rūgšties dozę (paprastai ji būna 75-150 mg per parą).

Kaip vartoti Brilique

- Šį vaistą galima gerti valgant arba kitu laiku.
- Kada išgėrėte paskutinę Brilique tabletę, galite patikrinti pažiūrėję į lizdinę plokštelę, ant kurios nupiešta saulė, kuri reiškia rytą, ir mėnulis, kuris reiškia vakarą. Tokiu būdu prisiminsite, ar išgėrėte šio vaisto dozę.

Jeigu sunku nuryti tabletę

Jeigu tabletę Jums nuryti sunku, tai ją galite susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu kaip aprašyta žemiau:

- susmulkinkite tabletę į smulkius miltelius;
- supilkite miltelius į pusę stiklinės vandens;

- nedelsdami išmaišykite ir išgerkite;
 - kad tuščioje stiklinėje neliktų vaisto, praskalaukite ją dar puse stiklinės vandens ir išgerkite.
- Jei esate ligoninėje, tai šią tabletę Jums gali paduoti sumaišytą su vandeniu per pro nosį įkištą (nosies-skrandžio) vamzdelį.

Pavartojus per didelę Brilique dozę

Išgėrę daugiau Brilique negu reikia, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę, pasiėmę vaisto pakuotę. Pavartojus per didelę šio vaisto dozę, gali padidėti kraujavimo pavojus.

Pamiršus pavartoti Brilique

- Užmiršę išgerti vieną dozę, kitą gerkite įprastu laiku įprasto dydžio.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Brilique

Nenutraukite Brilique vartojimo nepasitarę su gydytoju. Vartokite šį vaistą reguliariai, kol gydytojas jo skiria. Nutraukus Brilique vartojimą gali padidėti rizika patirti naują širdies priepuolį ar insultą, taip pat numirti nuo ligos, susijusios su Jūsų širdimi ar kraujagyslėmis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Brilique veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinių poveikių yra susiję su kraujavimu. Kraujavimas galimas bet kurioje kūno vietoje. Aplamai kraujavimas (pvz., kraujosruvos, kraujavimas iš nosies) pasitaiko dažnai. Stiprus kraujavimas pasitaiko nedažnai, bet gali kelti pavojų gyvybei.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją pastebėję bent vieną iš žemiau išvardytų sutrikimų, kadangi Jums gali reikėti skubios gydytojo pagalbos.

- **Kraujavimas į smegenis arba kaukolės viduje yra nedažnas šalutinis poveikis, dėl kurio gali pasireikšti insulto požymių, pvz.:**
 - staiga pasireiškę rankos, kojos arba veido nejautra ar silpnumas, ypač jei šie sutrikimai yra tik vienoje kūno pusėje;
 - staiga atsiradęs sumišimas, pasunkėjusi kalba ar pablogėjęs gebėjimas suprasti kitus žmones;
 - staiga pasunkėjęs ėjimas arba sutrikusi pusiausvyra ar koordinacija;
 - staiga be aiškios priežasties prasidėjęs galvos svaigimas arba stiprus galvos skausmas.
- **Kraujavimo požymiai, pvz.:**
 - stiprus ar nekontroliuojamas kraujavimas;
 - netikėtas ar ilgalaikis kraujavimas;
 - rožinis, raudonas arba rudas šlapimas;
 - vėmimas raudonu krauju arba panašiais į kavos tirščius vėmalais;
 - raudonos ar juodos kaip degutas išmatos;
 - kraujo atkosėjimas ar vėmimas krauju krešuliais.
- **Alpimas (sinkopė):**
 - laikinas sąmonės netekimas dėl staigaus smegenų kraujotakos sutrikimo (pasitaiko dažnai).
- **Krešėjimo sutrikimo, vadinamo trombine trombocitopenine purpura, požymiai, pvz.:**

- karščiavimas ir purpurinės dėmės (vadinamos purpura) odoje ar burnos ertmėje, kartu gali pagelsti oda ir akys (gelta), be aiškios priežasties pasireikšti labai didelis nuovargis arba sutrikti orientacija.

Pasitarkite su gydytoju pajutę šį sutrikimą:

- **dusulys (oro trūkumas). Jis pasireiškia labai dažnai.** Dusulio priežastis gali būti širdies liga, Brilique šalutinis poveikis ir kt. Su Brilique susijęs dusulys paprastai būna silpnas, pasireiškia staigiu ir netikėtu oro trūkumu, dažniausiai atsirandančiu ramybėje. Jis gali prasidėti pirmą gydymo savaitę ir paskui praeiti. Jeigu dusulys sunkėja arba ilgai nepraeina, apie jį pasakykite gydytojui, kuris nuspręs, ar nereikia keisti gydymo arba atlikti papildomų tyrimų.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (nustatoma tam tikru tyrimu);
- kraujavimas dėl kraujo sutrikimų.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kraujosruvos;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas arba sukimasis (lyg suktųsi kambarys);
- viduriavimas ar nevirškinimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas;
- niežulys;
- stiprus sąnarių skausmas ir patinimas (podagros požymiai);
- svaigulys ar apsvaigimas arba neaiškus matymas (rodo sumažėjusį kraujospūdį);
- kraujavimas iš nosies;
- kraujavimas po operacijos arba įsipjovus (pvz., skutantis) ir žaizdų daugiau negu normaliai;
- kraujavimas iš skrandžio (opos);
- kraujavimas iš dantenų.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- alerginė reakcija – jos požymiai gali būti išbėrimas, niežulys arba veido, lūpų ar liežuvio patinimas;
- sutrikusi orientacija;
- sutrikęs regėjimas dėl kraujo akyje;
- kraujavimas iš makšties – gausėnis arba ne mėnesinių metu;
- kraujavimas į sąnarius ir raumenis, dėl kurio gali atsirasti skausmingas patinimas;
- kraujas ausyje;
- vidinis kraujavimas, dėl kurio gali pasireikšti svaigulys ar apsvaigimas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- vidurių užkietėjimas;
- dilgčiojimo pojūtis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Brilique

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.
Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Brilique sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tikagreloras. Plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg tikagreloro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdyje*: manitolis (E421), kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E470b);
 - tabletės plėvelėje*: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis 400, juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

Brilique išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengta tabletė (tabletė): tabletė yra apvali, abipus išgaubta, rožinė, dengta plėvele, jos viena pusė pažymėta „60“ ir žemiau „T“.

Brilique tiekiamas:

- įprastinėse lizdinėse plokštelėse (su saulės ir mėnulio simboliais) po 60 ir 180 tablečių dėžutėse;
- kalendorinėse lizdinėse plokštelėse (su saulės ir mėnulio simboliais) po 14, 56 ir 168 tabletes dėžutėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Brilique 90 mg plėvele dengtos tabletės tikagreloras (*ticagrelorum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Lapelio turinys

1. Kas yra Brilique ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Brilique
3. Kaip vartoti Brilique
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Brilique
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Brilique ir kam jis vartojamas

Kas yra Brilique?

Brilique sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos tikagreloru. Ji priklauso taip vadinamiems antitrombocitiniams vaistams.

Kam vartojamas Brilique?

Brilique tinka tik suaugusiems žmonėms vartoti kartu su kitu trombocitų funkciją slopinančiu vaistu – acetilsalicilo rūgštimi. Gydytojas Jums paskyrė šį vaistą, kadangi Jus ištiko:

- miokardo infarktas (širdies priepuolis) *arba*
- nestabili krūtinės angina (krūtinės skausmas, kuris nėra gerai valdomas).

Šis vaistas mažina riziką patirti dar vieną širdies priepuolį, insultą ir mirtį nuo širdies ar kraujagyslių ligos.

Kaip veikia Brilique?

Brilique veikia ląsteles, vadinamas “plokštelėmis“ (taip pat vadinamas trombocitais). Trombocitai yra labai mažos kraujo ląstelės, kurios padeda stabdyti kraujavimą, sulipdamos viena su kita ir užkimšdamos mažas skylutes įpjautose ar kitaip pažeistose kraujagyslėse.

Deja, trombocitai taip pat gali sudaryti krešulių pažeistų širdies ir smegenų kraujagyslių viduje. Tai gali būti labai pavojinga, kadangi:

- krešulys gali visai užkirsti kelią kraujo tėkmei – tuomet gali ištikti širdies priepuolis (miokardo infarktas) arba insultas;
- krešulys gali dalinai užkirsti kelią kraujo tėkmei į širdį ir pabloginti jos kraujotaką – tuomet gali prasidėti krūtinės skausmas, kuris atsiranda ir išnyksta (taip vadinama nestabili krūtinės angina).

Brilique padeda neleisti plokštelėms sulipti vienas su kitu ir tokiu būdu trukdo susidaryti kraujo krešuliui, kuris gali pabloginti kraujotaką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Brilique

Brilique vartoti negalima:

- jeigu yra alergija tikagrelorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų organizme dabar vyksta kraujavimas;
- jeigu Jus buvo ištikęs insultas dėl kraujavimo į smegenis;
- jeigu Jūs sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų: ketokonazolą (nuo grybelių infekcijos), klaritromiciną (nuo bakterijų infekcijos), nefazodoną (nuo depresijos), ritonavirą arba atazanvirą (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS).

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų, Brilique Jums vartoti negalima. Jei abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Brilique pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- Jums padidėjusi kraujavimo rizika dėl:
 - neseniai patirtos didelės traumos;
 - neseniai atliktos operacijos (įskaitant dantų – apie tai klauskite odontologo);
 - ligos, dėl kurios sutrinka kraujo krešėjimas;
 - neseniai buvusio kraujavimo iš skrandžio arba žarnų (pvz., dėl skrandžio opos arba storosios žarnos polipų);
- rengiatės operacijai (įskaitant dantų) Brilique vartojimo laikotarpiu. Tai svarbu dėl kraujavimo rizikos padidėjimo. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą likus 5 paroms iki operacijos;
- Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra per mažas (mažesnis kaip 60 kartų per minutę) ir neturite įdėto širdies ritmą reguliuojančio prietaiso (stimuliatoriaus);
- Jūs sergate astma ar kita plaučių liga arba Jūsų kvėpavimas sutrikęs dėl kitos priežasties;
- Jūsų nesveikos Jūsų kepenys arba anksčiau sirgote kokia nors galėjusia jas pažeisti liga;
- Jūsų kraujo tyrimas parodė padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu Jūs kartu vartojate Brilique ir hepariną:

- jeigu Jūsų gydytojas įtartų heparino sukeltą retą trombocitų funkcijos sutrikimą, jis gali nurodyti paimti diagnostinį kraujo mėginį. Brilique gali iškreipti šio diagnostinio mėginio duomenis, todėl svarbu pasakyti gydytojui, jog kartu vartojate Brilique ir hepariną.

Vaikams ir paaugliams

Brilique nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Brilique

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba jeigu dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Brilique gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Brilique veikimą.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- daugiau 40 mg per parą simvastatino ar lovastatino (vaistų padidėjusiai cholesterolio koncentracijai mažinti);
- rifampicino (antibiotiko);
- fenitoino, karbamazepino ar fenobarbitalio (jų skiriama norint išvengti traukulių);
- digoksino (jo skiriama širdies nepakankamumui gydyti);
- ciklosporino (jo skiriama Jūsų organizmo savigynei mažinti);
- chinidino ar diltiazemo (jų skiriama nuo širdies ritmo sutrikimų);
- beta blokatorių ar verapamilio (jų skiriama padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti);
- morfino ar kitų opioidų (jų skiriama stipriam skausmui malšinti).

Pasakyti gydytojui arba vaistininkui ypač svarbu, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, galinčių didinti kraujavimo pavojų:

- geriamųjų antikoagulantų, dažnai vadinamų kraują skystinančiais vaistais (varfarino);
- nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (santrumpa – NVNU), dažnai vartojamų skausmui malšinti (pvz., ibuprofeno ar naprokseno);
- selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (santrumpa – SSRI), pvz., paroksetino, sertralino arba citaloprano (jų skiriama nuo depresijos);
- kitų vaistų, ypač ketokonazolo (nuo grybelių infekcijos), klaritromicino (nuo bakterijų infekcijos), nefazodono (nuo depresijos), ritonaviro arba atazanaviro (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS), cizaprido (nuo rėmens), skalsių alkaloidų (nuo migreninio galvos skausmo).

Priminkite gydytojui, kad vartojate Brilique, jeigu jis Jums skiria fibrinolizę skatinančių vaistų, dažnai vadinamų tirpdančiais krešulius (pvz., streptokinazės ar alteplazės), kadangi gali padidėti kraujavimo pavojus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba galite pastoti, Brilique vartoti Jums nerekomenduojama. Kol vartoja šio vaisto, moterys turi taikyti atitinkamą kontracepciją, kad nepastotų.

Jeigu žindote kūdikį, prieš pradėdama vartoti šį vaistą apie tai pasakykite gydytojui, kuris papasakos apie Brilique vartojimo žindymo laikotarpiu naudą ir riziką.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Brilique neturėtų įtakoti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto, jeigu vartojant šį vaistą jaučiate svaigulį ar sumišimą, vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Brilique

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

- Pradinę dozę sudaro 2 tabletės, kurios išgeriamos iš karto (tai taip vadinama 180 mg įsotinimo dozė). Paprastai ji geriama ligoninėje.
- Po šios pradinės dozės paprastai vartojama po vieną 90 mg tabletę 2 kartus per parą iki 12 mėn. (išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodo kitaip).
- Gerkite šį vaistą kasdien maždaug tuo pačiu laiku (pvz., po vieną tabletę ryte ir vakare).

Brilique vartojimas kartu su kitais vaistais, skirtais apsaugoti nuo kraujo krešulių

Gydytojas paprastai nurodo kartu vartoti acetilsalicilo rūgšties, kurios yra daugelio vaistų, vartojamų norint išvengti kraujo krešulių susidarymo, sudėtyje. Taip pat gydytojas nurodys reikalingą acetilsalicilo rūgšties dozę (paprastai ji būna 75-150 mg per parą).

Kaip vartoti Brilique

- Šį vaistą galima gerti valgant arba kitu laiku.
- Kada išgėrėte paskutinę Brilique tabletę, galite patikrinti pažiūrėję į lizdinę plokštelę, ant kurios nupiešta saulė, kuri reiškia rytą, ir mėnulis, kuris reiškia vakarą. Tokiu būdu prisiminsite, ar išgėrėte šio vaisto dozę.

Jeigu sunku nuryti tabletę

Jeigu tabletę Jums nuryti sunku, tai ją galite susmulkinti ir sumaišyti su vandeniu kaip aprašyta žemiau:

- susmulkinkite tabletę į smulkius miltelius;
 - supilkite miltelius į pusę stiklinės vandens;
 - nedelsdami išmaišykite ir išgerkite;
 - kad tuščioje stiklinėje neliktų vaisto, praskalaukite ją dar puse stiklinės vandens ir išgerkite.
- Jei esate ligoninėje, tai šią tabletę Jums gali paduoti sumaišytą su vandeniu per pro nosį įkištą (nosies-skrandžio) vamzdelį.

Pavartojus per didelę Brilique dozę

Išgėrę daugiau Brilique negu reikia, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite ligoninę, pasiėmę vaisto pakuotę. Pavartojus per didelę šio vaisto dozę, gali padidėti kraujavimo pavojus.

Pamiršus pavartoti Brilique

- Užmiršę išgerti vieną dozę, kitą gerkite įprastu laiku įprasto dydžio.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Brilique

Nenutraukite Brilique vartojimo nepasitarę su gydytoju. Vartokite šį vaistą reguliariai, kol gydytojas jo skiria. Nutraukus Brilique vartojimą gali padidėti rizika patirti naują širdies priepuolį ar insultą, taip pat numirti nuo ligos, susijusios su Jūsų širdimi ar kraujagyslėmis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Brilique veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinių poveikių yra susiję su kraujavimu. Kraujavimas galimas bet kurioje kūno vietoje. Aplamai kraujavimas (pvz., kraujosruvos, kraujavimas iš nosies) pasitaiko dažnai. Stiprus kraujavimas būna pasitaiko nedažnai, bet gali kelti pavojų gyvybei.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją pastebėję bent vieną iš žemiau išvardytų sutrikimų, kadangi Jums gali reikėti skubios gydytojo pagalbos.

- **Kraujavimas į smegenis arba kaukolės viduje yra nedažnas šalutinis poveikis, dėl kurio gali pasireikšti insulto požymių, pvz.:**
 - staiga pasireiškę rankos, kojos arba veido nejautra ar silpnumas, ypač jei šie sutrikimai yra tik vienoje kūno pusėje;
 - staiga atsiradęs sumišimas, pasunkėjusi kalba ar pablogėjęs gebėjimas suprasti kitus žmones;
 - staiga pasunkėjęs ėjimas arba sutrikusi pusiausvyra ar koordinacija;
 - staiga be aiškios priežasties prasidėjęs galvos svaigimas arba stiprus galvos skausmas.
- **Kraujavimo požymiai, pvz.:**
 - stiprus ar nekontroliuojamas kraujavimas;
 - netikėtas ar ilgalaikis kraujavimas;
 - rožinis, raudonas arba rudas šlapimas;
 - vėmimas raudonu krauju arba panašiais į kavos tirščius vėmalais;
 - raudonos ar juodos kaip degutas išmatos;
 - kraujo atkosėjimas ar vėmimas krauju krešuliais.
- **Alpimas (sinkopė):**
 - laikinas sąmonės netekimas dėl staigaus smegenų kraujotakos sutrikimo (pasitaiko dažnai).

- **Krešėjimo sutrikimo, vadinamo trombine trombocitopenine purpura, požymiai, pvz.:**
 - karščiavimas ir purpurinės dėmės (vadinamos purpura) odoje ar burnos ertmėje, kartu gali pagelsti oda ir akys (gelta), be aiškios priežasties pasireikšti labai didelis nuovargis arba sutrikti orientacija.

Pasitarkite su gydytoju pajutę šį sutrikimą:

- **dusulys (oro trūkumas). Jis pasireiškia labai dažnai.** Dusulio priežastis gali būti širdies liga, Brilique šalutinis poveikis ir kt. Su Brilique susijęs dusulys paprastai būna silpnas, pasireiškia staigiu ir netikėtu oro trūkumu, dažniausiai atsirandančiu ramybėje. Jis gali prasidėti pirmą gydymo savaitę ir paskui praeiti. Jeigu dusulys sunkėja arba ilgai nepraeina, apie jį pasakykite gydytojui, kuris nuspręs, ar nereikia keisti gydymo arba atlikti papildomų tyrimų.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (nustatoma tam tikru tyrimu);
- kraujavimas dėl kraujo sutrikimų.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kraujosruvos;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas arba sukimasis (lyg suktųsi kambarys);
- viduriavimas ar nevirškinimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas;
- niežulys;
- stiprus sąnarių skausmas ir patinimas (podagros požymiai);
- svaigulys ar apsvaigimas arba neaiškus matymas (rodo sumažėjusį kraujospūdį);
- kraujavimas iš nosies;
- kraujavimas po operacijos arba įsipjovus (pvz., skutantis) ir žaizdų daugiau negu normaliai;
- kraujavimas iš skrandžio (opos);
- kraujavimas iš dantenu.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- alerginė reakcija – jos požymiai gali būti išbėrimas, niežulys arba veido, lūpų ar liežuvio patinimas;
- sutrikusi orientacija;
- sutrikęs regėjimas dėl kraujo akyje;
- kraujavimas iš makšties – gausnis arba ne mėnesinių metu;
- kraujavimas į sąnarius ir raumenis, dėl kurio gali atsirasti skausmingas patinimas;
- kraujas ausyje;
- vidinis kraujavimas, dėl kurio gali pasireikšti svaigulys ar apsvaigimas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- vidurių užkietėjimas;
- dilgčiojimo pojūtis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Brilique

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Brilique sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tikagreloras. Plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdyje*: manitolis (E421), kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E470b);
 - tabletės plėvelėje*: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), talkas, makrogolis 400, geltonasis geležies oksidas (E172).

Brilique išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengta tabletė (tabletė): tabletė yra apvali, abipus išgaubta, geltona, dengta plėvele, jos viena pusė pažymėta „90“ ir žemiau „T“.

Brilique tiekiamas:

- įprastinėse lizdinėse plokštelėse (su saulės ir mėnulio simboliais) po 60 ir 180 tablečių dėžutėse;
- kalendorinėse lizdinėse plokštelėse (su saulės ir mėnulio simboliais) po 14, 56 ir 168 tabletes dėžutėse;
- perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse po 100 x 1 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Brilique 90 mg burnoje disperguojamos tabletės tikagreloras (*ticagrelorum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Lapelio turinys

1. Kas yra Brilique ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Brilique
3. Kaip vartoti Brilique
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Brilique
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Brilique ir kam jis vartojamas

Kas yra Brilique?

Brilique sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos tikagreloru. Ji priklauso taip vadinamiems antitrombocitiniams vaistams.

Kam vartojamas Brilique?

Brilique tinka tik suaugusiems žmonėms vartoti kartu su kitu trombocitų funkciją slopinančiu vaistu – acetilsalicilo rūgštimi. Gydytojas Jums paskyrė šį vaistą, kadangi Jus ištiko:

- miokardo infarktas (širdies priepuolis) *arba*
- nestabili krūtinės angina (krūtinės skausmas, kuris nėra gerai valdomas).

Šis vaistas mažina riziką patirti dar vieną širdies priepuolį, insultą ir mirtį nuo širdies ar kraujagyslių ligos.

Kaip veikia Brilique?

Brilique veikia ląsteles, vadinamas “plokštelėmis“ (taip pat vadinamas trombocitais). Trombocitai yra labai mažos kraujo ląstelės, kurios padeda stabdyti kraujavimą, sulipdamos viena su kita ir užkimšdamos mažas skylutes įpjautose ar kitaip pažeistose kraujagyslėse.

Deja, trombocitai taip pat gali sudaryti krešulių pažeistų širdies ir smegenų kraujagyslių viduje. Tai gali būti labai pavojinga, kadangi:

- krešulys gali visai užkirsti kelią kraujo tėkmei – tuomet gali ištikti širdies priepuolis (miokardo infarktas) arba insultas;
- krešulys gali dalinai užkirsti kelią kraujo tėkmei į širdį ir pabloginti jos kraujotaką – tuomet gali prasidėti krūtinės skausmas, kuris atsiranda ir išnyksta (taip vadinama nestabili krūtinės angina).

Brilique padeda neleisti plokštelėms sulipti vienas su kitu ir tokiu būdu trukdo susidaryti kraujo krešuliui, kuris gali pabloginti kraujotaką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Brilique

Brilique vartoti negalima:

- jeigu yra alergija tikagrelorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų organizme dabar vyksta kraujavimas;
- jeigu Jus buvo ištikęs insultas dėl kraujavimo į smegenis;
- jeigu Jūs sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų: ketokonazolą (nuo grybelių infekcijos), klaritromiciną (nuo bakterijų infekcijos), nefazodoną (nuo depresijos), ritonavirą arba atazanvirą (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS).

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų, Brilique Jums vartoti negalima. Jei abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Brilique pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- Jums padidėjusi kraujavimo rizika dėl:
 - neseniai patirtos didelės traumos;
 - neseniai atliktos operacijos (įskaitant dantų – apie tai klauskite odontologo);
 - ligos, dėl kurios sutrinka kraujo krešėjimas;
 - neseniai buvusio kraujavimo iš skrandžio arba žarnų (pvz., dėl skrandžio opos arba storosios žarnos polipų);
- rengiatės operacijai (įskaitant dantų) Brilique vartojimo laikotarpiu. Tai svarbu dėl kraujavimo rizikos padidėjimo. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą likus 5 paroms iki operacijos;
- Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra per mažas (mažesnis kaip 60 kartų per minutę) ir neturite įdėto širdies ritmą reguliuojančio prietaiso (stimuliatoriaus);
- Jūs sergate astma ar kita plaučių liga arba Jūsų kvėpavimas sutrikęs dėl kitos priežasties;
- Jūsų nesveikos Jūsų kepenys arba anksčiau sirgote kokia nors galėjusia jas pažeisti liga;
- Jūsų kraujo tyrimas parodė padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jeigu Jūs kartu vartojate Brilique ir hepariną:

- jeigu Jūsų gydytojas įtartų heparino sukeltą retą trombocitų funkcijos sutrikimą, jis gali nurodyti paimti diagnostinį kraujo mėginį. Brilique gali iškreipti šio diagnostinio mėginio duomenis, todėl svarbu pasakyti gydytojui, jog kartu vartojate Brilique ir hepariną.

Vaikams ir paaugliams

Brilique nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Brilique

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba jeigu dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Brilique gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Brilique veikimą.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- daugiau 40 mg per parą simvastatino ar lovastatino (vaistų padidėjusiai cholesterolio koncentracijai mažinti);
- rifampicino (antibiotiko);
- fenitoino, karbamazepino ar fenobarbitalio (jų skiriama norint išvengti traukulių);
- digoksino (jo skiriama širdies nepakankamumui gydyti);
- ciklosporino (jo skiriama Jūsų organizmo savigynei mažinti);
- chinidino ar diltiazemo (jų skiriama nuo širdies ritmo sutrikimų);
- beta blokatorių ar verapamilio (jų skiriama padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti);
- morfino ar kitų opioidų (jų skiriama stipriam skausmui malšinti).

Pasakyti gydytojui arba vaistininkui ypač svarbu, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, galinčių didinti kraujavimo pavojų:

- geriamųjų antikoagulantų, dažnai vadinamų kraują skystinančiais vaistais (varfarino);
- nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (santrumpa – NVNU), dažnai vartojamų skausmui malšinti (pvz., ibuprofeno ar naprokseno);
- selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (santrumpa – SSRI), pvz., paroksetino, sertralino arba citaloprano (jų skiriama nuo depresijos);
- kitų vaistų, ypač ketokonazolo (nuo grybelių infekcijos), klaritromicino (nuo bakterijų infekcijos), nefazodono (nuo depresijos), ritonaviro arba atazanaviro (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS), cizaprido (nuo rėmens), skalsių alkaloidų (nuo migreninio galvos skausmo).

Priminkite gydytojui, kad vartojate Brilique, jeigu jis Jums skiria fibrinolizę skatinančių vaistų, dažnai vadinamų tirpdančiais krešulius (pvz., streptokinazės ar alteplazės), kadangi gali padidėti kraujavimo pavojus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba galite pastoti, Brilique vartoti Jums nerekomenduojama. Kol vartoja šio vaisto, moterys turi taikyti atitinkamą kontracepciją, kad nepastotų.

Jeigu žindote kūdikį, prieš pradėdama vartoti šį vaistą apie tai pasakykite gydytojui, kuris papasakos apie Brilique vartojimo žindymo laikotarpiu naudą ir riziką.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Brilique neturėtų įtakoti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto, jeigu vartojant šį vaistą jaučiate svaigulį ar sumišimą, vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Brilique

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

- Pradinę dozę sudaro 2 tabletės, kurios išgeriamos iš karto (tai taip vadinama 180 mg įsotinimo dozė). Paprastai ji geriama ligoninėje.
- Po šios pradinės dozės paprastai vartojama po vieną 90 mg tabletę 2 kartus per parą iki 12 mėn. (išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodo kitaip).
- Gerkite šį vaistą kasdien maždaug tuo pačiu laiku (pvz., po vieną tabletę ryte ir vakare).

Brilique vartojimas kartu su kitais vaistais, skirtais apsaugoti nuo kraujo krešulių

Gydytojas paprastai nurodo kartu vartoti acetilsalicilo rūgšties, kurios yra daugelio vaistų, vartojamų norint išvengti kraujo krešulių susidarymo, sudėtyje. Taip pat gydytojas nurodys reikalingą acetilsalicilo rūgšties dozę (paprastai ji būna 75-150 mg per parą).

Kaip vartoti Brilique

Neatverkite lizdinės plokštelės, kol neatėjo laikas vartoti šį vaistą.

- Norėdami išimti tabletę, nuplėškite lizdinės plokštelės foliją (nemėginkite išstumti tabletės per foliją, nes ji gali subyrėti).
- Pasidėkite tabletę ant liežuvio ir palaikykite, kol ji suirs.
- Paskui tabletę galite nuryti su vandeniu arba be jo.
- Šį vaistą galima gerti valgant arba kitu laiku.

Jei esate ligininėje, tai šią tabletę Jums gali paduoti sumaišytą su vandeniu per pro nosį įkištą (nosies-skrandžio) vamzdelį.

Pavartojus per didelę Brilique dozę

Išgėrę daugiau Brilique negu reikia, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite ligininę, pasiėmę vaisto pakuotę. Pavartojus per didelę šio vaisto dozę, gali padidėti kraujavimo pavojus.

Pamiršus pavartoti Brilique

- Užmiršę išgerti vieną dozę, kitą gerkite įprastu laiku įprasto dydžio.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Brilique

Nenutraukite Brilique vartojimo nepasitarę su gydytoju. Vartokite šį vaistą reguliariai, kol gydytojas jo skiria. Nutraukus Brilique vartojimą gali padidėti rizika patirti naują širdies priepuolį ar insultą, taip pat numirti nuo ligos, susijusios su Jūsų širdimi ar kraujagyslėmis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Brilique veikia kraujo krešėjimą, todėl dauguma šalutinių poveikių yra susiję su kraujavimu. Kraujavimas galimas bet kurioje kūno vietoje. Aplamai kraujavimas (pvz., kraujosruvos, kraujavimas iš nosies) pasitaiko dažnai. Stiprus kraujavimas būna pasitaiko nedažnai, bet gali kelti pavojų gyvybei.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją pastebėję bent vieną iš žemiau išvardytų sutrikimų, kadangi Jums gali reikėti skubios gydytojo pagalbos.

- **Kraujavimas į smegenis arba kaukolės viduje yra nedažnas šalutinis poveikis, dėl kurio gali pasireikšti insulto požymių, pvz.:**
 - staiga pasireiškę rankos, kojos arba veido nejautra ar silpnumas, ypač jei šie sutrikimai yra tik vienoje kūno pusėje;
 - staiga atsiradęs sumišimas, pasunkėjusi kalba ar pablogėjęs gebėjimas suprasti kitus žmones;
 - staiga pasunkėjęs ėjimas arba sutrikusi pusiausvyra ar koordinacija;
 - staiga be aiškios priežasties prasidėjęs galvos svaigimas arba stiprus galvos skausmas.
- **Kraujavimo požymiai, pvz.:**
 - stiprus ar nekontroliuojamas kraujavimas;
 - netikėtas ar ilgalaikis kraujavimas;
 - rožinis, raudonas arba rudas šlapimas;
 - vėmimas raudonu krauju arba panašiais į kavos tirščius vėmalais;
 - raudonos ar juodos kaip degutas išmatos;
 - kraujo atkosėjimas ar vėmimas kraujo krešuliais.
- **Alpimas (sinkopė):**
 - laikinas sąmonės netekimas dėl staigaus smegenų kraujotakos sutrikimo (pasitaiko dažnai).
- **Krešėjimo sutrikimo, vadinamo trombine trombocitopenine purpura, požymiai, pvz.:**
 - karščiavimas ir purpurinės dėmės (vadinamos purpura) odoje ar burnos ertmėje, kartu gali pagelsti oda ir akys (gelta), be aiškios priežasties pasireikšti labai didelis nuovargis arba sutrikti orientacija.

Pasitarkite su gydytoju pajutę šį sutrikimą:

- **dusulys (oro trūkumas). Jis pasireiškia labai dažnai.** Dusulio priežastis gali būti širdies liga, Brilique šalutinis poveikis ir kt. Su Brilique susijęs dusulys paprastai būna silpnas, pasireiškia staigiu ir netikėtu oro trūkumu, dažniausiai atsirandančiu ramybėje. Jis gali prasidėti pirmą gydymo savaitę ir paskui praeiti. Jeigu dusulys sunkėja arba ilgai nepraeina, apie jį pasakykite gydytojui, kuris nuspręs, ar nereikia keisti gydymo arba atlikti papildomų tyrimų.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (nustatoma tam tikru tyrimu);
- kraujavimas dėl kraujo sutrikimų.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kraujosruvos;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas arba sukimasis (lyg sukūsi kambarys);
- viduriavimas ar nevirškinimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas;
- niežulys;
- stiprus sąnarių skausmas ir patinimas (podagros požymiai);
- svaigulys ar apsvaigimas arba neaiškus matymas (rodo sumažėjusį kraujospūdį);
- kraujavimas iš nosies;
- kraujavimas po operacijos arba įsijovus (pvz., skutantis) ir žaizdų daugiau negu normaliai;
- kraujavimas iš skrandžio (opos);
- kraujavimas iš dantenų.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- alerginė reakcija – jos požymiai gali būti išbėrimas, niežulys arba veido, lūpų ar liežuvio patinimas;
- sutrikusi orientacija;
- sutrikęs regėjimas dėl kraujo akyje;
- kraujavimas iš makšties – gausnis arba ne mėnesinių metu;
- kraujavimas į sąnarius ir raumenis, dėl kurio gali atsirasti skausmingas patinimas;
- kraujas ausyje;
- vidinis kraujavimas, dėl kurio gali pasireikšti svaigulys ar apsvaigimas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- vidurių užkietėjimas;
- dilgčiojimo pojūtis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Brilique

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Brilique sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tikagreloras. Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), krospovidonas (E1202), ksilitolis (E967), bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas (E341), natrio stearilfumaratas, hidroksipropilceliuliozė (E463), bevandenis koloidinis silicio dioksidas.

Brilique išvaizda ir kiekis pakuotėje

Burnoje disperguojamos tabletės yra apvalios, lygiu paviršiumi, nuožulniais kraštais, nuo baltos iki blyškiai rožinės spalvos. Viena tabletės pusė pažymėta „90“ ir žemiau „TI“.

Brilique tiekiamas:

- perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Dėžutėje yra 10 x 1, 56 x 1 arba 60 x 1 burnoje disperguojamų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas
AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.