

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 60 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 60 mg tikagrelora (*ticagrelor*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apvalkotās, abpusēji izliktas, srotas tabletes ar apzīmējumu "60" virs "T" vienā pusē un gludas no otras puses.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Brilique, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir indicēts aterosklerotisku traucējumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar:

akūtu koronāro sindromu (AKS);

miokarda infarktu (MI) anamnēzē un aterosklerotisku notikumu attīstības lielu risku

(skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktus).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pacientiem, kuri lieto Brilique, katru dienu jālieto ar maza (75–150 mg) ASS balstdeva, ja vien tas nav kontrindicēts pašam pacientam.

#### Akūti koronārie sindromi

Brilique terapija jāskatās ar vienreizēju 180 mg piesūtināto devu (divas tabletes pa 90 mg) un pēc tam jāturpina lietot pa 90 mg divreiz dienā. AKS pacientiem ir ieteicama 12 mēnešu ilgā ārstēšana ar 90 mg Brilique devām, ja vien nav klīniski indicēta terapijas pārtraukšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Miokarda infarkts anamnēzē

Brilique 60 mg divas reizes dienā ir ieteicama deva, lai pagarinātu ārstēšanas laiku pacientiem ar MI anamnēzē vismaz vienu gadu, un ir liels aterosklerozes attīstības risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). AKS pacientiem ar lielu artēriju trombozes notikumu risku terapiju vislabāk sākt kā terapijas pagarinājumu pēc sīkstas vienu gadu ilgās ārstēšanas ar 90 mg Brilique devām vai ar citu adenozinādifosfāta (ADF) receptoru inhibitoru. Terapiju var sākt ar nevislielākām divām gadus pēc MI vai viena gada laikā pēc agrākiem izmantotā ADF receptoru inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Ja nepieciešama terapijas maiņa, pirmā Brilique zāļu deva jāordinē 24 stundas pēc pēdējās cita

antiagreganta devas lietošanas.

#### Izlaista deva

Jāizvairās no terapijas kādā m. Pacientam, kurš izlaiž Brilique devu, pilnā notāj laikā jālieto tikai viena tablete (nākamā deva).

#### pašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Tikagrelora lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tādēļ diemžēl pacientiem tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Par pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, ir pieejama tikai ierobežota informācija. Devas pielāgošana netiek ieteikta, tomēr tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Nav informācijas par tikagrelora drošumu un efektivitāti bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Tikagrelors nav piemērots lietošanai bērniem ar sirpjveida šūnu slimību (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Iekšējai lietošanai.

Brilique var lietot šādas laikā vai neatkarīgi no dienn režīma.

Pacienti, kuri nevar norīt vesulu tableti, tabletes var sasmalcināt smalkā pulverī, sajaukt ar pusglaizes un nekavējoties izdzert. Glāzi izskalot, piepildot to vēlreiz līdz pušei ar ūdeni, un saturu izdzert. Maisījums var tikt ievadīts caur nazogastrālajiem zondi (CH8 vai lielāku). Ūdeni svarīgi ir izskalot nazogastrālajiem zondi ar ūdeni pēc maisījuma ievadīšanas.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajiem palīgvielām (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Aktīva patoloģiska asiņošana.
- Intrakraniālā asiņošana anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- Tikagrelora vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram ketokonazolu, klaritromicīnu, nefazodonu, ritonavīru un atazanavīru), jo vienlaikus lietošana var ievērojami palielināt tikagrelora iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Asiņošanas risks

Tikagrelora lietošana pacientiem ar diagnosticētu palielinātu asiņošanas risku jāizvērtē, ņemot vērā ieguvumu, ko sniedz aterosklerotiskā traucējumu novēršana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ja klātniski indikācija, tikagrelors jālieto piesardzīgi šādām pacientu grupām:

pacientiem ar noslieci uz asiņošanu (piemēram, pēc nesenas traumas, pēc nesenas veiktas operācijas, pacientiem ar asinsreces traucējumiem, pēc aktīvas vai nesenas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas) vai kuriem ir paaugstināts traumu risks. Tikagrelora lietošana ir

kontrindic ta pacientiem ar aktvu patolo isku asi ošanu, pacientiem ar intrakrani lu asi ošanu un pacientiem ar smagiem aknu darb bas trauc jumiem (skat t 4.3. apakšpunktu); pacientiem, kuri 24 stundu laik p c tikagrelora devas lietošanas vienlaikus lietos z les, kas var palielin t asi ošanas risku (piem ram, nestero dos pretiekaisuma l dzek us (NPL), peror los antikoagulantus un/vai fibrinol tiskos l dzek us).

Veseliem br vprat g jiem tromboc tu transf zija nenov rsa tikagrelora trombocit ro iedarb bu, un pacientiem ar asi ošanu kl niskais ieguvums ir maz ticams. T k tikagrelora lietošana vienlaikus ar desmopres nu nav sa sin jusi asi ošanas standartlaiku, ir maz ticams, ka desmopres ns b s efekt vs kl niski noz m gos asi ošanas gad jumos (skat t 4.5. apakšpunktu).

Antifibrinol tiskie l dzek i (aminokaprnsk be vai traneks msk be) un/vai rekombinants VIIa faktors var veicin t hemost zi. Tikagrelora lietošanu dr kst ats kt p c tam, kad ir noteikts asi ošanas c lonis, un tas tiek kontrol ts.

#### Oper cija

Pacientiem j iesaka inform t rstus un zob rstus par tikagrelora lietošanu pirms jebkuras pl notas oper cijas un jebkuru jaunu z u lietošanas.

PLATO p t jum pacientiem, kuriem tiek veikta koron r s art rijas šunt šana (KAŠ), lietojot tikagreloru, bija vair k asi ošanas gad jumu, sal dzinot ar klopidogrelu, p rtraucot terapiju 1 dienu pirms oper cijas, bet smagu asi ošanas gad jumu biežums bija l dz gs k p c klopidogrela lietošanas terapijas p rtraukšanas 2 vai vair kas dienas pirms oper cijas (skat t 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam j veic pl nveida oper cija un antiagreganta iedarb ba nav v lama, tikagrelora lietošana j p rtrauc 5 dienas pirms oper cijas (skat t 5.1. apakšpunktu).

#### Pacienti, kuriem anamn z ir iš misks insults

Saska ar p t jum PLATO ieg tajiem rezult tiem AKS pacientus, kuriem anamn z ir iš misks insults, var rst t ar tikagreloru ne ilg k k 12 m nešus.

P t jum PEGASUS netika iek auti pacienti, kuriem anamn z ir MI un iepriekš p rciests iš misks insults, t d š diem pacientiem datu tr kuma d par vienu gadu ilg ka rst šana nav ieteicama.

#### Aknu darb bas trauc jumi

Pacientiem ar smagiem aknu darb bas trauc jumiem tikagrelora lietošana ir kontrindic ta (skat t 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Pieredze par tikagrelora lietošanu pacientiem ar vid ji smagiem aknu darb bas trauc jumiem ir ierobežota, t d attiec b uz š diem pacientiem j iev ro piesardz ba (skat t 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tikagrelora terapijas laik , sal dzinot ar klopidogrelu monitor jot ar Holtera EKG ir nov rotas galvenok rt asimptom tiskas ventrikul ras pauzes. Pacientis ar palielin tu bradikardijas risku (piem ram, pacientus bez elektrokardiostimulatora, kuriem ir sinusa mezgla v juma sindroms, 2. vai 3. pak pes AV blok de vai ar bradikardiju saist ts bonis) izsl dza no galveniem p t jumiem, kur tika v rt ts tikagrelora drošums un efektivit e. T d ierobežotas kl nisk s pieredzes d šiem pacientiem tikagrelors j lieto piesardz gi (skat t 5.1. apakšpunktu).

Papildus j iev ro piesardz ba, lietojot Brilique vienlaic gi ar z l m, kas var izrais t bradikardiju. Tom r PLATO p t jum nenov roja kl niski noz m gas blakuspar d bas, vienlaic gi lietojot vienu vai vair kas z les, kas var izrais t bradikardiju (piem ram, 96% b ta blokatori, 33% kalcija kan la blokatori diltiaz ms un verapamils, un 4% digoks ns) (skat t 4.5. apakšpunktu).

PLATO p t juma Holter apakšp t jum AKS ak t s f zes laik , pacientiem, kuri lietoja tikagreloru bija vair k ventrikul ras pauzes 3 sekund m, sal dzinot ar klopidogrelu. Holter konstat to ventrikul ro paužu pieaugums ar tikagreloru AKS ak taj f z bija liel ks pacientiem

ar hronisku sirds mazspēju (HSM), salīdzinot ar kopīgo populāciju, bet nebija lielāks, lietojot tikagreloru 1 mēnesi vai salīdzinot ar klopidogrelu. Šīs atšķirības šajās pacientu grupās nekonstatēja nelabvēlīgā klīniskā iznākumā (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devīja implantācijai) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Preicijas periodā tika ziņots par bradiaritmiskiem notikumiem un AV blokādi pacientiem, kuri lieto tikagreloru (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt AKS pacientiem, kuriem sirds išēmija un vienlaikus lietotas zāles, kas samazina sirds darbības spēju vai ietekmē sirds vadīšanu, ir iespējami jaucēfaktori. Pirms ārstēšanas pielāgošanas konsultējieties ar pacienta klīniskā stāvokļa un vienlaikus lietotās zāles.

#### Elpas trūkums

Ziņots, ka ar tikagreloru ārstētajiem pacientiem ir bijusi aizdusa. Elpas trūkums parasti ir viegls vai vidēji smags un bieži izšķaidīts bez ārstēšanas pārtraukšanas. Pacientiem ar astmu vai hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri lieto tikagreloru, var būt palielināts absolūtais elpas trūkuma risks. Pacientiem ar astmu un/vai HOPS anamnēzē tikagrelors jālieto piesardzīgi. Mehānisms nav noskaidrots. Ja pacients ziņo par pirmreizēju elpas trūkumu, tūlīt jāpārskatīta ārstēšana vai jāpārskatīta ārstēšana, jāveic pilnīga izmeklēšana un tikagrelora nepanesamības gadījumā jālietošana jāpārtrauc. Skatīt informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā.

#### Centrālā miega apnoja

Preicijas periodā pacientiem, kuri lietoja tikagreloru, ziņots par centrālā miega apnoju, ieskaitot Čeina-Stoksa (*Cheyne-Stokes*) elpošanu. Ja ir aizdomas par centrālā miega apnoju, jāapsver turpmākā klīniskā uzraudzība.

#### Kreatinīna līmeņa palielināšanās

Tikagrelora terapijas laikā var palielināties kreatinīna līmenis asinīs. Mehānisms nav noskaidrots. Saskaņā ar klīnisko standartpraksi jāpārbauda nieru darbība. Pacientiem, kuriem ir AKS, nieru darbība ieteicams pārbaudīt ar vienu mēnesi pēc tikagrelora terapijas uzsākšanas, pašūzmanību pievēršot 75 gadus veciem pacientiem, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar angiotensīna receptoru blokatoriem (ARB).

#### Hiperurikēmija

Tikagrelora terapijas laikā ir iespējama hiperurikēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja tikagrelors tiek lietots pacientiem, kuriem anamnēzē ir hiperurikēmija vai podagrisks artrīts, ieteicams ievērot piesardzību. Piesardzības nolūkš ieteicams lietot tikagreloru pacientiem ar urīnskābes nefropātiju.

#### Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

Pēc tikagrelora lietošanas reti ziņots par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP). Tairaksturīga trombocitopēnija un mikroangiopātiska hemolītiskā anēmija vienlaikus ar neiroloģisku atradi, nieru darbības traucējumiem vai drudzi. TTP ir potenciāli letāls stāvoklis, kad nepieciešama tūlītēja ārstēšana, ieskaitot plazmaferēzi.

#### Ietekme uz trombocītu funkcijas testiem, lai diagnosticētu heparīna izraisītu trombocitopēniju (HIT)

Heparīna inducētā trombocītu aktivizācijas (HIPA) tests, ko izmanto HIT diagnosticēšanai, anti-trombocītu faktora 4/heparīna antivielas pacienta serumā heparīna klātbūtnē aktivizē veselu donoru trombocītus.

Pacientiem, kuriem tika ordinēts tikagrelors, tika ziņots par kādā negatīvu trombocītu funkcijas testa rezultātiem (iekavojot, bet neaprobežojoties tikai ar HIPA testu), nosakot HIT. Tas ir saistīts ar to, ka tikagrelors testnomic P2Y<sub>12</sub> receptorus veselu donoru trombocītos pacientu serumā/plazmā. Lai interpretētu HIT trombocītu funkcijas testus, nepieciešama informācija par vienlaicīgu ārstēšanu ar tikagreloru.

Pacientiem, kuriem ir attīstījusies HIT, jānovērt ieguvuma/riska attiecība, turpinot ārstēšanu ar tikagreloru, ņemot vērā gan HIT protrombotisko stāvokli, gan paaugstinātu asiņošanas risku, lietojot vienlaikus antikoagulantus un tikagreloru.

#### Citi brīdinājumi

Pamatojot ar PLATO pētījumu, novēroto mijiedarbību starp ASS uzturošo devu un tikagrelora relatīvo efektivitāti, salīdzinot ar klopidogrelu, vienlaicīga tikagrelora un lielas ASS uzturošās devas (> 300 mg) lietošana nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Priekšlaicīga terapijas pārtraukšana

Priekšlaicīga jebkura antiagreganta, tostarp Brilique, lietošanas pārtraukšana var palielināt kardiovaskulāras (KV) un ves, MI vai insulta risku pacienta pamatslimības dēļ. Tāpēc jāizvairās no priekšlaicīgas terapijas pārtraukšanas.

#### Ņemot vērā

Brilique satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību.

#### Zināšanu un citu produktu ietekme uz tikagreloru

##### CYP3A4 inhibitori

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori – ketokonazola lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielina ja tikagrelora  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 2,4 un 7,3 reizes. Aktīvā metabolīta  $C_{max}$  un AUC samazinājums par attiecīgi 89% un 56%. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (klaritromicīnam, nefazodonam, ritonavīram un atazanavīram) būs līdzīga ietekme, un tā dēļ spēcīgo CYP3A4 inhibitoru vienlaicīga lietošana ar tikagreloru ir kontrindicāta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Mācīti CYP3A4 inhibitori – diltiazema lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielina ja tikagrelora  $C_{max}$  par 69% un AUC 2,7 reizes un samazinā aktīvā metabolīta  $C_{max}$  par 38%, bet tās AUC nemainās. Tikagrelors diltiazemam nelietderīgs. Paredzams, ka citiem vājiem stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, eritromicīnam, un flukonazolam) būs līdzīga ietekme, un ar tos var lietot vienlaikus ar tikagreloru.

Pēc liela greipfrūtu sulas daudzuma lietošanas (trīs reizes dienā pa 200 ml) ir novērots, ka divkārtīgi palielinās tikagrelora iedarbība. Paredzams, ka vairumam pacientu šāds paaugstinātais iedarbības lielums nebūs klīniski nozīmīgs.

##### CYP3A4 induktori

Lietojot rifampicīnu vienlaikus ar tikagreloru, samazinās tikagrelora  $C_{max}$  un AUC attiecīgi par 73% un 86%. Aktīvā metabolīta  $C_{max}$  nemainās un AUC samazinās par 46%. Paredzams, ka arī citi CYP3A4 induktori (piemēram, fenitoini, karbamazepīns un fenobarbitāls) samazinās tikagrelora iedarbību. Vienlaicīga tikagrelora lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem var samazināt tikagrelora iedarbību un efektivitāti, tā dēļ vienlaicīga lietošana ar tikagreloru nav ieteicama.

##### Ciklosporīns (P-gp un CYP3A4 inhibitori)

Ciklosporīns (600 mg) lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielina ja tikagrelora  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 2,3 un 2,8 reizes. Ciklosporīns klīniski aktīvā metabolīta AUC palielina par 32% un  $C_{max}$  samazinās par 15%.

Nav pieejami dati par tikagrelora vienlaicīgu lietošanu ar citām aktīvām vielām, ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem un mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, tādām kā verapamils vai hinidīns), kas ar var palielināt tikagrelora iedarbību. Ja nevar izvairīties no vienlaikus lietošanas, šo zāļu lietošana jāveic piesardzīgi.

### Citi

Klīniski farmakoloģiskās mijiedarbības pētījumi liecina, ka tikagrelora lietošana vienlaikus ar heparīnu, enoksapāru un ASS vai desmopresīnu neietekmē ja tikagrelora vai aktīvā metabolīta farmakokinētiku vai ADF inducētā trombocītu agregāciju, salīdzinot ar tikagrelora atsevišķu lietošanu. Ja klīniski indikācija, zāles, kas ietekmē hemostāzi, jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar tikagreloru.

Ir novērota aizkavēta un samazināta perorālu P2Y<sub>12</sub> inhibitoru iedarbība, ieskaitot tikagreloru un tās aktīvā metabolītu, pacientiem ar AKS, kas tika ārstēti ar morfīnu (tikagrelora iedarbība samazinājās par 35%). Šīs mijiedarbības var būt saistīta ar samazinātu kuģa un zarnu trakta motoriku un to var attiecināt uz citiem opioīdiem. Klīniskā nozīmē nav zināma, taču dati liecina par tikagrelora efektivitātes mazināšanos pacientiem, kas vienlaikus lieto tikagreloru un morfīnu. Pacientiem ar AKS, kuriem morfīna lietošanu nevar aizturēt un tādēļ P2Y<sub>12</sub> inhibitora tiek uzskatīts par izsīrošu, var izskatīt iespēju lietot parenterālu P2Y<sub>12</sub> inhibitoru.

### Tikagrelora ietekme uz citām zālēm

#### CYP3A4 metabolizētās zāles

*Simvastatīns* – tikagrelora lietošana vienlaikus ar simvastatīnu palielināja simvastatīna  $C_{max}$  par 81% un AUC par 56%, bet simvastatīna skābes  $C_{max}$  par 64% un AUC par 52%, atsevišķos gadījumos palielinājums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaikus ar simvastatīnu par 40 mg lielākā dienas devā, iespējams nelabvēlīga simvastatīna blakusparādības un tās sāpīgums ar iespējamu ieguvumu. Simvastatīns tikagrelora līmeni plazmā neietekmēja. Tikagrelors var līdžgi ietekmēt ar lovastatīnu. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu devās virs 40 mg.

*Atorvastatīns* – atorvastatīna un tikagrelora vienlaikus lietošana palielināja atorvastatīna skābes  $C_{max}$  par 23% un AUC par 36%. Līdzīgu AUC un  $C_{max}$  palielināšanos novēroja visiem atorvastatīna skābes metabolītiem. Šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt līdzīgu efektu uz citiem statīniem, kurus metabolizē CYP3A4. Pacienti PLATO pētījumā maģistrātajos statīnos, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja šīs zāles, neradās bažas par statīnu drošumu.

Tikagrelors ir vājš CYP3A4 inhibitors. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko iedarbību (piemēram, cisaprids un melnā rudzu grauda alkaloidi), jo tikagrelors var palielināt šo zāļu ietekmi.

#### P-gp substrāti (ar digoksu vai ciklosporīni)

Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, digoksa  $C_{max}$  palielinājās par 75% un AUC par 28%. Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, vidējais minimālais digoksa koncentrācija palielinājās par aptuveni 30%, dažos atsevišķos gadījumos maksimālais palielinājums bija 2 reizes. Digoksa klīniskā tikagrelora un tās aktīvā metabolīta  $C_{max}$  un AUC nemainījās. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar tikagreloru zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas atkarīgas no P-gp, piemēram, digoksu, ieteicams veikt atbilstošu klīnisku un/vai laboratorisku uzraudzību.

Netika novērota tikagrelora ietekme uz ciklosporīna līmeni asinīs. Nav pētīta tikagrelora ietekme uz citiem P-gp substrātiem.

#### CYP2C9 metabolizētās zāles

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar tolbutamīdu neizraisīja koncentrācijas paaugstināšanos plazmā nevienam no zālēm, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav raksturīga

ietekme uz CYP2C9 medi tu z u, piem ram, varfar na un tolbutam da, metabolismu.

#### *Rosuvastat ns*

Tikagrelors var ietekm t rosuvastat na izdal šanos caur nier m, palielinot rosuvastat na uzkr šan s risku. Lai gan prec zs meh nisms nav zin ms, dažos gad jumos tikagrelora un rosuvastat na vienlaic ga lietošana izrais ja nieru darb bas pav jin šanos, KFK l me a paaugstin šanos un rabdomiol zi.

#### Peror lie kontracepcijas l dzek i

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielin ja etinilestradiola iedarb bu par aptuveni 20%, bet nemain ja levonorgestrela farmakokin tiku. Kl niski noz m ga ietekme uz peror lo kontracepcijas l dzek u efektivit ti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaikus ar tikagreloru, nav gaid ma.

#### Z les, kas var izrais t bradikardiju

Sakar ar nov rot m galvenok rt asimptom tisk m ventrikul r m pauz m un bradikardiju, j iev ro piesardz ba, lietojot tikagreloru vienlaic gi ar z l m, kas var izrais t bradikardiju (skat t 4.4. apakšpunktu). Tom r PLATO p t jum nenov roja kl niski noz m gas blakuspar d bas, vienlaic gi lietojot vienu vai vair kas z les, kas var izrais t bradikardiju (piem ram, 96% b ta blokatori, 33% kalcija kan la blokatori diltiaz ms un verapamils, un 4% digoks ns).

#### Cita vienlaikus terapija

Kl niskajos p t jumos tikagrelors ir bieži lietots vienlaikus ar ASS, protonu s k a inhibitoriem, statniem, b ta blokatoriem, angiotens nu konvert još enz ma (AKE) inhibitoriem un angiotens na receptoru blokatoriem, kas nepieciešami blakusslim bu rst šanai, k ar hepar nu, zemas molekul rmasas hepar nu, intravenozi ievad tiem GpIIb/IIIa inhibitoriem slaic gai terapijai (skat t 5.1. apakšpunktu). Pier d jumi par kl niski noz m gu nelabv l gu mijiedarb bu ar š m z l m nav ieg ti.

Lietojojot tikagreloru vienlaikus ar hepar nu, enoksapar nu vai desmopres nu, nebija ietekmes uz aktiv to da jo tromboplast na laiku (aPTT), aktiv to koagul cijas laiku (ACT) vai Xa faktora p rbaud m. Tom r iesp jamo farmakodinamisko mijiedarb bu d j iev ro piesardz ba, lietojot tikagreloru vienlaikus ar z l m, kas izmaina hemost zi.

Sakar ar zi ojumiem par patolo iskiem das asinsizpl dumiem, lietojot SSAI (piem ram, parokset nu, sertral nu un citalopramu), ieteicama piesardz ba lietojot SSAI vienlaic gi ar tikagreloru, jo var palielin ties asi ošanas risks.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Reprodukt v vecuma sievietes

Reprodukt v vecuma sieviet m j lieto piem roti kontracepcijas l dzek i, lai izvair tos no gr tniec bas tikagrelora terapijas laik .

### Gr tniec ba

Inform cijas par tikagrelora lietošanu gr tniec m nav, vai t ir ierobežota. P t jumos ar dz vniekiem pier d ta reprodukt v toksicit te (skat t 5.3. apakšpunktu). Tikagreloru nav ieteicams lietot gr tniec bas laik .

### Barošana ar kr ti

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikolo iskie dati dz vniekiem liecina par tikagrelora un t akt vo metabol tu izdal šanos m t tes pien (skat t 5.3. apakšpunktu). Nevar izsl gt risku jaundzimušajiem vai z dai iem. J pie em l mums p rtraukt barošanu ar kr ti vai p rtraukt tikagrelora terapiju, vai izvair ties no t s, emot v r ieguvumu, ko barošana ar kr ti sniedz b rnam, un terapijas ieguvumu sievietei.



## Fertilitāte

Tikagrelors neietekm ja v rīešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tikagrelors neietekm vai nenozīmīgi ietekm spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tikagrelora terapijas laikā ir ziņots par reiboni un apjukumu. Tādā pacientiem, kuriem mēdz būt šādi simptomi transportlīdzekļa vadīšanas laikā vai apkalpojot mehānismus, jāievieš piesardzība.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma pārskats

Tikagrelora drošuma pārskats ir vārtas divos plašos 3. fāzes pētījumos par iznākumiem – pētījumā PLATO un PEGASUS, kuros tika iekauti vairāk nekā 39 000 pacientu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā PLATO tikagreloru saņemšajiem pacientiem nevēlamās blakusparādības terapija tika pārtraukta biežāk nekā klopīdogrelu saņemšajiem pacientiem (7,4 pret 5,4%). Pētījumā PEGASUS tikagreloru saņemšajiem pacientiem nevēlamās blakusparādības terapija tika pārtraukta biežāk nekā pacientiem, kas saņēma ASS monoterapiju (16,1% pret 11,6% tikagrelora un ASS kombinācijas lietošanas pret 8,5% pret ASS monoterapijas). Ar tikagreloru ārstētajiem pacientiem visbiežāk s blakusparādības bija asiņošana un aizdusa (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Nevēlamās blakusparādības saraksts tabulas veidā

Tikagrelora pētījumu laikā vai pēreistrucijas periodā ir novērotas tālāk aprakstītās blakusparādības (1. tabula).

Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $1/100$  līdz  $< 1/10$ ), reti ( $1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt precīzām datiem).

### **1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, sistematizējot pēc biežuma un orgānu sistēmas**

<b>OSK</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Nav zināmi</b>
<i>Labdabīgi, aundabīgi un neprecīzi audzji (ieskaitot cistas un polipus)</i>			Audzja asiņošana <sup>a</sup>	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Asinsspāra patoloģiju izraisīta asiņošana <sup>b</sup>			Trombotiska trombocitopēniska purpura <sup>c</sup>
<i>Imūnsistēmas traucējumi</i>			Paaugstināta jutība, ar angioedēma <sup>c</sup>	
<i>Vielmaiņu un uztures traucējumi</i>	Hiperurikēmija <sup>d</sup>	Podagra/podagriskā artrīta		
<i>Psihiskie traucējumi</i>			Apjukums	
<i>Nervu sistēmas</i>		Reibonis, sinkope,	Intrakraniāla	

<b>OSK</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Nav zināmi</b>
<i>trauc jumi</i>		galvass pes	asi ošana <sup>m</sup>	
<i>Acu boj jumi</i>			Acu asi ošana <sup>c</sup>	
<i>Ausu un labirinta boj jumi</i>		Vertigo	Ausu asi ošana	
<i>Sirdsdarb bas trauc jumi</i>				Bradīaritmija, AV blok de <sup>c</sup>
<i>Asinsvadu sist mas trauc jumi</i>		Hipotensija		
<i>Elpošanas sist mas trauc jumi, kr šu kurvja un videnes slim bas</i>	Aizdusa	Elpošanas sist mas asi ošana <sup>f</sup>		
<i>Ku a-zarnu trakta trauc jumi</i>		Ku a-zarnu trakta asi ošana, <sup>g</sup> caureja, slikta d ša, dispepsija, aizciet jums	Retroperitone la asi ošana	
<i>das un zem das audu boj jumi</i>		Zem das vai das asi ošana, <sup>h</sup> izsitumi, nieze		
<i>Skeleta-musku u un saistaudu sist mas boj jumi</i>			Musku u asi ošana <sup>i</sup>	
<i>Nieru un ur nizvades sist mas trauc jumi</i>		Ur nce u asi ošana <sup>j</sup>		
<i>Reprodukt v s sist mas trauc jumi un kr ts slim bas</i>			Reprodukt v s sist mas <sup>k</sup> asi ošana	
<i>Izmekl jumi</i>		Paaugstin ts kreatin na l menis asin s <sup>d</sup>		
<i>Traumas, saind šan s un ar manipul cij m saist tas komplik cijas</i>		Asi ošana p c traum m vai proced r m <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> Piem ram, ur np š a, ku a vai resn s zarnas v ža asi ošana

<sup>b</sup> Piem ram, palielin ta nosliece uz asi ošanu, spont nu hematomu rašanos vai hemor īsku diat zi

<sup>c</sup> Nov rots p cre istr cijas period

<sup>d</sup> Biežumu pamato laboratorisko anal žu rezult ti (ur nsk bes l me a paaugstin šan s virs normas augš j s robežas vai sal dzin jum ar s kotn jo st vokli vai paaugstin šan s atsaucēs diapazona robež s vai kreatin na l me a paaugstin šan s par > 50% sal dzin jum ar s kotn jo st vokli) un zi oto nev lamo blakuspar d bu biežums

- <sup>e</sup> piem ram, konjunkt vas, t klenes vai intraokul ra asi ošana
- <sup>f</sup> piem ram, deguna asi ošana vai asi u sp aušana
- <sup>g</sup> piem ram, smaganu, resn s zarnas vai ku a las asi ošana
- <sup>h</sup> piem ram, ekhimozes, das asi ošana vai petehijas
- <sup>i</sup> piem ram, hemartrozes vai musku u asi ošana
- <sup>j</sup> piem ram, hemat rija vai hemor isks cist ts
- <sup>k</sup> piem ram, maksts asi ošana, hematospermija vai p cmenopauzes asi ošana
- <sup>l</sup> piem ram, sasitums, traumatiska hematoma vai asi ošana
- <sup>m</sup> tas ir, spont na, ar proced ru saist ta vai traumatiska intrakrani la asi ošana

Atseviš u nev lamo blakuspar d bu apraksts

Asi ošana

*P t jum PLATO nov rotie asi ošanas gad jumi*

Visp r js asi ošanas izn kums PLATO p t jum par d ts 2. tabul .

**2. tabula Visu pētījumā (PLATO) novēroto asiņošanas gadījumu analīze, Kaplan-Meijera aprēķins pēc 12 mēnešiem**

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā N=9235</b>	<b>Klopidogrels N=9186</b>	<b># %&amp;'()*+*</b>
PLATO smaga asi ošana kopum	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga let la/dz v bai b stama asi ošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAŠ nesaist ta smaga asi ošana PLATO p t jum	4,5	3,8	0,0264
Ar manipul cij m nesaist ta smaga asi ošana PLATO p t jum	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asi ošana kopum	16,1	14,6	0,0084
Ar manipul cij m nesaist ta smaga + viegla asi ošana PLATO p t jum	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asi ošana p c TIMI defin cijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asi ošana p c TIMI defin cijas	11,4	10,9	0,3272

**Asiņošanas kategorijas definīcijas:**

**Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana:** kl niski izpaužas k hemoglob na l me a pazemin šan s par > 50 g/l vai ar 4 eritroc tu vien bu p rliešanu; vai let la; vai intrakrani la; vai intraperikardi la ar sirds tampon di, vai ar hipovol misku šoku vai smagu hipotensiju, kuras d j lieto asinsspiedienu paaugstinoši l dzek i vai j veic oper cija.

**Cita veida smaga asiņošana:** kl niski izpaužas k hemoglob na l me a pazemin šan s par 30-50 g/l vai ar 2-3 eritroc tu vien bu p rliešanu; vai noz m gu darba nesp ju.

**Viegla asiņošana:** nepieciešama medic niska iejaukšan s, lai aptur tu vai rst tu asi ošanu.

**Smaga asiņošana pēc TIMI klasifikācijas:** kl niski izpaužas ar hemoglob na l me a pazemin šanos par > 50 g/l vai intrakrani lu asi ošanu.

**Viegla asiņošana pēc TIMI klasifikācijas:** kl niski izpaužas ar hemoglob na l me a pazemin šanos par 30-50 g/l.

\* p v rt ba apr in ta saska ar Koksā proporcio n l riska modeli, kur terapijas grupa ir vien gais main gais skaidrojošais parametrs.

Tikagrelors un klopidogrels neatš r s, v rt jot PLATO smagas let las/dz v bai b stamas asi ošanas biežumu, kop jo PLATO smagas asi ošanas gad jumu skaitu, TIMI smagas asi ošanas vai TIMI vieglas asi ošanas biežumu (2. tabula). Tom r, lietojot tikagreloru, PLATO kombin ta smaga un viegla asi ošana rad s biež k nek lietojot klopidogrelu. Dažiem pacientiem PLATO p t jum bija let la asi ošana: 20 (0,2%) tikagrelora grup un 23 (0,3%) klopidogrela grup (skat t 4.4. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, erme a masa, rase, eogr fiskais re ions, blakusslim bas, vienlaikus terapija un medic nisk anamn ze, tostarp p rciests insults vai tranzitora iš mijas l kme, nebija kop j s vai ar manipul cij m nesaist tas PLATO smagas asi ošanas paredzošie faktori. L dz ar to nevienai konkr tai grupai nekonstat ja k da asi ošanas paveida risku.

**Ar KAŠ saist ta asi ošana:**

PLATO p t jum 42% no 1584 pacientiem (12% grupas dal bnieku), kuriem veica koron ro art riju šunt šanu (KAŠ), bija PLATO smaga let la/dz v bai b stama asi ošana, atš ir bu starp terapijas grup m nenov roja. Let la ar KAŠ saist ta asi ošana rad s 6 pacientiem katr terapijas grup (skat t 4.4. apakšpunktu).

**Ar KAŠ nesaist ta asi ošana un ar manipul cij m nesaist ta asi ošana:**

Brilique un klopidogrels neatš r s, v rt jot ar KAŠ nesaist tu PLATO defin tu smagu let lu/dz v bai b stamu asi ošanu, bet PLATO defin ta smaga asi ošana kopum , TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asi ošana biež k rad s, lietojot tikagreloru. L dz gi, at emot visus ar

manipulācijām saistītas asiņošanas gadījumus, asiņošana, lietojot Brilique, radās biežāk nekā lietojot klopidogrelu (2. tabula). Terapijas ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas dēļ biežāk tika pārtraukta tikagrelora grupa (2,9%) nekā klopidogrela grupa (1,2%;  $p < 0,001$ ).

*Intrakraniālā asiņošana:*

lietojot tikagreloru, intrakraniālās ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas gadījumus novēroja biežāk ( $n=27$  gadījumi 26 pacientiem, 0,3%) nekā lietojot klopidogrelu ( $n=14$  gadījumi, 0,2%), no kuriem 11 asiņošanas gadījumi radās, lietojot tikagreloru, un viens gadījums, lietojot klopidogrelu, beidzās letāli. Kopējais letālo asiņošanas biežums neatšķiras.

*Pētījuma PEGASUS novērotie asiņošanas gadījumi*

Pārskaits par pētījuma PEGASUS novērotajiem asiņošanas notikumiem ir parādīts 3. tabulā.

**3. tabula. Visu pētījumā PEGASUS novēroto asiņošanas notikumu analīze, Kaplana-Meijera aprēķins pēc 36 mēnešiem**

	<b>60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS n = 6958</b>		<b>tikai ASS n = 6996</b>	
<b>Drošumu raksturojošie vērtēšanas kritēriji</b>	<b>K-M%</b>	<b>Riska attiecība (95% TI)</b>	<b>K-M%</b>	<b># vērtība</b>
<b>Pētījumā TIMI definētās asiņošanas smaguma kategorijas</b>				
Plaša asiņošana saskaņā ar pētījuma TIMI pieņemto definīciju	2,3	2,32 (1,68–3,21)	1,1	< 0,0001
Ar letālu iznākumu	0,3	1,00 (0,44–2,27)	0,3	1,0000
IKA	0,6	1,33 (0,77–2,31)	0,5	0,3130
Cita plaša asiņošana saskaņā ar pētījuma TIMI pieņemto definīciju	1,6	3,61 (2,31–5,65)	0,5	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījuma TIMI pieņemto definīciju	3,4	2,54 (1,93–3,35)	1,4	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījuma TIMI pieņemto definīciju vai bija nepieciešama medicīniskā palīdzība	16,6	2,64 (2,35–2,97)	7,0	< 0,0001
<b>Pētījumā PLATO definētās asiņošanas smaguma kategorijas</b>				
Plaša asiņošana saskaņā ar pētījuma PLATO pieņemto definīciju	3,5	2,57 (1,95–3,37)	1,4	< 0,0001
Letāls iznākums/dzīvības apdraudējums	2,4	2,38 (1,73–3,26)	1,1	< 0,0001
Cita plaša asiņošana	1,1	3,37	0,3	< 0,0001

	<b>60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS n = 6958</b>		<b>tikai ASS n = 6996</b>	
saska ar p t jum PLATO pie emto defin ciju		(1,95–5,83)		
Plaša vai maznoz m ga asi ošana saska ar p t jum PLATO pie emto defin ciju	15,2	2,71 (2,40–3,08)	6,2	< 0,0001

#### **Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas**

**Plaša asiņošana saskaņā ar TIMI** – let la asi ošana VAI jebk da intrakrani la asi ošana VAI kl niski nep rprotamas asi ošanas paz mes kop ar hemoglob na (Hb) l me a pazemin šanos par 50 g/l vai, ja nav pieejama inform cija par Hb l meni, hematokr ta (Ht) samazin šanos par 15%.

**Letāla asiņošana** – asi ošanas gad jums, kura d septi u dienu laik ir iest jusies n ve.

**IKA** – intrakrani la asi ošana.

**Cita veida asiņošana saskaņā ar TIMI** – plaša nelet la neiKA asi ošana saska ar p t jum TIMI pie emto defin ciju.

**Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar TIMI** – kl niski simptom tiska asi ošana kop ar hemoglob na l me a pazemin šanos par 30–50 g/l.

**Asiņošana saskaņā ar TIMI, kuras dēļ nepieciešama medicīniska palīdzība** – nepieciešama interence VAI stacion šana, VAI steidzama izmekl šana.

**Plaša letāla vai dzīvībai bīstama asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – let la asi ošana VAI jebk da intrakrani la asi ošana VAI intraperikardi la asi ošana kop ar sirds tampon di VAI hipovol misku šoku vai smagu hipotensiju, kuras d nepieciešama presoro/inotropo l dzek u lietošana vai oper cija, VAI kl niski simptom tiska asi ošana kop ar hemoglob na l me a pazemin šanos par > 50 g/l vai ja ir p rlietas 4 vien bas eritroc tu masas.

**Cita veida plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – ir iest jusies smaga invalidit te VAI kl niski simptom tiska asi ošana kop ar hemoglob na l me a pazemin šanos par 30–50 g/l vai asi ošanas d ir p rlietas 2–3 vien bas eritroc tu masas.

**Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – nepieciešama medic niska interence asi ošanas aptur šanai vai rst šanai.

P t jum PEGASUS p c 60 mg tikagrelora devu lietošanas divas reizes dien plašas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) sastopam ba bija liel ka nek p c ASS monoterapijas. Sal dzin jum ar ASS monoterapiju netika nov rota let las asi ošanas riska palielin šan s, un tika nov rota tikai neliela intrakrani las asi ošanas riska palielin šan s. P t juma laik bija maz let las asi ošanas gad jumu – 11 gad jumi (0,3%) 60 mg tikagrelora devu grup un 12 gad jumi (0,3%) ASS monoterapijas grup . Nov rot plašas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) riska palielin šan s 60 mg tikagrelora devu grup galvenok rt bija saist ta ar biež k nov rotu plašu cita veida asi ošanu (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju), proti, ku a-zarnu trakta asi ošanu.

Plašas vai maznoz m gas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) un plašas vai maznoz m gas asi ošanas (saska ar p t jum PLATO pie emto klasifik ciju) kategorij tika nov rota biež ka asi ošana, kas l dz ga plašai asi ošanai saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju (skat t 3. tabulu). P c rst šanas ar 60 mg tikagrelora dev m nev lamo blakuspar d bu d terapija tika p rtraukta biež k nek ASS monoterapijas gad jumos (attiec gi 6,2 un 1,5% gad jumu). Vairum šo gad jumu asi ošana bija viegl ka (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju t da, kuras d nepieciešama medic nisk pal dz ba), piem ram, deguna asi ošana, k ar zilumu un hematomu veidošan s.

P c 60 mg tikagrelora devu lietošanas daudz s, piem ram, p c vecuma, dzimuma, erme a masas, rases, eogr fisk re iona, blakusslim b m, vienlaikus lietotaj m z l m un anamn zes, defin taj s apakšgrup s asi ošanas veids bija l dz gs (saska ar p t jum TIMI pie emto plašas un maznoz m gas asi ošanas, k ar p t jum PLATO pie emto plašas asi ošanas klasifik ciju).

#### *Intrakrani la asi ošana:*

spont ni zi ot s IKA sastopam ba 60 mg tikagrelora devu un ASS monoterapijas grup bija l dz ga (ab s terapijas grup s n = 13 jeb 0,2% gad jumu). Traumatiskas un ar proced r m saist tas IKA sastopam ba 60 mg tikagrelora devu grup bija nedaudz liel ka (n = 15 jeb 0,2%) nek ASS monoterapijas grup (n = 10 jeb 0,1%). 60 mg tikagrelora devu grup bija seši let las

IKA gadījumi, un ASS monoterapijas grupā bija pieci letālas IKA gadījumi. Ēģiptes rīcība lielo blakusslimību un KV riska faktoru sastopamību pētījumā populācijā, abās terapijas grupās intrakraniālās asiņošanas sastopamība bija maza.

#### Elpas trūkums

Ar tikagreloru ārstētie pacienti ziņoja par aizdusu - elpas trūkuma sajūtu. Pētījumā PLATO par aizdusas blakusparādību (BP) (elpas trūkums, elpas trūkums miera stāvoklī, elpas trūkums pie slodzes, paroksizms elpas trūkums naktī un elpas trūkums naktī) ziņoja 13,8% ar Brilique un 7,8% ar klopidogrelu ārstētie pacienti. Pēc pētījuma uzskata PLATO pētījumā elpas trūkums ir cēloniski saistīts ar terapiju 2,2% pacientu, kuri lietoja tikagreloru un 0,6% pacientu, kuri lietoja klopidogrelu, un dažādi gadījumi bija nopietni (0,14% ar tikagreloru; 0,02% ar klopidogrelu), (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākajiem gadījumiem aizdusas simptomi bija viegli līdz vidēji smagi, un vairumā gadījumu tika bijis vienreizēja epizode drīz pēc ārstēšanas sākšanas.

Pacientiem ar astmu/HOPS, kuri ārstēti ar tikagreloru, salīdzinot ar klopidogrelu, var būt paaugstināts nevēlams aizdusas risks (3,29%, lietojot tikagreloru pret 0,53%, lietojot klopidogrelu) un bīstama aizdusa (0,38%, lietojot tikagreloru pret 0,00%, lietojot klopidogrelu). Absolūtos skaitļos šis risks bija lielāks kā visā PLATO populācijā. Pacientiem ar astmu vai HOPS anamnēzē tikagreloru jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aptuveni 30% gadījumu tas izstājās 7 dienu laikā. PLATO pētījumā bija iekļauti pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju, HOPS vai astmu pētījuma sākumā; šiem un gados vecākiem pacientiem par elpas trūkumu ziņots biežāk. Tikagrelora grupā pētījuma aktīvās vielas lietošanu elpas trūkuma dēļ pārtrauca 0,9% pacientu salīdzinājumā ar 0,1% klopidogrela grupā. Lielākā elpas trūkuma sastopamība, lietojot tikagreloru, nav saistīta ar jaunu sirds vai plaušu slimību vai tās gaitas pasliktināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tikagrelors neietekmē plaušu darbības pārmaiņu rezultātus.

Pētījumā PEGASUS aizdusa tika novērota 14,2% pacientu, kas divas reizes dienā lietoja pa 60 mg tikagrelora, un 5,5% pacientu, kas lietoja tikai ASS. Tāpat kā pētījumā PLATO, visbiežāk novērotā aizdusa bija viegla vai vidēji smaga (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti, kuriem tika novērota aizdusa, parasti bija gados vecāki vai ar tādām, kuriem pētījuma sākumā bija aizdusa, HOPS vai astma.

#### Izmeklējumi

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās: PLATO pētījumā urīnskābes seruma normas augšējā robežā pārsniedza 22% pacientu, kas saņēma tikagreloru, salīdzinājumā ar 13% pacientu, kas saņēma klopidogrelu. Pētījumā PEGASUS attiecīgais skaits bija 9,1, 8,8 un 5,5% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas. Lietojot tikagreloru, vidējais urīnskābes seruma palielinājums par aptuveni 15% salīdzinājumā ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidogrelu, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas samazinājums līdz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidogrela lietotājiem samazināšanās nenovērojama. Pētījumā PEGASUS pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu lietošanas 6,3 un 5,6% pacientu pēc attiecīgi 90 un 60 mg tikagrelora devu lietošanas seruma pārbaudītajos paaugstinātajos vidējais urīnskābes līmenis, bet 1,5% placebo grupas pacientu urīnskābes līmenis pazeminājās. Pētījumā PLATO kā BP novērota podagriska artrīta sastopamība tikagrelora grupā bija 0,2% pret 0,1% klopidogrela grupā. Pētījumā PEGASUS attiecīgā podagriska artrīta sastopamība raksturojošie skaits bija 1,6, 1,5 un 1,1% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu ieviešanas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādu iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikuma minētā nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot vienreizēju 900 mg lielu devu, tikagrelora panesamība ir laba. Vienreizējās pieaugošās devas pētījumā devu ierobežoja toksiskā ietekme uz kuņģa-zarnu traktu. Citas klīniskās izmeklēšanas parādīja, ka var rasties pēdējās šādas gadījumā, ir elpas trūkums un ventrikulārās pauzes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

EKG uzraudzība jāapsver pēdējās šādas izraisīto blakusparādību gadījumā.

Pašlaik nav antidota, kas varētu novērst tikagrelora ietekmi, un tikagrelors nav dializējams (skatīt 5.2. apakšpunktu). Veicot pēdējās šādas ārstēšanu, jāievēro vietējās standarta medicīniskās prakses. Paredzamā pirmās tikagrelora lietošanas ietekme ir ilglaicīgs asiņošanas risks saistīts ar trombocītu inhibīciju. Maz ticams, ka pacientiem ar asiņošanu, ir klīniskais ieguvums no trombocītu transfūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja rodas asiņošana, jāveic piemēroti atbalstošie pasākumi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, AT kods: B01AC24

#### Darbības mehānisms

Briļķu satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltriazolpirimidīnu (CPTP) klases vielu grupas un kas ir perorāli, tieši iedarbīgs, selektīvs un atgriezeniski saistošs P2Y<sub>12</sub> receptoru antagonists, kas novērš ADF medītu trombocītu aktivizāciju un agregāciju. Tikagrelors neietekmē pašu ADF saistīšanās vietu, bet gan trombocītu P2Y<sub>12</sub> ADF receptorus, lai novērstu signāla pārvadi. Tā kā trombocīti piedalās aterosklerotiskās slimības trombotisko komplikāciju izraisīšanā un attīstībā, trombocītu funkciju inhibīcija ievērojami samazinājis KV epizožu risku, tādēļ kardiķi, MI un insults.

Tikagrelors arī paaugstina lokālo endogēno adenozīna līmeni, inhibējot ekvilibratīvo nukleozīdu transportieri-1 (ENT-1).

Dokumentāli pierādīts, ka tikagrelors palielina adenozīna izraisīto efektu veselām personām un pacientiem ar AKS: vazodilatāciju (noteikts pēc koronāro asins plūsmas līmeņa palielināšanās veselīgiem voluntieriem un AKS pacientiem); galvassāpes; trombocītu funkciju samazināšanās (asins analīzes *in vitro* un aizdusu. Tomēr, nav novērota skaidri noteikta saistība starp adenozīna līmeņa palielināšanos un klīnisko iznākumu (t. i. saslimstību un mirstību).

#### Farmakodinamiskā ietekme

##### Darbības kums

Pacientiem ar stabili koronāro artēriju slimību (KAS), lietojot ASS, tikagreloram konstatēts šīs farmakoloģiskās darbības kums, par ko liecina tikagrelora vidējās trombocītu agregācijas inhibīcija (IPA) 0,5 stundas pēc 180 mg pieņemšanas devas lietošanas par aptuveni 41%, maksimālo IPA efektu 89% sasniedzot 2-4 stundas pēc devas lietošanas, un šī ietekme saglabājas 2-8 stundas. 90% pacientu 2 stundas pēc devas lietošanas tika sasniegta galīgā apjoma IPA > 70%.

##### Darbības beigšanās

Jāpiemēro koronāro artēriju šuntēšana (KAŠ), asiņošanas risks ar tikagreloru ir liels, salīdzinot ar klopidogrelu, ja lietošana pārtraukta mazāk nekā 96 stundas pirms procedūras.

##### Informācija par terapijas maiņu

Nomainot terapiju no 75 mg klopidogrela devas uz 90 mg tikagrelora devas (divas reizes dienā), absolūtā IPA palielinās par 26,4% un, nomainot terapiju no tikagrelora uz klopidogrelu,



absolūt IPA samazināts par 24,5%. Pacientiēm terapiju no klopidogrela uz tikagreloru var nomainīt bez antiagreganta darbības pārtraukuma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu ir iegūti divos 3. fāzes pētījumos:

pētījums PLATO (“PLATelet Inhibition and Patient Outcomes”), kura laikā tikagrelors tika salīdzināts ar klopidogrelu, abas zāles lietojot kombinācijā ar ASS un citu standarta terapiju; pētījums PEGASUS TIMI-54 (“PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients”), kura laikā tikagrelora un ASS kombinācija lietošana tika salīdzināta ar ASS lietošanu monoterapijas veidā.

#### Pētījums PLATO (par pacientiem ar akūtiem koronāriem sindromiem)

PLATO pētījumā iekļauti 18 624 pacienti, kuri bija nokuvuši rīsta redzeslokā 24 stundu laikā pēc nestabilas stenokardijas (NS), miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) vai miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (STEMI) simptomu rašanās un saskaņoti tika ārstēti medikamentozā vai ar perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai veicot KAS.

#### Klīniskā efektivitāte

Uz katru dienu lietotas ASS fona, lietojot tikagreloru 90 mg 2 reizes dienā, konstatājama, ka Brilique ir pārāks par klopidogrelu 75 mg dienā, novēršot salikto vārtu raksturlielumu KV nāvi, MI vai insultu, ar atširbu, ko nosaka KV nāve un MI. Pacienti, kas saņēma 300 mg slodzes devu klopidogrela (iespējams 600 mg pie PCI) vai 180 mg tikagrelora.

Rezultāts tika sasniegts agrāni (absolūtā riska samazinājums (*Absolute Risk Reduction* [ARR]) 0,6% un relatīvā riska samazinājums (*Relative Risk Reduction* [RRR]) 12% pēc 30 dienām), stabils rīstīšanas efekts saglabājās visu 12 mēnešu periodu, kur rezultāts ARR bija 1,9% gadā ar RRR 16%. Tas liecina, ka pacientus ar tikagreloru 90 mg divas reizes dienā var ārstēt līdz 12 mēnešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstējot 54 AKS slimniekus ar tikagreloru nevis klopidogrelu, tiks novērsti viens aterosklerotisks notikums, ārstējot 91 pacientu, tiks novērsti viens KV nāves gadījums. (skatīt 1. attēlu un 4. tabulu).

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājums ar klopidogrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ģenētiķa masas, dzimuma, cukura diabēta, tranzitoras išēmijas lēkmes vai nehemorāģiska insulta anamnēzes, revaskularizācijas, vienlaikus terapijas, tostarp heparīna, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkļa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un randomizācijas brīdī plānotās terapijas veida (invazīva vai medikamentozā).

Konstatējama vāji nozīmīga rīstīšanas saistība ar reģionu, lai gan primārā vārtu raksturlieluma riska attiecība (RA) citās pasaules daļās ir labvēlīga tikagreloram, Ziemeļamerikā ir labāka klopidogrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās populācijas (mijiedarbības vārtība = 0,045). Papildus analīze liecina par iespējamu mijiedarbību ar ASS devumu, novērojama samazinātu tikagrelora efektivitāti, pieaugot lietotajam ASS devumam. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar tikagreloru, ieteicams ASS uzturošā deva ir 75-150 mg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

1. attēl redzams aprēķinātais risks līdz kāda salikta efektivitātes vērtību raksturlieluma traucējuma pirmajai epizodei.

### 1. attēls. Salikta primārā klīniskā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI un insulta) analīze pētījumā PLATO

Tikagrelors mazina primārā saliktā vērtētā raksturlieluma sastopamību salīdzinājumā ar klopidogrelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (4. tabula). Tādējādi 90 mg Brilique devas divas reizes dienā kopā ar mazāku ASS devu var lietot pacientiem ar AKS (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacelumu [NSTEMI] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacelumu [STEMI]), ar klīniski kontroltiem pacientiem, kā arī pacientiem, kas tiek kontrolti ar perkutānām koronāras intervencēm (PKI) vai koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) palīdzību.

### 4. tabula. Primārā un sekundārā efektivitātes vērtētā raksturlieluma analīze (PLATO pētījums)

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333</b>	<b>Klopidogrels 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (% gadā)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% TI)</b>	<b># vērtība</b>
KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānotā invazīvā terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plānotā medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV nāve	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333</b>	<b>Klopidogrelis 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (% gadā)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% TI)</b>	<b># vērtība</b>
MI (iz emot latentu MI) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 ( 5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebk da iemesla n ve, KV n ve, MI (iz emot latentu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 ( 8, 23)	0,0001
KV n ve, MI kop , insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 ( 5, 19)	0,0006
Jebk da c lo a n ve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 ( 8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = (*absolute risk reduction*) absol t riska samazin jums; RRR = (*relative risk reduction*) relat v riska samazin jums = (1-riska attiec ba) x 100%. Negat vs RRR liecina par relat v riska palielin šanos.

<sup>b</sup>Iz emot latentu MI gad jumus.

<sup>c</sup>NRI = nopietna recidiv joša iš mija; RI = recidiv joša iš mija; TIL = tranzitora iš mijas l kme; ATT = arteri ls trombotisks trauc jums. MI gad jumi kop ietver latentu MI, par trauc juma datumu nosakot konstat šanas dienu.

<sup>d</sup>Nomin la noz m bas v rt ba; visas citas ir ofici li statistiski noz m gas p c iepriekš defin tas hierarhijas p rbaudes.

#### *PLATO en tiskais papildp t jums*

CYP2C19 un ABCB1 genotip šana 10 285 PLATO pacientiem sniedza inform ciju par genotipa grupu saist bu ar PLATO izn kumiem. Brilique p r kumu p r klopidogrelu noz m gu KV trauc jumu mazin šan pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips b tiski neietekm ja. L dz gi k PLATO p t jum kopum , kop jais PLATO smagas asi ošanas gad jumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatš r s, neatkar gi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kuriem zudusi viena vai vair kas CYP2C19 funkcion l s al les, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaist ta PLATO smaga asi ošana rad s biež k nek klopidogrela lietot jiem, bet pacientiem, kuriem funkcion l s al les nebija zudušas, šis biežums bija l dz gs k klopidogrelam.

#### *Saliktais efektivit tes un drošuma raksturlielums*

Saliktais efektivit tes un drošuma raksturlielums (KV n ve, MI, insults vai PLATO defin ti smagas asi ošanas gad jumi kopum ) liecina, ka tikagrelora lab ko efektivit ti sal dzin jum ar klopidogrelu smagas asi ošanas gad jumi 12 m nešu laik p c AKS nemazina (ARR 1,4%, RRR 8%, RA 0,92; p=0,0257).

#### *Kl niskais drošums*

#### *Holtera papildp t jums*

Lai p t tu kambaru darb bas pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO p t jum , p tnieki veica Holtera monitor šanu gandr z 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pieraksti gan AKS ak tas f zes laik , gan p c viena m neša. Prim rais interes jošais main gais raksturlielums bija 3 sekundes ilgu kambaru darb bas paužu rašan s. Lietojot tikagreloru, ak t f z kambaru darb bas pauzes rad s vair k pacientiem (6,0%) nek lietojot klopidogrelu (3,5%), p c l m neša attiec gi 2,2% un 1,6% (skat t 4.4. apakšpunktu). AKS ak t s f zes laik kambaru darb bas pauzes bija izteikt kas pacientiem ar HSM anamn z , kas sa ma tikagreloru (9,2% pret 5,4%

pacientiēm bez HSM anamnēzē; pacientiem, kas saņēma klopidogrelu 4,0% pret 3,6% pacientiem bez HSM vēsturē). Šo nelīdzsvarotību nenovēroja 1 mēneša laikā: 2,0% pret 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru attiecīgi ar un bez HSM anamnēzē; un 3,8% pret 1,4%, saņemot klopidogrelu. Šajās pacientu populācijās klīniskā nelabvēlīgā sekas neradījās (ieskaitot sirds ritma devēju implantāciju).

#### Pētījums PEGASUS (miokarda infarkts anamnēzē)

Pētījums PEGASUS TIMI-54 bija starptautisks daudzcentru randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts notikumu pētījums ar paralēlām grupām. Pētījumā piedalījās 21 162 pacienti, un tām rīcība bija vērtēt aterosklerozes notikumu profilaksi, pacientiem ar MI anamnēzi un citiem aterosklerozes riska faktoriem lietojot divas tikagrelora devas (pa 90 vai 60 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar ASS terapiju, lietojot mazas devas (75–150 mg), šūdu terapiju salīdzinot ar ASS monoterapiju.

Pacienti bija piemēroti dalībai pētījumā, ja viņi bija vismaz 50 gadus veci, viņu anamnēzē bija MI (1–3 gadus pirms randomizācijas) un bija vismaz viens no šiem aterosklerozes riska faktoriem – vecums ≥ 65 gadi, medikamentozā hipertensija, cukura diabēts, otrs agrāks bijis MI, vairāku asinsvadu KSS simptomi vai hroniski nieru darbības traucējumi (bet ne termināls stadijā).

Pacienti nebija piemēroti, ja viņiem pētījuma periodā bija plānots P2Y<sub>12</sub> receptoru antagonista, dipiridamola, cilostazola vai antikoagulantu terapija, ja viņiem bija ar asiņošanu saistītas patoloģijas vai išēmisks insults vai intrakraniālā asiņošana anamnēzē, audzēja centrālajai nervu sistēmai vai intrakraniālā asinsvadu anomālijas vai ja viņiem pēdējās sešus mēnešus anamnēzē bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai pēdējo 30 dienu anamnēzē bija plaša ķirurģiska operācija.

*Klīniskā efektivitāte*

## **2. attēls. Saliktā primārā klīniskā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI un insulta) analīze pētījumā PEGASUS**

**5. tabula. Pētījumā PEGASUS novērotā primārā un sekundārā efektivitātes vērtētā raksturlieluma analīze**

Raksturojums	60 mg tikagrelora divas reizes dienā +ASS n = 7045			tikai ASS n = 7067		# vērtība
	Pacienti, kam bijuši notikumi	K-M%	RA (95 % TI)	Pacienti, kam bijuši notikumi	K-M%	
Primārais vērtētais raksturlielums						
Salikts - KV n ve/MI/insults	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74–0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV n ve	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
Insults	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57–0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundārais vērtētais raksturlielums						
KV n ve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	0,83 (0,68–1,01)	3,4%	–
Jebkura c lo a n ve	289 (4,1%)	289 (4,1%)	0,89 (0,76–1,04)	326 (4,6%)	326 (4,6%)	–

Riska attiecība un p-vērtības ir aprēķinātas atsevišķi, salīdzinot tikagrelora un ASS terapiju. Aprēķināta ir izmantots Koksas proporcionālā riska modelis, kur terapijas grupa ir viens galvenais paskaidrojošais parametrs. Procentu laiks KM aprēķināts pēc 36 mēnešiem.

Piebilde: komponentu KV n ve, MI un insulta pirmo notikumu skaits ir patiesais katra komponenta pirmo gadījumu skaits, kas nepapildina saliktā vērtētā raksturlieluma gadījumu skaitu.

(s) norāda uz statistisku nozīmību.

TI – ticamības intervāls; KV – kardiovaskulārais sistēmas; RA – riska attiecība; KM – Kaplana-Meijera; MI – miokarda infarkts.

n – pacientu skaits.

Saistība ar artēriju trombozes profilaksi gan 60 mg, gan 90 mg tikagrelora devu un ASS kombinācijas shēmā bija iedarbīgāka par ASS monoterapijas shēmu (saliktais vērtētais raksturlielums: KV n ve, MI un insults), turklāt terapijas efekts pastāvīgi saglabājās visā pētījuma periodā – pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas relatīvā riska samazināšanās (RRS) un absolūtā riska samazināšanās (ARS) bija attiecīgi 16 un 1,27%, bet pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas RRS un ARS bija attiecīgi 15 un 1,19%.

Lai gan 90 un 60 mg devu efektivitāte bija līdzīga, ir pierādījumi tam, ka saistība ar asiņošanas un aizdusas risku mazāka bija labāka panesama un drošāka. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir MI, turklāt ir aterotrombozes notikumu risks, aterotrombozes (KV n ve, MI un insulta) notikumu profilaksei ir ieteicams divas reizes dienā lietot 60 mg Brilique devas kombināciju ar ASS.

Salīdzinot ar ASS monoterapiju divas reizes dienā lietotas 60 mg tikagrelora devas nozīmīgi samazināja primārā saliktā vērtētā raksturlieluma (KV n ve, MI un insulta) gadījumu sastopamību. Primārā saliktā vērtētā raksturlieluma notikumu sastopamības samazināšanos veicināja visi saliktā vērtētā raksturlieluma komponenti (saistība ar KV n ve, MI un insulta sastopamību RRS bija attiecīgi 17, 16 un 25%).

Saistība ar salikto vērtēto raksturlielumu RRS no 1. līdz 360. dienai (17%) bija līdzīga tai, kas novērota, sākot ar 361. dienu (16%). Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Nav pierādīts ieguvums no tikagrelora lietošanas (primārā saliktā vērtētā raksturlieluma samazināšanās KV n ve, MI un insults, taču paaugstinājās smaga asiņošana), kad tikagrelors 60 mg

divas reizes dienā tika lietots kl niskiem stabiliem pacientiem >2 gadus pēc miokarda infarkta, vai vairākkārt vienu gadu pēc pirmās šānas ar citu adenoza difosforāta (ADF) inhibitoru.

#### *Kl niskais drošums*

Ar 60 mg tikagreloru pirmajiem pacientiem vecākiem par >75 gadiem lietošanas pārtraukšanas biežums asiņošanas un aizdusas dūbija augstāks (42%), salīdzinot ar jauniekiem pacientiem (diapazons: 23-31%), un salīdzinot ar placebo vairākkārt 10% (42% pret 29%) pacientu virs >75 gadiem.

#### Pediātriskā populācija

Randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu III fāzes pētījumā (HESTIA 3) 193 pediātriskie pacienti (vecums no 2 līdz 18 gadiem) ar sirpjveidšānu slimību tika randomizēti, lai sāņemtu vai nu placebo, vai tikagreloru devās no 15 mg līdz 45 mg divas reizes dienā atkarībā no ķermeņa masas. Tikagrelora lietošanas rezultātā trombocitū inhibīcijas mediālā dzīvāstāvoklī bija 35% pirms zāļu devas lietošanas un 56% 2 stundas pēc zāļu devas lietošanas.

Vērtējot pēc vazoklūzīvās krāzes biežuma, netika novērotas ieguvums no tikagrelora lietošanas salīdzinājumā ar placebo.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Brilique visās pediātriskās populācijas apakšgrupās pieakšiem koronāriem sindromiem (AKS) un miokarda infarkta (MI) anamnēzē (informāciju par pediātrisko populāciju skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tikagreloram piemērotā lineārā farmakokinētika, un tikagrelora un aktīvā metabolta (AR-C124910XX) iedarbība ir aptuveni proporcionāla devai līdz 1260 mg.

#### Uzsūkšanās

Tikagrelora uzsūkšanās ir strauja, un vidējais  $t_{max}$  ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenā cirkulācijā metabolta AR-C124910XX (ar aktīvo) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un vidējais  $t_{max}$  ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc vienas 90 mg tikagrelora devas iekšējās lietošanas tukšā dūbā veselīgiem brīvprātīgajiem  $C_{max}$  ir 529 ng/ml, un AUC ir 3451 ng·h/ml. Metabolta un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28  $C_{max}$  un 0,42 AUC. Tikagrelora un AR-C124910XX farmakokinētika pacientiem ar MI anamnēzē bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AKS. Pamatojoties uz pētījuma PEGASUS populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas  $C_{max}$  lādzsvāra koncentrācija ir 391 ng/ml, un AUC ir 3801 ng·h/ml. Pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas  $C_{max}$  lādzsvāra stāvoklī ir 627 ng/ml, un AUC ir 6255 ng·h/ml.

Aprēķinot, ka tikagrelora vidējā absolūtā biopieejamība ir 36%. Treknā maltētikā tikagrelora AUC palielinājās par 21% un aktīvā metabolta  $C_{max}$  samazinājās par 22%, bet tikagrelora  $C_{max}$  vai aktīvā metabolta AUC neietekmēja. Uzskata, ka šā mēģinājumā ir minimāla klīniskā nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot šānas laikā vai neatkarīgi no diēnas režīma. Tikagrelors, kā arī aktīvais metabolts ir P-gp substrāts.

Tikagreloram sāberztu tablešu maisījumā ar ūdeni, perorāli lietojamam vai ievadātam caur nazogastrālo zondi kūnā salīdzināma biopieejamība ar veselu tableti saistībā ar AUC un  $C_{max}$  tikagreloram un taktīvajam metabolātam. Šākotnējā pakāūšana iedarbībāi (0,5 un 1 h pēc devas) no tikagrelora tabletes, kas sajaukta ar ūdeni bija augstāka salīdzinājumā ar veselu tableti, ar identiskām koncentrācijām (no 2 līdz 48 h iedarbībā pēc tam).

#### Izklīde

Tikagrelora izkļiedes tilpums l dzsvara apstākos ir 87,5 l. Tikagrelors un tā aktīvais metabolīts plaši saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (>99,0%).

#### Biotransformācija

CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina tikagrelora metabolismu un aktīvā metabolīta veidošanos, un tā mijiedarbība ar citiem CYP3A substrātiem ir diapazonā no aktivizēšanas līdz inhibīcijai.

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvs, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y<sub>12</sub> ADF receptori. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

#### Eliminācija

Galvenais tikagrelora eliminācijas ceļš ir metabolisms aknās. Lietojot radioaktīvu zīmogu, vidējais radioaktīvās aktivitātes ir aptuveni 84% (57,8% izkļūst ar urīnu, 26,5% ar izkārnījumiem). Gan tikagrelora, gan aktīvā metabolīta izdalīšana apjoms ar urīnu bija mazāka nekā 1% devas. Galvenais aktīvā metabolīta eliminācijas ceļš ar vislielāko varbūtību ir sekrēcija ar žulti. Vidējais t<sub>1/2</sub> bija aptuveni 7 stundas tikagreloram un 8,5 stundas aktīvam metabolītam.

#### pašas pacientu grupas

##### Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskās analīzes populācijā gados vecākiem AKS pacientiem (>75 g. v.) salīdzinājums ar jauniešu pacientiem novēroja izteiktāku tikagrelora (gan C<sub>max</sub>, gan AUC palielinājumu par aptuveni 25%) un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām. (Skatīt 4.2. apakšpunktā).

##### Pediātriskā populācija

Pieejami ierobežoti dati par bērniem ar sirpjveida šūnu slimību. (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktā). HESTIA 3 pētījumā pacientiem no 2 līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa bija 12 līdz 24 kg, > 24 līdz 48 kg un > 48 kg, tikagreloru lietoja bērniem paredzētā 15 mg disperģamā tablešu veidā attiecīgi 15, 30 vai 45 mg divas reizes dienā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, vidējais AUC l dzsvara stāvoklī bija no 1095 ng\*h / ml līdz 1458 ng\*h/ml, un vidējais C<sub>max</sub> bija no 143 ng/ml līdz 206 ng/ml.

##### Dzimums

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, novēroja izteiktāku tikagrelora un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām.

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājums ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatīna klārenss < 30 ml/min) tikagrelora iedarbība bija par aptuveni 20% mazāka un tā aktīvā metabolīta iedarbība bija par aptuveni 17% augstāka.

Pacientiem ar nieru slimību gala stadijā, kuriem veic hemodialīzi salīdzinājums ar atbilstošiem cilvēkiem bez dialīzes, saņemot 90 mg tikagrelora vienu reizi dienā, AUC un C<sub>max</sub> bija lielāks par attiecīgi 38% un 51%, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru funkciju. Līdzīgi tikagrelora iedarbības pieaugums tika novērots, kad tikagreloru sāma uzreiz pirms dialīzes (attiecīgi 49% un 61%), par to, ka tikagrelors nav dialīzējam. Mazāka mērījuma pieauguma aktīvā metabolīta iedarbība (AUC 13-14% un C<sub>max</sub> 17-36%). Pacientiem ar nieru slimību gala stadijā tikagrelora ietekme uz trombocītu agregācijas inhibīciju (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) nebija atkarīga no dialīzes un bija līdzīga pacientiem ar normālu nieru funkciju (skatīt 4.2. apakšpunktā).

##### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem salīdzinājums ar atbilstošiem veselīgiem cilvēkiem tikagrelora C<sub>max</sub> un AUC bija lielāks par attiecīgi 12% un 23%, tomēr tikagrelora

IPA efekts ab s grup s bija l dz gs. Pacienti ar viegliem aknu darb bas trauc jumiem deva nav j piel go. Tikagrelors nav p t ts pacienti ar smagiem aknu darb bas trauc jumiem, un nav inform cijas par farmakokin tiku pacienti ar vid ji smagiem aknu darb bas trauc jumiem. Pacienti, kuriem p t juma s kum bija m reni vai izteikti palielin tas aknu darb bu raksturojošo anal žu rezult tu v rt bas, tikagrelora koncentr cija kopum bija l dz ga vai nedaudz liel ka par to, kas nov rota tiem pacienti, kuriem p t juma s kum nebija palielin tas min to rezult tu v rt bas. Pacienti ar m reniem aknu darb bas trauc jumiem nav j iesaka piel got devu (skat t 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Etnisk pieder ba

Azi tu izcelsmes pacienti vid j biopieejam ba sal dzin jum ar balt s rases p rst vjiem ir par 39% liel ka. Pacienti, kuri paši sevi atzinuši par meln dainiem, tikagrelora biopieejam ba bija par 18% maz ka nek balt s rases pacienti. Kl nisk s farmakolo ijas p t jumos tikagrelora iedarb ba ( $C_{max}$  un AUC) jap u pacienti bija par aptuveni 40% (20% p c tam, kad veikta piel gošana atbilstoši erme a masai) liel ka nek balt s rases p rst vjiem. Pacienti, kuri sevi identific k sp i vai lat amerik i, tikagrelora iedarb bas intensit te ir l dz ga tai, kas nov rota eiropie diem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Nekl niskajos standartp t jumos ieg tie dati par tikagrelora un t galven metabol ta farmakolo isko drošumu, vienreiz ju un atk rtotu devu toksicit ti un genotoksicit ti neliecina par nepie emamu blakuspar d bu risku cilv kam.

Vair k m dz vnieku sug m nov roja ku a-zarnu trakta kairin jumu pie kl niski atbilstoša iedarb bas l me a (skat t 4.8. apakšpunktu).

Lietojot tikagreloru liel dev žurku m t t m, konstat ta palielin ta dzemdes audz ju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopam ba. Dzemdes audz ju rašan s meh nisms ir dr z k hormon l l dzsvara trauc jumi, kas žurk m var ietekm t audz jus. Iesp jams, aknu adenomu rašan s meh nisms ir grauz ju-specifiska enz mu indukcija akn s. T d maz ticams, ka kancerogenit tes p t jumus var attiecin t uz cilv kiem.

Žurk m, lietojot m t tei toksisku devu, nov roja nelielas att st bas anom lijas (drošuma robeža 5,1). Trušu m t t m, kas lietojušas lielas devas, bez toksiskas ietekmes uz m t ti, aug iem nov rota neliela aknu nobriešanas un skeleta att st bas aizkav šan s (drošuma robeža 4,5).

Ar žurk m un trušiem veiktajos p t jumos konstat ta toksiska ietekme uz reprodukt vo funkciju ar nedaudz samazin tu erme a masas pieaugumu m t t m un samazin tu jaundzimušo dz votsp ju un erme a masu dzimšanas br d , k ar ar aizkav tu augšanu. Tikagrelors izrais ja neregul rus ciklus (galvenok rt ciklu pagarin šanos) žurku m t t m, bet neietekm ja kop jo augl bu žurku t vi iem un m t t m. Ar radiolo iski iez m tu tikagreloru veiktajos farmakokin tikas p t jumos pier d ts, ka pamatsavienojums un t metabol ti žurk m izdal s ar m tes pienu (skat t 4.6. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mann ts (E421)

Kalcija hidrog nfosf ta dihidr ts

Magnija stear ts (E470b)

A tipa n trija cietes glikol ts

Hidroksipropilceluloze (E463)



#### Tabletes apvalks

Titāna dioksīds (E171)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 400

Hipromeloze (E464)

#### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

#### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zīdītājiem nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH-PVDH/Al caurspīdīgs blisteris (ar simboliem saule un mēness) pa 10 tabletēm; kastīte pa 60 tabletēm (6 blisteri) un 180 tabletēm (18 blisteri).

PVH-PVDH/Al caurspīdīgs kalendāra blisteris (ar simboliem saule un mēness) pa 14 tabletēm; kastīte pa 14 tabletēm (1 blisteris), pa 56 tabletēm (4 blisteri) un pa 168 tabletēm (12 blisteri).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/655/007-011

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 3. decembris

Pārreģistrācijas datums: 2015. gada 17. jūlijs

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Saskaņotā informācija par šīm izmaiņām ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora (*ticagrelor*).

Pilnu palgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apas, abpusēji izliektas, dzeltenas tabletes ar apzīmējumu „90” virs „T” vienpusē un gludas no otras puses.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Brilique, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir indicēts aterotrombotisku traucējumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar:

akūtu koronāro sindromu (AKS);

miokarda infarktu (MI) anamnēzē un aterotrombotisku notikumu attīstības lielu risku (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktus).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pacientiem, kuri lieto Brilique, katru dienu jālieto ar maza (75–150 mg) ASS balstdeva, ja vien nav kontrindikāciju pašam pacientam.

#### Akūti koronārie sindromi

Brilique terapija jāskatās vienreizēju 180 mg pieņemamo devu (divas tabletes pa 90 mg) un pēc tam jāturpina lietot pa 90 mg divreiz dienā.

AKS pacientiem ir ieteicama 12 mēnešu ilgā ārstēšana ar 90 mg Brilique devām, ja vien nav klīniski indicēta terapijas pārtraukšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Miokarda infarkts anamnēzē

Brilique 60 mg divas reizes dienā ir ieteicama deva, lai pagarinātu ārstēšanas laiku pacientiem ar MI anamnēzē vismaz vienu gadu, un ir liels aterotrombozes attīstības risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). AKS pacientiem ar lielu artēriju trombozes notikumu risku terapiju vislabāk sākt kā terapijas pagarinājumu pēc katrā vienu gadu ilgā ārstēšanas ar 90 mg Brilique devām vai ar citu adenozinādifosfāta (ADF) receptoru inhibitoru. Terapiju var sākt ar nevis katru divus gadus pēc MI vai viena gada laikā pēc agrāk izmantotā ADF receptoru inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Ja nepieciešama terapijas maiņa, pirmā Brilique zāļu deva jāordinē 24 stundas pēc pēdējās cita antiagreganta devas lietošanas.

### Izlaista deva

Jā izvairās no terapijas kārtošanas. Pacientam, kurš izlaiž Brilique devu, jā notiek laiks, j lieto tikai viena tablete (nākamā deva).

### pašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Tikagrelora lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav piemērojama, tādēļ šiem pacientiem tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Par pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, ir pieejama tikai ierobežota informācija. Devas pielāgošana netiek ieteikta, tomēr tikagrelors jā lieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Nav informācijas par tikagrelora drošumu un efektivitāti bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Tikagrelors nav piemērots lietošanai bērniem ar sirpjveida šūnu slimību (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Iekšējai lietošanai.

Brilique var lietot šādas laiks vai neatkarīgi no diennei.

Pacienti, kuri nevar norīt vesulu tableti, tabletes var sasmalcināt smalkā pulverī, sajaukt ar pusgriķi un nekavējoties izdzert. Griķi izskalot, piepildot to vēlreiz līdz pusē ar ūdeni, un saturu izdzert. Maisījums var tikt ievadīts caur nazogastrālā zondi (CH8 vai lielāku). Ūdeni svarīgi ir izskalot nazogastrālā zondi ar ūdeni pēc maisījuma ievadīšanas.

## **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajiem palīgvielām (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Aktīva patoloģiska asiņošana.
- Intrakraniālā asiņošana anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- Tikagrelora vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, klaritromicīnu, nefazodonu, ritonavīru un atazanavīru), jo vienlaikus lietošana var ievērojami palielināt tikagrelora iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Asiņošanas risks

Tikagrelora lietošana pacientiem ar diagnosticētu palielinātu asiņošanas risku jāizvērtē, ņemot vērā ieguvumu, ko sniedz aterosklerotiskā traucējumu novēršana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ja klātniski indikācija, tikagrelors jā lieto piesardzīgi šādām pacientu grupām:

pacientiem ar noslieci uz asiņošanu (piemēram, pēc nesenas traumas vai nesenas veiktas operācijas ar asinsreces traucējumiem, pēc aktīvas vai nesenas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas) vai kuriem ir paaugstināts traumu risks. Tikagrelora lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu patoloģisku asiņošanu, pacientiem ar intrakraniālu asiņošanu un

pacientiēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu);  
pacientiēm, kuri 24 stundu laikā pēc tikagrelora devas lietošanas vienlaikus lieto zāles, kas var palielināt asiņošanas risku (piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), perorālos antikoagulantus un/vai fibrinolītiskos līdzekļus).

Veseliem bērniem trombocitotransfūzija nenovērš tikagrelora trombocitroiedarbību, un pacientiēm ar asiņošanu klīniskais ieguvums ir maz ticams. Tā kā tikagrelora lietošana vienlaikus ar desmopresīnu nav saistīta ar asiņošanas standartlaiku, ir maz ticams, ka desmopresīns būs efektīvs klīniski nozīmīgos asiņošanas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antifibrinolītiskie līdzekļi (aminokapronskābe vai traneksamskābe) un/vai rekombinants VIIa faktors var veicināt hemostāzi. Tikagrelora lietošanu drīkst atsūkt pēc tam, kad ir noteikts asiņošanas cēlonis, un tas tiek kontrolēts.

#### Operācija

Pacientiēm jāiesaka informēt ārstus un zobārstus par tikagrelora lietošanu pirms jebkuras plānotas operācijas un jebkuru jaunu zāļu lietošanas.

PLATO pētījumā pacientiēm, kuriem tiek veikta koronārsartārijas šuntēšana (KAS), lietojot tikagreloru, bija vairāk asiņošanas gadījumu, salīdzinot ar klopidoģreļu, pērtāucot terapiju 1 dienu pirms operācijas, bet smagu asiņošanas gadījumu biežums bija līdzīgs pēc klopidoģrela lietošanas terapijas pērtāukšanas 2 vai vairāk dienās pirms operācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam jāveic plānotā operācija un antiāģreganta iedarbība nav vēlāma, Brilique lietošana jāpērtāuc 5 dienas pirms operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Pacienti, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults

Saskaņā ar pētījumā PLATO iegūtajiem rezultātiem pacientus AKS pacientus, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults, var ārstēt ar tikagreloru ne ilgāk kā 12 mēnešus.

Pētījumā PEGASUS netika iekļauti pacienti, kam anamnēzē ir MI un iepriekš pierasts išēmisks insults, tādēļ šiem pacientiem datātā par vienu gadu ilgkārtēšana nav ieteicama.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem tikagrelora lietošana ir kontrindicāta (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Pieredze par tikagrelora lietošanu pacientiēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota, tādēļ attiecībā uz šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tikagrelora terapijas laikā, salīdzinot ar klopidoģreļu, monitorējot ar Holtera EKG, ir novērotas galvenokārt asimptomātiskas ventrikulāras pauzes. Pacientus ar palielinātu bradikardijas risku (piemēram, pacientus bez elektrokardiostimulatora, kuriem ir sinusa mezģļa vājuma sindroms, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde vai ar bradikardiju saistīti sindromi) izslēdz no galveniem pētījumiem, kur tika vērtēta tikagrelora drošums un efektivitāte. Tādēļ ierobežotās klīniskās pieredzes dēļ šiem pacientiem tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildus jāievēro piesardzība, lietojot Brilique vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju. Tomēr PLATO pētījumā nenovērojama klīniski nozīmīga blakusparādība, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairāk zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% beta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazams un verapamils, un 4% digoksīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PLATO pētījumā Holtera apakšpētījumā AKS akūts infarkts laikā, pacientiēm, kuri lietoja tikagreloru bija vairāk ventrikulāras pauzes > 3 sekundēm, salīdzinot ar klopidoģreļu. Holtera konstatēto ventrikulāro paužu pieaugums ar tikagreloru AKS akūtajā fāzē bija lielāks pacientiēm ar hronisku sirds mazspēju (HSM), salīdzinot ar kopējo populāciju, bet nebija lielāks, lietojot tikagreloru 1 mēnesi vai salīdzinot ar klopidoģreļu. Šis atšķirības dēļ jāpārcēla pacientu grupā

nekonstatēja nelabvēlīgu klīnisku iznākumu (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devīja implantācijai) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēc iestāšanās perioda tika ziņots par bradikardiskiem notikumiem un AV blokādi pacientiem, kuri lieto tikagreloru (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt AKS pacientiem, kuriem sirds išēmija un vienlaikus lietotas zāles, kas samazina sirds darbības spēju vai ietekmē sirds vadīšanu, ir iespējami jaucifaktori. Pirms iestāšanās pielikuma ieviešanas jānoskaidro, vai pacienta klīniskais stāvoklis un vienlaikus lietotās zāles.

#### Elpas trūkums

Ziņots, ka ar tikagreloru ārstētajiem pacientiem ir bijusi aizdusa. Elpas trūkums parasti ir viegls vai vidēji smags un bieži izšķaidīts bez iestāšanās pārtraukšanas. Pacientiem ar astmu vai hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri lieto tikagreloru, var būt palielināts absolūtais elpas trūkuma risks. Pacientiem ar astmu un/vai HOPS anamnēzē tikagrelors jālieto piesardzīgi. Mehānisms nav noskaidrots. Ja pacients ziņo par pirmreizēju elpas trūkumu, tūlīt jānoskaidro šānos vai pastiprinātos šānos, jāveic pilnīga izmeklēšana un tikagrelora nepanesamības gadījumā jālietošana jāpārtrauc. Skatīt informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā.

#### Centrālā miega apnoja

Pēc iestāšanās perioda pacientiem, kuri lietoja tikagreloru, ziņots par centrālā miega apnoju, ieskaitot Čeina-Stoksa (*Cheyne-Stokes*) elpošanu. Ja ir aizdomas par centrālā miega apnoju, jāapsver turpmākā klīniskā uzraudzība.

#### Kreatinīna līmeņa palielināšanās

Tikagrelora terapijas laikā var palielināties kreatinīna līmenis asinīs. Mehānisms nav noskaidrots. Saskaņā ar klīnisko standartpraksi jāpārbauda nieru darbība. Pacientiem, kuriem ir AKS, nieru darbību ieteicams pārbaudīt ar vienu mēnesi pēc tikagrelora terapijas uzsākšanas, pašu uzmanību pievēršot 75 gadus veciem pacientiem, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar angiotensīna receptora blokatoriem (ARB).

#### Hiperurikēmija

Tikagrelora terapijas laikā ir iespējama hiperurikēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja tikagrelors tiek lietots pacientiem, kuriem anamnēzē ir hiperurikēmija vai podagrisks artrīts, ieteicams ieviest piesardzību. Piesardzības nolikums nav ieteicams lietot tikagreloru pacientiem ar urīnskābes nefropātiju.

#### Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

Pēc tikagrelora lietošanas sākuma ir ziņots par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP). Tai raksturīga trombocitopēnija un mikroangiopātiska hemolītiska anēmija vienlaikus ar neiroloģisku atarādi, nieru darbības traucējumiem vai drudzi. TTP ir potenciāli letāls stāvoklis, kad nepieciešama tūlītēja ārstēšana, ieskaitot plazmaferīzi.

#### Ietekme uz trombocītu funkcijas testiem, lai diagnosticētu heparīna izraisītu trombocitopēniju (HIT)

Heparīna inducētās trombocītu aktivizācijas (HIPA) tests, ko izmanto HIT diagnosticēšanai, anti-trombocītu faktora 4/heparīna antivielas pacienta serumā heparīna klātbūtnē aktivizē veselu donoru trombocītus.

Pacientiem, kuriem tika ordinēti tikagrelors, tika ziņots par kādāni negatīviem trombocītu funkcijas testa rezultātiem (iekāpjot, bet neaprobežojoties tikai ar HIPA testu), nosakot HIT. Tas ir saistīts ar to, ka tikagrelors testējamā P2Y<sub>12</sub> receptorus veselu donoru trombocītu pacientu serumā/plazmā. Lai interpretētu HIT trombocītu funkcijas testus, nepieciešama informācija par vienlaicīgu ārstēšanu ar tikagreloru.

Pacientiem, kuriem ir attīstījusies HIT, jānovērt ieguvuma/riska attiecība, turpinot ārstēšanu ar tikagreloru, ņemot vērā gan HIT protrombotisko stāvokli, gan paaugstinātu asiņošanas risku, lietojot vienlaikus antikoagulantus un tikagreloru.

### Citi brīdinājumi

Pamatojot ar PLATO pētījumu novērojumiem starp ASS uzturošo devu un tikagrelora relatīvo efektivitāti, salīdzinot ar klopidogrelu, vienlaicīga tikagrelora un lielas ASS uzturošās devas (> 300 mg) lietošana nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Priekšlaicīga terapijas pārtraukšana

Priekšlaicīga jebkura antiagreganta, tostarp Brilique, lietošanas pārtraukšana var palielināt kardiovaskulāras (KV) un ves, MI vai insulta risku pacienta pamatslimības dēļ. Tāpēc jāizvairās no priekšlaicīgas terapijas pārtraukšanas.

### Nātrija

Brilique satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību.

### Zāļu un citu produktu ietekme uz tikagreloru

#### CYP3A4 inhibitori

- Spēcīgi CYP3A4 inhibitori – ketokonazola lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielina tikagrelora  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 2,4 un 7,3 reizes. Aktīvā metabolīta  $C_{max}$  un AUC samazinājums par attiecīgi 89% un 56%. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (klaritromicīnam, nefazodonam, ritonavīram un atazanavīram) būs līdzīga ietekme, un tādēļ spēcīgo CYP3A4 inhibitoru vienlaicīga lietošana ar tikagreloru ir kontrindicāta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Mācīnī CYP3A4 inhibitori – diltiazema lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielina tikagrelora  $C_{max}$  par 69% un AUC 2,7 reizes un samazinā aktīvā metabolīta  $C_{max}$  par 38%, bet tās AUC nemainās. Tikagrelors diltiazemam plazmā neietekmē. Paredzams, ka citiem vājiem stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, eritromicīnam, un flukonazolam) būs līdzīga ietekme, un ar tos var lietot vienlaikus ar tikagreloru.
- Pēc liela greipfrūtu sulas daudzuma lietošanas (trīs reizes dienā pa 200 ml) ir novērots, ka divkārtīgi palielinās tikagrelora iedarbība. Paredzams, ka vairumam pacientu šāds paaugstinātais iedarbības lielums nebūs klīniski nozīmīgs.

#### CYP3A induktori

Lietojot rifampicīnu vienlaikus ar tikagreloru, samazinās tikagrelora  $C_{max}$  un AUC attiecīgi par 73% un 86%. Aktīvā metabolīta  $C_{max}$  nemainās un AUC samazinās par 46%. Paredzams, ka arī citi CYP3A4 induktori (piemēram, fenitoini, karbamazepīni un fenobarbitāli) samazinās tikagrelora iedarbību. Vienlaicīga tikagrelora lietošana ar spēcīgiem CYP3A induktoriem var samazināt tikagrelora iedarbību un efektivitāti, tādēļ vienlaicīga lietošana ar tikagreloru nav ieteicama.

#### Ciklosporīns (P-gp un CYP3A4 inhibitori)

Ciklosporīns (600 mg) lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielina tikagrelora  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 2,3 un 2,8 reizes. Ciklosporīns klīniski aktīvā metabolīta AUC palielina par 32% un  $C_{max}$  samazinā par 15%.

Nav pieejami dati par tikagrelora vienlaicīgu lietošanu ar aktīvo vielu, ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem un mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, tādām kā verapamils vai hinidīns), kas ar var palielināt tikagrelora iedarbību. Ja nevar izvairīties no vienlaikus lietošanas, šo zāļu lietošana jāveic piesardzīgi.

### Citi

Klīniski farmakoloģiskās mijiedarbības pētījumi liecina, ka tikagrelora lietošana vienlaikus ar heparīnu, enoksapāru un ASS vai desmopresīnu neietekmē ja tikagrelora vai aktīvo metabolītu farmakokinētiku vai ADF inducētu trombocītu agregāciju, salīdzinot ar tikagrelora atsevišķu lietošanu. Ja klīniski indikācija, zāles, kas ietekmē hemostāzi, jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar tikagreloru.

Ir novērota aizkavēta un samazināta perorālu P2Y<sub>12</sub> inhibitoru iedarbība, ieskaitot tikagreloru un tās aktīvo metabolītu, pacientiem ar AKS, kas tika ārstēti ar morfīnu (tikagrelora iedarbība samazinājās par 35%). Šīs mijiedarbības var būt saistīta ar samazinātu kuģa un zarnu trakta motoriku un to var attiecināt uz citiem opioīdiem. Klīniskā nozīmē nav zināma, taču dati liecina par tikagrelora efektivitātes mazināšanos pacientiem, kas vienlaikus lieto tikagreloru un morfīnu. Pacientiem ar AKS, kuriem morfīna lietošanu nevar aizturēt un tādēļ P2Y<sub>12</sub> inhibitora tiek uzskatīts par izslēgšanu, var izskatīt iespēju lietot parenterālu P2Y<sub>12</sub> inhibitoru.

### Tikagrelora ietekme uz citām zālēm

#### CYP3A4 metabolizētās zāles

*Simvastatīns* – tikagrelora lietošana vienlaikus ar simvastatīnu palielināja simvastatīna  $C_{max}$  par 81% un AUC par 56%, bet simvastatīna skābes  $C_{max}$  par 64% un AUC par 52%, atsevišķos gadījumos palielinājums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaikus ar simvastatīnu par 40 mg lielākā dienas devā, iespējams nelabvēlīga simvastatīna blakusparādības un tās sāpīgums ar iespējamu ieguvumu. Simvastatīns tikagrelora līmeni plazmā neietekmēja. Tikagrelors var līdžgi ietekmēt ar lovastatīnu. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu devās virs 40 mg.

*Atorvastatīns* – atorvastatīna un tikagrelora vienlaikus lietošana palielināja atorvastatīna skābes  $C_{max}$  par 23% un AUC par 36%. Līdzīgu AUC un  $C_{max}$  palielināšanos novēroja visiem atorvastatīna skābes metabolītiem. Šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Nevar izslēgt līdzīgu efektu uz citiem statīniem, kurus metabolizē CYP3A4. Pacienti PLATO pētījumā maģistrātajos statīnos, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja šīs zāles, neradās bažas par statīnu drošumu.

Tikagrelors ir vājš CYP3A4 inhibitors. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko iedarbību (piemēram, cisaprids un melnā rudzu grauda alkaloidi), jo tikagrelors var palielināt šo zāļu ietekmi.

#### P-gp substrāti (ar digoksu vai ciklosporīnu)

Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, digoksa  $C_{max}$  palielinājās par 75% un AUC par 28%. Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, vidējais minimālais digoksa koncentrācija palielinājās par aptuveni 30%, dažos atsevišķos gadījumos maksimālais palielinājums bija 2 reizes. Digoksa klīniskā tikagrelora un tās aktīvo metabolītu  $C_{max}$  un AUC nemainījās. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar tikagreloru zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas atkarīgas no P-gp, piemēram, digoksu, ieteicams veikt atbilstošu klīnisku un/vai laboratorisku uzraudzību.

Netika novērota tikagrelora ietekme uz ciklosporīna līmeni asinīs. Nav pētīta tikagrelora ietekme uz citiem P-gp substrātiem.

#### CYP2C9 metabolizētās zāles

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar tolbutamīdu neizraisīja koncentrācijas paaugstināšanos plazmā nevienam no zālēm, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav raksturīga



ietekme uz CYP2C9 medi tu medic nisko produktu, piem ram, varfar na un tolbutam da, metabolismu.

#### *Rosuvastat ns*

Tikagrelors var ietekm t rosuvastat na izdal šanos caur nier m, palielinot rosuvastat na uzkr šan s risku. Lai gan prec zs meh nisms nav zin ms, dažos gad jumos tikagrelora un rosuvastat na vienlaic ga lietošana izrais ja nieru darb bas pav jin šanos, KFK l me a paaugstin šanos un rabdomiol zi.

#### Peror lie kontracepcijas l dzek i

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielin ja etinilestradiola iedarb bu par aptuveni 20%, bet nemain ja levonorgestrela farmakokin tiku. Kl niski noz m ga ietekme uz peror lo kontracepcijas l dzek u efektivit ti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaikus ar tikagreloru, nav gaid ma.

#### Z les, kas var izrais t bradikardiju

Sakar ar nov rot m galvenok rt asimptom tisk m ventrikul r m pauz m un bradikardiju, j iev ro piesardz ba, lietojot tikagreloru vienlaic gi ar z l m, kas var izrais t bradikardiju (skat t 4.4. apakšpunktu). Tom r PLATO p t jum nenov roja kl niski noz m gas blakuspar d bas, vienlaic gi lietojot vienu vai vair kas z les, kas var izrais t bradikardiju (piem ram, 96% b ta blokatori, 33% kalcija kan la blokatori diltiaz ms un verapamils un 4% digoks ns).

#### Cita vienlaikus terapija

Kl niskajos p t jumos tikagrelors ir bieži lietots vienlaikus ar ASS, protonu s k a inhibitoriem, stat niem, b ta blokatoriem, angiotens nu konvert još enz ma (AKE) inhibitoriem un angiotens na receptoru blokatoriem, kas nepieciešami blakusslim bu rst šanai, k ar hepar nu, zemas molekul rmasas hepar nu, intravenozi ievad tiem GpIIb/IIIa inhibitoriem slaic gai terapijai (skat t 5.1. apakšpunktu). Pier d jumi par kl niski noz m gu nelabv l gu mijiedarb bu ar š m z l m nav ieg ti.

Lietojojot tikagreloru vienlaikus ar hepar nu, enoksapar nu vai desmopres nu, nebija ietekmes uz aktiv to da jo tromboplast na laiku (aPTT), aktiv to koagul cijas laiku (ACT) vai Xa faktora p rbaud m. Tom r iesp jamo farmakodinamisko mijiedarb bu d j iev ro piesardz ba, lietojot tikagreloru vienlaikus ar z l m, kas izmaina hemost zi.

Sakar ar zi ojumiem par patolo iskiem das asinsizpl dumiem, lietojot SSAI (piem ram, parokset nu, sertral nu un citalopramu), ieteicama piesardz ba lietojot SSAI vienlaic gi ar tikagreloru, jo var palielin ties asi ošanas risks.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Reprodukt v vecuma sievietes

Reprodukt v vecuma sieviet m j lieto piem roti kontracepcijas l dzek i, lai izvair tos no gr tniec bas tikagrelora terapijas laik .

### Gr tniec ba

Inform cijas par tikagrelora lietošanu gr tniec m nav, vai t ir ierobežota.

P t jumos ar dz vniekiem pier d ta reprodukt v toksicit te (skat t 5.3. apakšpunktu). Tikagreloru nav ieteicams lietot gr tniec bas laik .

### Barošana ar kr ti

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikolo iskie dati dz vniekiem liecina par tikagrelora un t akt vo metabol tu izdal šanos m t tes pien (skat t 5.3. apakšpunktu). Nevar izsl gt risku jaundzimušajiem vai z dai iem. J pie em l mums p rtraukt barošana ar kr ti vai p rtraukt tikagrelora terapiju, vai izvair ties no t s, emot v r ieguvumu, ko barošana ar kr ti sniedz b rnam, un terapijas ieguvumu sievietei.

#### Fertilitāte

Tikagrelors neietekm ja vriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tikagrelors neietekm vai nenozīmīgi ietekm spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tikagrelora terapijas laikā ir ziņots par reiboni un apjukumu. Tādā pacientiem, kuriem mēdz būt šādi simptomi transportlīdzekļa vadīšanas laikā vai apkalpojot mehānismus, jāievieš piesardzība.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Tikagrelora drošuma pārbaudes ir veiktas divos plašos 3. fāzes pētījumos par iznākumiem – pētījumā PLATO un PEGASUS, kuros tika iekauti vairāk nekā 39 000 pacientu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā PLATO tikagreloru saņemšajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā klopidogrelu saņemšajiem pacientiem (7,4 pret 5,4%). Pētījumā PEGASUS tikagreloru saņemšajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā pacientiem, kas saņēma ASS monoterapiju (16,1% pret 11,1% tikagrelora un ASS kombinācijas lietošanas pret 8,5% pret ASS monoterapijas). Ar tikagreloru ārstētajiem pacientiem visbiežāk s blakusparādības bija asiņošana un aizdusa (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tikagrelora pētījumu laikā vai pēc izstrādes perioda ir novērotas tālāk aprakstītās blakusparādības (1. tabula).

Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $1/100$  līdz  $< 1/10$ ), reti ( $1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt precīzajiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, sistematizējot pēc biežuma un orgānu sistēmas

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Labdabīgi, aundabīgi un neprecīzi audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>			Audzēja asiņošana <sup>a</sup>	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Asinsvadu patoloģiju izraisīta asiņošana <sup>b</sup>			Trombotiska trombocitopēniska purpura <sup>c</sup>
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstinātā jutība, ar angioedēmu <sup>c</sup>	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hiperurikēmija <sup>d</sup>	Podagra/podagriskais artrīts		
<i>Psihiskie traucējumi</i>			Apjukums	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Reibonis, sinkope, galvassāpes	Intrakraniālā asiņošana <sup>m</sup>	
<i>Acu bojājumi</i>			Acu asiņošana <sup>e</sup>	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Ausu asiņošana	
<i>Sirds darbības traucējumi</i>				Bradikārija, AV blokāde <sup>c</sup>
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipotensija		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības</i>	Aizdusa	Elpošanas sistēmas asiņošana <sup>f</sup>		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, <sup>g</sup> caureja, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums	Retroperitoneālā asiņošana	
<i>Plaušas un zemdas audu bojājumi</i>		Zemdas vai plaušu asiņošana, <sup>h</sup> izsitumi, nieze		
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Muskuļu asiņošana <sup>i</sup>	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Urīnceļu asiņošana <sup>j</sup>		
<i>Reproduktīvās</i>			Reproduktīvās	

<i>sist mas traucējumi un krāso slimības</i>			sist mas <sup>k</sup> asiņošana	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs <sup>d</sup>		
<i>Traumatisks, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		Asiņošana pēc traumām vai procedūram <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> Piemēram, urīnpišā, kuģa vai resnās zarnas vēža asiņošana

<sup>b</sup> Piemēram, palielināta nosliece uz asiņošanu, spontānu hematomu rašanos vai hemorāģisku diatēzi

<sup>c</sup> Novērojams pēc iestāšanās perioda

<sup>d</sup> Biežumu pamato laboratorisko analīžu rezultāti (urīnskābes līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas vai salīdzinājums ar sarkotnjo stāvokli vai paaugstināšanās atsauces diapazona robežs vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās par > 50% salīdzinājums ar sarkotnjo stāvokli) un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums

<sup>e</sup> piemēram, konjunktivā, tīklenes vai intraokulārā asiņošana

<sup>f</sup> piemēram, deguna asiņošana vai asiņošana spuņās

<sup>g</sup> piemēram, smaganu, resnās zarnas vai kuģa gļaudu asiņošana

<sup>h</sup> piemēram, ekhimozes, ādas asiņošana vai petehijas

<sup>i</sup> piemēram, hemartrozes vai muskuļu asiņošana

<sup>j</sup> piemēram, hematūrija vai hemorāģisks cistīts

<sup>k</sup> piemēram, maksts asiņošana, hematospermija vai pēmenopauzes asiņošana

<sup>l</sup> piemēram, sasitums, traumatiska hematoma vai asiņošana

<sup>m</sup> tas ir, spontāna, ar procedūru saistīta vai traumatiska intrakraniālā asiņošana

## Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

### Asiņošana

Pētījumā PLATO novērotie asiņošanas gadījumi

Vispārīgās asiņošanas iznkums PLATO pētījumā parādīts 2. tabulā.

## **2. tabula Visu pētījumā PLATO novēroto asiņošanas gadījumu analīze, Kaplana-Meijera aprēķins pēc 12 mēnešiem**

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā N=9235</b>	<b>Klopidogrelis N=9186</b>	<b>#,%&amp;'()*+*</b>
PLATO smaga asiņošana kopumā	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAŠ nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	4,5	3,8	0,0264
Ar manipulācijām nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asiņošana kopumā	16,1	14,6	0,0084
Ar manipulācijām nesaistīta smaga + viegla asiņošana PLATO pētījumā	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asiņošana pēc TIMI definīcijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asiņošana pēc TIMI definīcijas	11,4	10,9	0,3272

### **Asiņošanas kategorijas definīcijas:**

**Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana:** kl niski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par > 50 g/l vai ar

4 eritrocītu vienību pārliešanu; vai letāla; vai intrakraniāla; vai intraperikardiāla ar sirds tamponādi, vai ar

hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kurās dāji lieto asinsspiedienu paaugstinošos līdzekļus vai jebkādas operācijas.

**Cita veida smaga asiņošana:** kl niski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par 30-50 g/l vai ar 2-

3 eritroc tu vien bu p rliešanu; vai noz m gu darba nesp ju.

**Viegla asiņošana:** nepieciešama medic niska iejaukšan s, lai aptur tu vai rst tu asi ošanu.

**Smaga asiņošana pēc TIMI klasifikācijas:** kl niski izpaužas ar hemoglob na l me a pazemin šanos par > 50 g/l vai intrakrani lu asi ošanu.

**Viegla asiņošana pēc TIMI klasifikācijas:** kl niski izpaužas ar hemoglob na l me a pazemin šanos par 30-50 g/l.

\* *p* v rt ba apr in ta saska ar Koksas proporcio n l riska modeli, kur terapijas grupa ir vien gais main gais skaidrojošais parametrs.

Tikagrelors un klopidogrel neatš r s, v rt jot PLATO smagas let las/dz v bai b stamas asi ošanas biežumu, kop jo PLATO smagas asi ošanas gad jumu skaitu, TIMI smagas asi ošanas vai TIMI vieglas asi ošanas biežumu (2. tabula). Tom r, lietojot tikagreloru, PLATO kombin ta smaga un viegla asi ošana rad s biež k nek lietojot klopidogrelu. Dažiem pacientiem PLATO p t jum bija let la asi ošana: 20 (0,2%) tikagrelora grup un 23 (0,3%) klopidogrela grup (skat t 4.4. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, erme a masa, rase, eogr fiskais re ions, blakusslim bas, vienlaikus terapija un medic nisk anamn ze, tostarp p rciests insults vai tranzitora iš mijas l kme, nebija kop j s vai ar manipul cij m nesaist tas PLATO smagas asi ošanas paredzošie faktori. L dz ar to nevienai konkr tai grupai nekonstat ja k da asi ošanas paveida risku.

*Ar KAŠ saist ta asi ošana:*

PLATO p t jum 42% no 1584 pacientiem (12% grupas dal bnieku), kuriem veica koron ro art riju šunt šanu (KAŠ), bija PLATO smaga let la/dz v bai b stama asi ošana, atš ir bu starp terapijas grup m nenov roja. Let la ar KAŠ saist ta asi ošana rad s 6 pacientiem katr terapijas grup (skat t 4.4. apakšpunktu).

*Ar KAŠ nesaist ta asi ošana un ar manipul cij m nesaist ta asi ošana:*

tikagrelors un klopidogrel neatš r s, v rt jot ar KAŠ nesaist tu PLATO defin tu smagu let lu/dz v bai b stamu asi ošanu, bet PLATO defin ta smaga asi ošana kopum , TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asi ošana biež k rad s, lietojot tikagreloru. L dz gi, at emot visus ar manipul cij m saist tos asi ošanas gad jumus, asi ošana, lietojot Brilique, rad s biež k nek lietojot klopidogrelu (2. tabula). Terapija ar manipul cij m nesaist tas asi ošanas d biež k tika p rtraukta tikagrelora grup (2,9%) nek klopidogrela grup (1,2%;  $p < 0,001$ ).

*Intrakrani la asi ošana:*

lietojot tikagreloru, intrakrani las ar manipul cij m nesaist tas asi ošanas gad jumus nov roja biež k ( $n=27$  gad jumi 26 pacientiem, 0,3%) nek lietojot klopidogrelu ( $n=14$  gad jumi, 0,2%), no kuriem 11 asi ošanas gad jumi rad s, lietojot tikagreloru, un viens gad jums, lietojot klopidogrelu, beidz s let li. Kop jais let las asi ošanas biežums neatš r s.

*P t jum PEGASUS nov rotie asi ošanas gad jumi*

P rskats par p t jum PEGASUS nov rotajiem asi ošanas notikumiem ir par d ts 3. tabul .

### 3. tabula. Visu pētījumā PEGASUS novēroto asiņošanas notikumu analīze, Kaplana-Meijera aprēķins pēc 36 mēnešiem

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS n = 6958		tikai ASS n = 6996	
Drošumu raksturojošie vērtēšanas kritēriji	KM%	Riska attiecība (95% TI)	KM%	<i>p</i> v rt ba
<b>Pētījumā TIMI definētās asiņošanas smaguma kategorijas</b>				
Plaša asi ošana saska ar p t jum TIMI	2,3	2,32 (1,68–3,21)	1,1	< 0,0001

	<b>60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS n = 6958</b>		<b>tikai ASS n = 6996</b>	
pie emto defin ciju				
Ar let lu izn kumu	0,3	1,00 (0,44–2,27)	0,3	1,0000
IKA	0,6	1,33 (0,77–2,31)	0,5	0,3130
Cita plaša asi ošana saska ar p t jum TIMI pie emto defin ciju	1,6	3,61 (2,31–5,65)	0,5	< 0,0001
Plaša vai maznoz m ga asi ošana saska ar p t jum TIMI pie emto defin ciju	3,4	2,54 (1,93–3,35)	1,4	< 0,0001
Plaša vai maznoz m ga asi ošana p t jum TIMI vai bija nepieciešama medic niska pal dz ba	16,6	2,64 (2,35–2,97)	7,0	< 0,0001
<b>Pētījumā PLATO definētās asiņošanas smaguma kategorijas</b>				
Plaša asi ošana p t jum PLATO	3,5	2,57 (1,95–3,37)	1,4	< 0,0001
Let ls izn kums/dz v bas apdraud jums	2,4	2,38 (1,73–3,26)	1,1	< 0,0001
Cita plaša asi ošana p t jum PLATO	1,1	3,37 (1,95–5,83)	0,3	< 0,0001
Plaša vai maznoz m ga asi ošana p t jum PLATO	15,2	2,71 (2,40–3,08)	6,2	< 0,0001

**Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas**

**Plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI** – let la asi ošana VAI jebk da intrakrani la asi ošana VAI kl niski nep rprotamas asi ošanas paz mes kop ar hemoglob na (Hb) l me a pazemin šanos par 50 g/l vai, ja nav pieejama inform cija par Hb l meni, hematokr ta (Ht) samazin šanos par 15%.

**Letāla asiņošana** – asi ošanas gad jums, kura d septi u dienu laik ir iest jusies n ve.

**IKA** – intrakrani la asi ošana.

**Cita veida asiņošana saskaņā ar TIMI** – plaša nelet la neIKA asi ošana saska ar p t jum TIMI pie emto defin ciju.

**Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar TIMI** – kl niski simptom tiska asi ošana kop ar hemoglob na l me a pazemin šanos par 30–50 g/l.

**Asiņošana saskaņā ar TIMI, kuras dēļ nepieciešama medicīniska palīdzība** – nepieciešama intervence VAI stacion šana, VAI steidzama izmekl šana.

**Plaša letāla vai dzīvībai bīstama asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – let la asi ošana VAI jebk da intrakrani la asi ošana VAI intraperikardi la asi ošana kop ar sirds tampon di VAI hipovol misku šoku vai smagu hipotensiju, kuras d nepieciešama presoro/inotropo l dzeku lietošana vai oper cija, VAI kl niski simptom tiska asi ošana kop ar hemoglob na l me a pazemin šanos par > 50 g/l vai ja ir p rlietas 4 vien bas eritroc tu masas.

**Cita veida plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – ir iest jusies smaga invalidit te VAI kl niski simptom tiska asi ošana kop ar hemoglob na l me a pazemin šanos par 30–50 g/l vai asi ošanas d ir p rlietas 2–3 vien bas eritroc tu masas.

**Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – nepieciešama medic niska intervence asi ošanas aptur šanai vai rst šanai.

P t jum PEGASUS p c 60 mg tikagrelora devu lietošanas divas reizes dien plašas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) sastopama bija liel ka nek p c ASS monoterapijas. Sal dzin jum ar ASS monoterapiju netika nov rota let las asi ošanas riska palielin šan s, un tika nov rota tikai neliela intrakrani las asi ošanas riska palielin šan s. P t juma laik bija maz let las asi ošanas gad jumu – 11 gad jumi (0,3%) 60 mg tikagrelora devu grup un 12 gad jumi (0,3%) ASS monoterapijas grup . Nov rot plašas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) riska palielin šan s 60 mg tikagrelora devu grup galvenok rt bija saist ta ar biež k nov rotu plašu cita veida asi ošanu (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju), proti, ku a-zarnu trakta asi ošanu.

Plašas vai maznoz m gas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) un plašas vai maznoz m gas asi ošanas (saska ar p t jum PLATO pie emto klasifik ciju) kategorij tika nov rota biež ka asi ošana, kas l dz ga plašai asi ošanai saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju (skat t 5. tabulu). P c rst šanas ar 60 mg tikagrelora dev m nev lamo blakuspar d bu d terapija tika p rtraukta biež k nek ASS monoterapijas gad jumos (attiec gi 6,2 un 1,5% gad jumu). Vairum šo gad jumu asi ošana bija viegl ka (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju t da, kuras d nepieciešama medic nisk pal dz ba), piem ram, deguna asi ošana, k ar zilumu un hematomu veidošan s.

P c 60 mg tikagrelora devu lietošanas daudz s, piem ram, p c vecuma, dzimuma, erme a masas, rases, eogr fisk re iona, blakusslim b m, vienlaikus lietotaj m z l m un anamn zes, defin taj s apakšgrup s asi ošanas veids bija l dz gs (saska ar p t jum TIMI pie emto plašas un maznoz m gas asi ošanas, k ar p t jum PLATO pie emto plašas asi ošanas klasifik ciju).

#### *Intrakrani la asi ošana:*

spont ni zi ot s IKA sastopama 60 mg tikagrelora devu un ASS monoterapijas grup bija l dz ga (ab s terapijas grup s n = 13 jeb 0,2% gad jumu). Traumatiskas un ar proced r m saist tas IKA sastopama 60 mg tikagrelora devu grup bija nedaudz liel ka (n = 15 jeb 0,2%) nek ASS monoterapijas grup (n = 10 jeb 0,1%). 60 mg tikagrelora devu grup bija seši let las IKA gad jumi, un ASS monoterapijas grup bija pieci let las IKA gad jumi. emot v r lieko blakusslim bu un KV riska faktoru sastopam bu p t maj popul cij , ab s terapijas grup s intrakrani las asi ošanas sastopama bija maza.

#### Elpas tr kums

Ar tikagreloru rst tie pacienti zi oja par aizdusu - elpas tr kuma saj tu. P t jum PLATO par dispnojas blakuspar d b m (BP) (elpas tr kums, elpas tr kums miera st vokl , elpas tr kums pie slodzes, paroksizms elpas tr kums nakt un elpas tr kums nakt ) zi oja 13,8% ar Brilique un 7,8% ar klopidogrelu rst ti pacienti. P c p tnieku uzskata PLATO p t jum elpas tr kums ir c loniski saist ts ar terapiju 2,2% pacientu, kuri lietoja tikagreloru un 0,6% pacientu, kuri lietoja klopidogrelu, un daži gad jumi bija nopietni (0,14% ar tikagreloru; 0,02% ar klopidogrelu), (skat t 4.4. apakšpunktu). Liel kaj da gad jumu zi otie aizdusas simptomi bija viegli l dz vid ji smagi, un vairum gad jumu t bija vienreiz ja epizode dr z p c rst šanas s kšanas.

Pacientiem ar astmu/HOPS, kuri rst ti ar tikagreloru, sal dzinot ar klopidogrelu, var b t paaugstin ts neb tiskas aizdusas risks (3,29%, lietojot tikagrelors pret 0,53%, lietojot klopidogrelu) un b tiska aizdusa (0,38%, lietojot tikagreloru pret 0,00% ,lietojot klopidogrelu). Absol tos skait os šis risks bija liel ks k vis PLATO popul cij . Pacientiem ar astmu vai HOPS anamn z tikagrelors j lieto piesardz gi (skat t 4.4. apakšpunktu).

Aptuveni 30% gad jumu tas izzuda 7 dienu laik . PLATO p t jum bija iek auti pacienti ar sastr guma sirds mazsp ju, HOPS vai astmu p t juma s kum ; šiem un gados vec kiem pacientiem par elpas tr kumu zi ots biež k. Tikagrelora grup p t juma akt v s vielas lietošanu elpas tr kuma d p rtrauca 0,9% pacientu sal dzin jum ar 0,1% klopidogrela grup . Liel ka elpas tr kuma sastopama, lietojot tikagreloru, nav saist ta ar jaunu sirds vai plaušu slim bu vai t s gaitas pasliktin šanos (skat t 4.4. apakšpunktu). Tikagrelors neietekm plaušu darb bas p rbažu rezult tus.

P t jum PEGASUS aizdusa tika nov rota 14,2% pacientu, kuri divas reizes dien lietoja pa 60 mg tikagrelora, un 5,5% pacientu, kuri lietoja tikai ASS. T pat k p t jum PLATO, visbiež k nov rot aizdusa bija viegla vai vid ji smaga (skat t 4.4. apakšpunktu). Pacienti, kuriem tika nov rota aizdusa, parasti bija gados vec ki vai ar t di, kuriem p t juma s kum bija aizdusa, HOPS vai astma.

#### Izmekl jumi

Ur nsk bes l me a paaugstin šan s: PLATO p t jum ur nsk bes koncentr cija serum normas augš jo robežu p rsniedza 22% pacientu, kas sa ma tikagreloru, sal dzin jum ar 13% pacientu, kas sa ma klopidogrelu. P t jum PEGASUS attiec gie skait i bija 9,1, 8,8 un 5,5% p c 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas. Lietojot tikagreloru, vid j ur nsk bes koncentr cija serum palielin j s par aptuveni 15% sal dzin jum ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidogrelu, un p c rst šanas p rtraukšanas samazin j s l dz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidogrela lietot jiem samazin šanos nenov roja. P t jum PEGASUS p c 90 vai 60 mg tikagrelora devu lietošanas 6,3 un 5,6% pacientu p c attiec gi 90 un 60 mg tikagrelora devu lietošanas serum p rejši paaugstin j s vid jais ur nsk bes l menis, bet 1,5% placebo grupas pacientu ur nsk bes l menis pazemin j s. P t jum PLATO k BP nov rota podagriska artr ta sastopam ba tikagrelora grup bija 0,2% pret 0,1% klopidogrela grup . P t jum PEGASUS attiec gie podagriska artr ta sastopam bu raksturojošie skait i bija 1,6, 1,5 un 1,1% p c 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas.

#### Zi ošana par iesp jam m nev lam m blakuspar d b m

Ir svar gi zi ot par iesp jam m nev lam m blakuspar d b m p c z u re istr cijas. T d j di z u ieguvuma/riska attiec ba tiek nep rtraukti uzraudz ta. Vesel bas apr pes speci listi tiek l gti zi ot par jebk d m iesp jam m nev lam m blakuspar d b m, izmantojot V pielikum min to nacion l s zi ošanas sist mas kontaktinform ciju`

### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot vienreiz ju l dz 900 mg lielu devu, tikagrelora panesam ba ir laba. Vienreiz jas pieaugošas devas p t jum devu ierobežoja toksisk ietekme uz ku a-zarnu traktu. Citas kl niski noz m gas blakuspar d bas, kas var rasties p rdoz šanas gad jum , ir elpas tr kums un ventrikul r s pauzes (skat t 4.8. apakšpunktu).

EKG uzraudz ba j apsver p rdoz šanas izrais to blakuspar d bu gad jum .

Pašlaik nav antidota, kas var tu nov rst tikagrelora ietekmi, un nav sagaid ms, ka tikagrelors var tu izvad t ar dial zi (skat t 4.4. apakšpunktu). Veicot p rdoz šanas rst šanu, j iev ro viet j standarta medic nas prakse. Paredzam p rm r gas tikagrelora lietošanas ietekme ir ilg kas asi ošanas risks saist b ar tromboc tu inhib ciju. Maz ticams, ka pacientiem ar asi ošanu, ir kl niskais ieguvums no tromboc tu transf zijas (skat t 4.4. apakšpunktu). Ja rodas asi ošana, j veic piem roti atbalstoši pas kumi.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitisk grupa: tromboc tu agreg cijas inhibitori, iz emot hepar nu, AT kods: B01AC24

#### Darb bas meh nisms

Brilique satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltriazolpirimid nu (CPTP) misko vielu grupas un kas ir peror li, tieši iedarb gs, selekt vs un atgriezeniski saistošs P2Y<sub>12</sub> receptoru antagonists, kas nov rš ADF meditu tromboc tu aktiviz ciju un agreg ciju. Tikagrelors



neietekm pašu ADF saist šan s vietu, bet gan tromboc tu P2Y<sub>12</sub> ADF receptorus, lai nov rstu sign la p rvadi. T k tromboc ti piedal s aterosklerotisk s slim bas trombotisko komplik ciju izrais šan un att st b , tromboc tu funkciju inhib cija iev rojami samazin jusi KV epizožu risku, t du k n ve, MI un insults.

Tikagrelors ar paaugstina lokal endog na adenoza l menī, inhib jot ekvilibrat vo nukleoz du transportieri-1(ENT-1).

Dokument li pier d ts, ka tikagrelors palielina adenoza l izrais to efektu vesel m person m un pacientiem ar AKS: vazodilat ciju (noteikts p c koron r s asins pl smas l me a palielin šan s veseliem voluntieriem un AKS pacientiem); galvass pes; tromboc tu funkciju samazin šan s( asins anal z s *in vitro* un aizdusu. Tom r, nav nov rota skaidri noteikta saist ba starp adenoza l me a palielin šanos un kl nisko izn kumu( t. i. saslimst bu un mirst bu).

#### Farmakodinamisk ietekme

##### Darb bas s kums

Pacientiem ar stabilu koron ro art riju slim bu (KAS), lietojot ASS, tikagreloram konstat ts trs farmakolo isk s darb bas s kums, par ko liecina tikagrelora vid j tromboc tu agreg cijas inhib cija (IPA) 0,5 stundas p c 180 mg pies tinoš s devas lietošanas par aptuveni 41%, maksim lo IPA efektu 89% sasniedzot 2-4 stundas p c devas lietošanas, un š ietekme saglab j s 2-8 stundas. 90% pacientu 2 stundas p c devas lietošanas tika sasniegta gal g apjoma IPA > 70%.

##### Darb bas beigšan s

Ja pl nota koron ro art riju šunt šana (KAŠ), asi ošanas risks ar tikagreloru ir liel ks, sal dzinot ar klopidogrelu, ja lietošana p rtraukta maz k k 96 stundas pirms proced ras.

##### Inform cija par terapijas mai u

Nomainot terapiju no 75 mg klopidogrela dev m uz 90 mg tikagrelora dev m (divas reizes dien ), absol t IPA palielin s par 26,4% un, nomainot terapiju no tikagrelora uz klopidogrelu, absol t IPA samazin s par 24,5%. Pacientiem terapiju no klopidogrela uz tikagreloru var nomain t bez antiagreganta darb bas p rtraukuma (skat t 4.2. apakšpunktu).

##### Kl nisk efektivit te un drošums

Kl niskie dati par tikagrelora efektivit ti un drošumu ir ieg ti divos 3. f zes p t jumos:

p t jum PLATO (“PLATelet Inhibition and Patient Otcomes”), kura laik tikagrelors tika sal dzin ts ar klopidogrelu, abas z les lietojot kombin cij ar ASS un citu standarta terapiju; p t jum PEGASUS TIMI-54 (“PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Sndrome Patients”), kura laik tikagrelora un ASS kombin cijas lietošana tika sal dzin ta ar ASS lietošanu monoterapijas veid .

##### P t jums PLATO (par pacientiem ar ak tiem koron rajiem sindromiem)

PLATO p t jum iek auti 18 624 pacienti, kuri bija nok uvuši rsta redzeslok 24 stundu laik p c nestabilas stenokardijas (NS), miokarda infarkta bez ST segmenta pac luma (NSTEMI) vai miokarda infarkta ar ST segmenta pac lumu (STEMI) simptomu rašan s un s kotn ji tika rst ti medikamentozi vai ar perkut nu koron ru iejaukšanas (PKI) vai veicot KAŠ.

##### Kl nisk efektivit te

Uz katru dienu lietotas ASS fona, lietojot tikagreloru 90 mg 2 reizes dien , konstat ja, ka Brilique ir p r ks par klopidogrelu 75 mg dien , nov ršot salikto v rt to raksturlielumu KV n vi, MI vai insultu, ar atš ir bu, ko nosaka KV n ve un MI. Pacienti, kas sa ma 300 mg slodzes devu klopidogrela (iesp jams 600 mg pie PCI) vai 180 mg tikagrelora.

Rezultāts tika sasniegts agrāk (absolūtā riska samazinājums (*Absolute Risk Reduction* [ARR]) 0,6% un relatīvā riska samazinājums (*Relative Risk Reduction* [RRR]) 12% pēc 30 dienām), stabils rezultāts šāns efekts saglabājās visu 12 mēnešu periodu, kur rezultāts ARR bija 1,9% gadā un RRR 16%. Tas liecina, ka pacientus ar tikagreloru 90 mg divas reizes dienā varēst tirdz 12 mēnešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēst jūt 54 AKS slimniekus ar tikagreloru nevis klopidogrelu, tiks novērsti viens aterosklerotisks notikums, pēst jūt 91 pacientu, tiks novērsti viens KVN ves gadījumā (skatīt 1. attēlu un 4. tabulu).

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājums ar klopidogrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ģēnēmas, dzimuma, cukura diabēta, tranzitoras išēmijas vai nehemorāģiska insulta anamnēzes, revaskularizācijas, vienlaikus terapijas, tostarp heparīna, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkļa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un randomizācijas brīdīnot terapijas veida (invazīva vai medikamentoza).

Konstatējami nozīmīgi rezultāts šāns saistību ar reģionu, lai gan primārā vērtība raksturlieluma riska attiecība (RA) citās pasaules daļās ir labvēlīgāka tikagreloram, Ziemeļamerikā ir labāka klopidogrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās populācijas (mijiedarbības p vērtība = 0,045). Papildus analīzes liecina par iespējamu mijiedarbību ar ASS devumu, novērojama samazinātu tikagrelora efektivitāti, pieaugot lietotajam ASS devumam. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar tikagreloru, ieteicamā ASS uzturošā deva ir 75-150 mg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

1. attēlā redzams aprēķinātais risks līdz kādai salikta efektivitātes vērtībai raksturlieluma traucējuma pirmajai epizodei.

### 1. attēls. Salikta primārā klīniskā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI un insulta) analīze pētījumā PLATO

Tikagrelors mazina primārā saliktā vērtētā raksturlieluma sastopamību salīdzinājumā ar klopidogrelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (4. tabula). Tādējādi 90 mg Brilique devas divas reizes dienā kopā ar mazāku ASS devu var lietot pacientiem ar AKS (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacelumu [NSTEMI] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacelumu [STEMI]), ar klīniski kontroltiem pacientiem, kā arī pacientiem, kas tiek kontrolti ar perkutānām koronāras intervencēm (PKI) vai koronāro artēriju šuntēšanas (KAS) palīdzību.

### 4. tabula. Primārā un sekundārā efektivitātes vērtētā raksturlieluma analīze (PLATO pētījums)

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333</b>	<b>Klopidogrels 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (% gadā)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% TI)</b>	<b>- P (%)<sup>*</sup></b>
KV nāve, MI (īzēmot latentu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānotā invazīvā terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333</b>	<b>Klopidogrelis 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (% gadā)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% TI)</b>	<b>- \$%&amp;'()*<sup>*</sup></b>
Pl nota medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV n ve	3,8	4,8	1,1	21 ( 9, 31)	0,0013
MI (iz emot latentu MI) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 ( 5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebk da iemesla n ve, KV n ve, MI (iz emot latentu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 ( 8, 23)	0,0001
KV n ve, MI kop , insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 ( 5, 19)	0,0006
Jebk da c lo a n ve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 ( 8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = (*absolute risk reduction*) absol t riska samazin jums; RRR = (*relative risk reduction*) relat v riska samazin jums = (1-riska attiec ba) x 100%. Negat vs RRR liecina par relat v riska palielin šanos.

<sup>b</sup>Iz emot latentu MI gad jumus.

<sup>c</sup>NRI = nopietna recidiv joša iš mija; RI = recidiv joša iš mija; TIL = tranzitora iš mijas l kme; ATT = arteri ls trombotisks trauc jums. MI gad jumi kop ietver latentu MI, par trauc juma datumu nosakot konstat šanas dienu.

<sup>d</sup>Nomin la noz m bas v rt ba; visas citas ir ofici li statistiski noz m gas p c iepriekš defin tas hierarhijas p rbaudes.

### *PLATO en tiskais papildp t jums*

CYP2C19 un ABCB1 genotip šana 10 285 PLATO pacientiem sniedza inform ciju par genotipa grupu saist bu ar PLATO izn kumiem. Brilique p r kumu p r klopidogrelu noz m gu KV trauc jumu mazin šan pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips b tiski neietekm ja. L dz gi k PLATO p t jum kopum , kop jais PLATO smagas asi ošanas gad jumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatš r s, neatkar gi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kuriem zudusi viena vai vair kas CYP2C19 funkcion l s al les, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaist ta PLATO smaga asi ošana rad s biež k nek klopidogrela lietot jiem, bet pacientiem, kuriem funkcion l s al les nebija zudušas, šis biežums bija l dz gs k klopidogrelam.

### *Saliktais efektivit tes un drošuma raksturlielums*

Saliktais efektivit tes un drošuma raksturlielums (KV n ve, MI, insults vai PLATO defin ti smagas asi ošanas gad jumi kopum ) liecina, ka tikagrelora lab ko efektivit ti sal dzin jum ar klopidogrelu smagas asi ošanas gad jumi 12 m nešu laik p c AKS nemazina (ARR 1,4%, RRR 8%, ar 0,92; p=0,0257).

### *Kl niskais drošums*

### *Holtera papildpētījums*

Lai pētītu kambaru darbības pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO pētījumā, pētīti veica Holtera monitorēšanu gandrīz 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pierakstīti gan AKS aktivitāšu laiks, gan pārciena mēģa. Pirmā interesējošais mainīgais raksturlielums bija > 3 sekundes ilgu kambaru darbības paužu rašanās. Lietojot tikagreloru, aktivitāšu kambaru darbības pauzes radās vairāk pacientiem (6,0%) nekā lietojot klopidogrelu (3,5%), pārciena mēģa attiecīgi 2,2% un 1,6% (skatīt 4.4 apakšpunktu). AKS aktivitāšu laiks kambaru darbības pauzes bija izteiktāks pacientiem ar HSM anamnēzi, kas saņēma tikagreloru (9,2% pret 5,4% pacientiem bez HSM anamnēzi; pacientiem, kas saņēma klopidogrelu 4,0% pret 3,6% pacientiem bez HSM vēsturi). Šo nelīdzsvarotību nenovēršēja ilgā mēģa laiks: 2,0% pret 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru attiecīgi ar un bez HSM anamnēzi; un 3,8% pret 1,4%, saņemot klopidogrelu. Šajās pacientu populācijās klīniski nelabvēlīgas sekas neradījās (ieskaitot sirds ritma devēja implantēšanu).

### *Pētījums PEGASUS (miokarda infarkts anamnēzē)*

Pētījums PEGASUS TIMI-54 bija starptautisks daudzcentru randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts notikumu pētījums ar paralēlu grupu. Pētījumā piedalījās 21 162 pacienti, un tūlīt bija vērtēti aterosklerozes notikumu profilaksi, pacientiem ar MI anamnēzi un citiem aterosklerozes riska faktoriem lietojot divas tikagrelora devas (pa 90 vai 60 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar ASS terapiju, lietojot mazas devas (75–150 mg), šo terapiju salīdzinot ar ASS monoterapiju.

Pacienti bija piemēroti dalībai pētījumā, ja viņi bija vismaz 50 gadus veci, viņu anamnēzē bija MI (1–3 gadus pirms randomizācijas) un bija vismaz viens no šiem aterosklerozes riska faktoriem – vecums > 65 gadi, medikamentozā hipertensija, cukura diabēts, otrs agrāks bijis MI, vairāku asinsvadu KSS simptomi vai hroniski nieru darbības traucējumi (bet ne termināla stadijā).

Pacienti nebija piemēroti, ja viņiem pētījuma periodā bija plānots P2Y<sub>12</sub> receptoru antagonista, dipiridamola, cilostazola vai antikoagulantu terapija, ja viņiem bija ar asiņošanu saistītas patoloģijas vai išēmisks insults vai intrakraniāla asiņošana anamnēzē, audzēja centrālajai nervu sistēmai vai intrakraniālo asinsvadu anomālijas vai ja viņiem pētījuma laikā bija kuģa-zarnu trakta asiņošana vai pētījuma 30 dienu anamnēzē bija plaša ķirurģiska operācija.

**2. attēls. Saliktā primārā klīniskā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI un insulta) analīze pētījumā PEGASUS**

**5. tabula. Pētījumā PEGASUS novērotā primārā un sekundārā efektivitātes vērtētā raksturlieluma analīze**

Raksturojums	60 mg tikagrelora divas reizes dienā +ASS n = 7045			tikai ASS n = 7067		# vērtība
	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	RA (95 % TI)	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	
<b>Primārais vērtētais raksturlielums</b>						
Salikts - KV nāves/MI/insults	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74–0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV nāves	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
Insults	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57–0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
<b>Sekundārais vērtētais raksturlielums</b>						
KV nāves	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	0,83 (0,68–1,01)	3,4%	–
Jebkura cēloņa nāves	289 (4,1%)	289 (4,1%)	0,89 (0,76–1,04)	326 (4,6%)	326 (4,6%)	–

Riska attiecība un p-vērtības ir aprēķinātas atsevišķi, salīdzinot tikagrelora un ASS terapiju. Aprēķināta ir izmantota Koksas proporcionalitātes riska modelis, kur terapijas grupa ir vienīgais mainīgais paskaidrojošais parametrs. Procentu laiks KM aprēķināts pēc 36 mēnešiem.

Piebilde: komponentu KV nāves, MI un insulta pirmo notikumu skaits ir patiesais katra komponenta pirmo gadījumu skaits, kas nepapildina saliktā vērtētā raksturlieluma gadījumu skaitu.

(s) norāda uz statistisku nozīmību.

TI – ticamības intervāls; KV – kardiovaskulārais sistēmas; RA – riska attiecība; KM – Kaplana-Meijera; MI – miokarda infarkts.

n – pacientu skaits.

Saistība ar artēriju trombozes profilaksi gan 60 mg, gan 90 mg tikagrelora devu un ASS kombinācijas shēmā bija iedarbīgāka par ASS monoterapijas shēmu (saliktais vērtais raksturlielums: KV n ve, MI un insults), turklāt terapijas efekts pastāvīgi saglabājās visā pētījuma periodā – pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas relatīvā riska samazināšanās (RRS) un absolūtā riska samazināšanās (ARS) bija attiecīgi 16 un 1,27%, bet pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas RRS un ARS bija attiecīgi 15 un 1,19%.

Lai gan 90 un 60 mg devu efektivitāte bija līdzīga, ir pierādījumi tam, ka saistība ar asiņošanas un aizdusas risku mazāka bija labāka panesama un drošāka. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir MI, turklāt ir aterotrombozes notikumu risks, aterotrombozes (KV n ve, MI un insulta) notikumu profilaksei ir ieteicams divas reizes dienā lietot 60 mg Brilique devas kombināciju ar ASS.

Salīdzinājums ar ASS monoterapiju divas reizes dienā lietotas 60 mg tikagrelora devas nozīmīgi samazināja primārā saliktā vērtā raksturlieluma (KV n ve, MI un insulta) notikumu sastopamību. Primārā saliktā vērtā raksturlieluma notikumu sastopamības samazināšanos veicināja visi saliktā vērtā raksturlieluma komponenti (saistība ar KV n ve, MI un insulta sastopamību RRS bija attiecīgi 17, 16 un 25%).

Saistība ar salikto vērtā raksturlielumu RRS no 1. līdz 360. dienai (17%) bija līdzīga tai, kas novērojama, sākot ar 361. dienu (16%). Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Nav pierādītu ieguvumu no tikagrelora lietošanas (primārā saliktā vērtā raksturlieluma samazināšanās KV n ve, MI un insults, taupīgāka asiņošana), kad tikagrelors 60 mg divas reizes dienā tika lietots klīniskiem stabiliem pacientiem >2 gadus pēc miokarda infarkta, vai vairākus gadus pēc rīstīšanās ar citu adenozināzīna (ADF) inhibitoru.

#### *Klīniskais drošums*

Ar 60 mg tikagreloru rīstītajiem pacientiem vecākiem par >75 gadiem lietošanas pārtraukšanas biežums asiņošanas un aizdusas dēļ bija augstāks (42%), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (diapazons: 23-31%), un salīdzinot ar placebo vairākkārt 10% (42% pret 29%) pacientu virs >75 gadiem.

#### Pediātriskā populācija

Randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu III fāzes pētījumā (HESTIA 3) 193 pediātriskie pacienti (vecums no 2 līdz 18 gadiem) ar sirpjveida šūnu slimību tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo, vai tikagreloru devas no 15 mg līdz 45 mg divas reizes dienā atkarībā no ķermeņa masas. Tikagrelora lietošanas rezultātā trombocītu inhibīcijas mediānlīdzsvara stāvoklī bija 35% pirms zāļu devas lietošanas un 56% 2 stundas pēc zāļu devas lietošanas.

Vērtējot pēc vazoklūzīvās krāsošanas biežuma, netika novērots ieguvums no tikagrelora lietošanas salīdzinājumā ar placebo.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvoja no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Brilique visās pediātriskās populācijas apakšgrupās piektiem koronāriem sindromiem (AKS) un miokarda infarkta (MI) anamnēzē (informāciju par pediātrisko populāciju skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tikagreloram pierādīta lineāra farmakokinētika, un tikagrelora un aktīvā metabolta (AR-C124910XX) iedarbība ir aptuveni proporcionāla devai līdz 1260 mg.

### Uzsākšanas

Tikagrelora uzsākšana ir strauja, un vidējais  $t_{max}$  ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenais cirkulējošais metabolīts AR-C124910XX (aktīvā veidā) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un vidējais  $t_{max}$  ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc vienas 90 mg tikagrelora devas iekšējai lietošanai tukšā dūšā veselīgiem brīvprātīgajiem  $C_{max}$  ir 529 ng/ml, un AUC ir 3451 ng\*h/ml. Metabolīts un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28  $C_{max}$  un 0,42 AUC. Tikagrelora un AR-C124910XX farmakokinētiskā pacientiem ar MI anamnēzi bija līdzīga tai, kas novērojama pacientiem ar AKS. Pamatojoties uz pētījuma PEGASUS populācijas farmakokinētiskās analīzes rezultātiem, pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas  $C_{max}$  līdzsvara koncentrācija ir 391 ng/ml, un AUC ir 3801 ng\*h/ml. Pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas  $C_{max}$  līdzsvara stāvoklī ir 627 ng/ml, un AUC ir 6255 ng\*h/ml.

Aprēķinots, ka tikagrelora vidējais absolūtais biopieejamība ir 36%. Treknā maltīte tikagrelora AUC palielina par 21% un aktīvā metabolīta  $C_{max}$  samazina par 22%, bet tikagrelora  $C_{max}$  vai aktīvā metabolīta AUC neietekmē. Uzskata, ka šīs nelielajām pārmaiņām ir minimāla klīniskā nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot šādas laika vai neatkarīgi no dienn režīma. Tikagrelors, kā arī tā aktīvais metabolīts ir P-gp substrāti.

Tikagreloram saberztu tablešu maisījums ar ūdeni, perorāli lietojamam vai ievadātam caur nazogastrālo zondi kūnā ir salīdzināma biopieejamība ar veselu tableti saistībā ar AUC un  $C_{max}$  tikagreloram un tā aktīvā metabolīta. Šī pakaušana iedarbībai (0,5 un 1 h pēc devas) no tikagrelora tabletēm, kas sajaukta ar ūdeni bija augstāka salīdzinājumā ar veselu tableti, ar identiskām koncentrācijām (no 2 līdz 48 h iedarbībā pēc tam).

### Izkliede

Tikagrelora izkļiedes tilpums līdzsvara apstākļos ir 87,5 l. Tikagrelors un tā aktīvais metabolīts plaši saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (>99,0%).

### Biotransformācija

CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina tikagrelora metabolismu un aktīvā metabolīta veidošanos, un tā mijiedarbība ar citiem CYP3A substrātiem ir diapazonā no aktivizēšanas līdz inhibīcijai.

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvā, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y<sub>12</sub> ADF receptoru. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

### Eliminācija

Galvenais tikagrelora eliminācijas ceļš ir metabolisms aknās. Lietojot radioloģiski iezīmētu tikagreloru, vidējais atgriešanās radioaktivitāte ir aptuveni 84% (57,8% izkļūst ar urīnu, 26,5% ar izkārnījumiem). Gan tikagrelora, gan aktīvā metabolīta izdalīšanās apjoms ar urīnu bija mazāks nekā 1% devas. Galvenais aktīvā metabolīta eliminācijas ceļš ar vislielāko varbūtību ir sekrēcija ar žulti. Vidējais  $t_{1/2}$  bija aptuveni 7 stundas tikagreloram un 8,5 stundas aktīvā metabolītam.

### pašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Farmakokinētiskās analīzes populācijas gados vecākiem AKS pacientiem (75 g. v.) salīdzinājumā ar jauniekiem pacientiem novērojama izteiktāku tikagrelora (gan  $C_{max}$ , gan AUC palielinājums par aptuveni 25%) un aktīvā metabolīta iedarbības. Šīs atšķirības ir būtiskas neuzskata par klīniski nozīmīgām. (Skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### *Pediātriskā populācija*

Pieejami ierobežoti dati par bērniem ar sirpjveida šūnu slimību. (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktā). HESTIA 3 pētījumā pacientiem no 2 līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa bija 12 līdz 24 kg, > 24 līdz 48 kg un > 48 kg, tikagreloru lietoja bērniem paredzētā 15 mg disperģijamo tablešu veidā attiecīgi 15, 30 vai 45 mg devās. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, vidējais AUC līdzsvara stāvoklī bija no 1095 ng\*h/ml līdz 1458 ng\*h/ml, un vidējais  $C_{max}$



bija no 143 ng/ml līdz 206 ng/ml.

#### *Dzimums*

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, novērojama izteiktā kuņģa-tikagrelora un aktīvā metabolta iedarbība. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatīna klārsance < 30 ml/min) tikagrelora iedarbība bija par aptuveni 20% mazāka un aktīvā metabolta iedarbība bija par aptuveni 17% augstāka.

Pacientiem ar nieru slimību galastadijā, kuriem veic hemodialīzi salīdzinot ar atbilstošiem cilvēkiem bez dialīzes, sākot ar 90 mg tikagrelora vienu reizi dienā, AUC un C<sub>max</sub> bija lielāks par attiecīgi 38% un 51%, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru funkciju. Līdzīgā tikagrelora iedarbības pieaugums tika novērots, kad tikagreloru sāma uzreiz pirms dialīzes (attiecīgi 49% un 61%), par to, ka tikagrelors nav dialīzējam. Mazāks aktīvā metabolta iedarbība (AUC 13-14% un C<sub>max</sub> 17-36%). Pacientiem ar nieru slimību galastadijā tikagrelora ietekme uz trombocītu agregāciju inhibīciju (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) nebija atkarīga no dialīzes un bija līdzīga pacientiem ar normālu nieru funkciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem salīdzinot ar atbilstošiem veselīgiem cilvēkiem tikagrelora C<sub>max</sub> un AUC bija lielāks par attiecīgi 12% un 23%, tomēr tikagrelora IPA efekts abās grupās bija līdzīgs. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tikagrelors nav pret pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un nav informācijas par farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem, kuriem pretējā būtībā mēreni vai izteikti palielinātas aknu darbības raksturojošā analīžu rezultātu vērtības, tikagrelora koncentrācija kopumā bija līdzīga vai nedaudz lielāka par to, kas novērojama tiem pacientiem, kuriem pretējā būtībā nebija palielinātas minimālās rezultātu vērtības. Pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem nav jāiesaka pielāgot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Etniskā piederība*

Azijas izcelsmes pacientiem vidējā biopieejamība salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem ir par 39% lielāka. Pacientiem, kuri pašiem sevi atzinuši par melnādainiem, tikagrelora biopieejamība bija par 18% mazāka nekā baltās rases pacientiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos tikagrelora iedarbība (C<sub>max</sub> un AUC) japāņu pacientiem bija par aptuveni 40% (20% pēc tam, kad veikta pielāgošana atbilstošā ērmei un masai) lielāka nekā baltās rases pārstāvjiem. Pacientiem, kuri sevi identificē kā spāņu vai latīņamerīķus, tikagrelora iedarbības intensitāte ir līdzīga tai, kas novērojama Eiropā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tikagrelora un tā galvenā metabolta farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par nepieciešamību blakusparādību riskam.

Vairākos dzīvnieku sugām novērojama kuņģa-zarnu trakta kairinājumu pie klīniski atbilstošā iedarbības līmeņa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot tikagreloru lielā devā žurkām, konstatēta palielināta dzemdes audzēju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopamība. Dzemdes audzēju rašanās mehānisms ir drīzāk hormonālais dzīvības traucējums, kas žurkām var ietekmēt audzējus. Iespējams, aknu adenomu rašanās mehānisms ir grauzēju-specifiska enzīmu indukcija aknās. Tādā veidā maz ticams, ka kancerogēnā ietekme pretējā būtībā var attiecināties uz cilvēkiem.

Žurkām, lietojot mēreni toksisku devu, novērojama neliela attīstības anomālija (drošuma

robeža 5,1). Trušu m t t m, kas lietojušas lielas devas, bez toksiskas ietekmes uz m t ti, aug iem nov rota neliela aknu nobriešanas un skeleta att st bas aizkav šan s (drošuma robeža 4,5).

Ar žurk m un trušiem veiktajos p t jumos konstat ta toksiska ietekme uz reprodukt vo funkciju ar nedaudz samazin tu erme a masas pieaugumu m t t m un samazin tu jaundzimušo dz votsp ju un erme a masu dzimšanas br d , k ar ar aizkav tu augšanu. Tikagrelors izrais ja neregul rus ciklus (galvenok rt ciklu pagarin šanos) žurku m t t m, bet neietekm ja kop jo augl bu žurku t vi iem un m t t m. Ar radiolo iski iez m tu tikagreloru veiktajos farmakokin tikas p t jumos pier d ts, ka pamatsavienojums un t metabol ti žurk m izdal s ar m tes pienu (skat t 4.6. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mann ts (E421)

Kalcija hidroģ nfosf ta dihidr ts

Magnija stear ts (E470b)

A tipa n trija cietes glikol ts

Hidroksipropilceluloze (E463)

#### Tabletes apvalks

Talks

Tit na dioks ds (E171)

Dzeltenais dzelzs oks ds (E172)

Makrogols 400

Hipromeloze (E464)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piem rojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Š m z l m nav nepieciešami paši uzglab šanas apst k i.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

- PVH-PVDH/Al caursp d gs blisteris (ar simboliem saule un m ness) pa 10 tablet m; kast t s pa 60 tablet m (6 blisteri) un 180 tablet m (18 blisteri).
- PVH-PVDH/Al caursp d gs kalend ra blisteris (ar simboliem saule un m ness) pa 14 tablet m; kast t s pa 14 tablet m (1 blisteros), pa 56 tablet m (4 blisteri) un pa 168 tablet m (12 blisteri).
- PVH-PVDH/Al perfor ti vienas devas caursp d gi blisteri pa 10 tablet m; kast t s pa 100 x 1 tablet m (10 blisteri).

Visi iepakojuma lielumi tirg var neb t pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav pašu pras bu. Neizlietot s z les vai izlietotie materi li j izn cina atbilstoši viet j m pras b m.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/655/001-006

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 3. decembris  
Pārrēģistrācijas datums: 2015. gada 17. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Šī informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg mut disper jam s tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena mut disper jam tablete satur 90 mg tikagrelora (*ticagrelor*).

Pilnu pal gvielu sarakstu skat t 6.1. apakšpunkt .

## 3. ZĀĻU FORMA

Mut disper jam tablete.

Apas, plakanas, baltas l dz gaiši roz mut disper jamas tabletes ar noš elt m mal m un ar apz m jumu „90” virs „TI” vien pus un gludas no otras puses.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Brilique, lietojot kop ar acetilsalicilsk bi (ASS), ir indic ts aterotrombotisku trauc jumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar:

ak tu koron ro sindromu (AKS);

miokarda infarktu (MI) anamn z un aterotrombotisku notikumu att st bas lielu risku (skat t 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pacientiem, kuri lieto Brilique, katru dienu j lieto ar maza (75–150 mg) ASS balstdeva, ja vien t nav kontrindic ta pašu apst k u d .

#### Ak ti koron rie sindromi

Brilique terapija j s k ar vienreiz ju 180 mg pies tinošo devu (divas tabletes pa 90 mg) un p c tam j turpina lietot pa 90 mg divreiz dien .

AKS pacientiem ir ieteicama 12 m nešus ilgā rst šana ar 90 mg Brilique dev m, ja vien nav kl niski indic ta terapijas p rtraukšana (skat t 5.1. apakšpunktu).

#### Miokarda infarkts anamn z

Brilique 60 mg divas reizes dien ir ieteicam devu sh ma, lai pagarin tu rst šanas laiku pacientiem ar MI anamn z vismaz vienu gadu, un ir liels aterotrombozes att st bas risks (skat t 5.1. apakšpunktu). AKS pacientiem ar lielu art riju trombozes notikumu risku terapiju vislab k s kt k terapijas pagarin jumu p c s kotn j s vienu gadu ilg s rst šanas ar 90 mg Brilique dev m vai ar citu adenoza ndifosf ta (ADF) receptoru inhibitoru. Terapiju var s kt ar ne v l k divus gadus p c MI vai viena gada laik p c agr k izmantot ADF receptoru inhibitora lietošanas p rtraukšanas. Dati par tikagrelora efektivit ti un drošumu p c lietošanas, kas bijusi ilg ka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Ja nepieciešama terapijas mai a, pirm Brilique z u deva j ordin 24 stundas p c p d j s cita

antiagreganta devas lietošanas.

#### Izlaista deva

Jāizvairās no terapijas kādā m. Pacientam, kurš izlaiž Brilique devu, pilnā laikā jālieto tikai viena tablete (nākamā deva).

#### pašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Tikagrelora lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav piemērojama, tādēļ šiem pacientiem tas ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Par pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi, ir pieejama tikai ierobežota informācija. Devas pielāgošana netiek ieteikta, tomēr tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Nav informācijas par tikagrelora drošumu un efektivitāti bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Tikagrelors nav piemērots lietošanai bērniem ar sirpjveida šūnu slimību (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Iekšējai lietošanai.

Brilique var lietot šādas laikā vai neatkarīgi no dienneišanas.

Mutdispensācijām šīs tabletes var tikt lietotas kā alternatīva Brilique 90 mg apalkotajām tabletēm pacientiem, kuriem ir grūti norīt veselām tabletēm, vai pacientiem, kuri izvairās mutdispensācijām šīs tabletes. Tableti jāuzliek uz mēles, kur tā izšķīst siekalos. To var arī norīt ar vai bez ūdens (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tableti var arī disperģēt ūdenī un nozīmēt caur nazogastrālo zondi (CH8 vai lielāku). Ir būtiski rūpīgi pārbaudīt izveidotās šķīduma un zondes piemērotību. Ņemot vērā, ka šīs izskalot nazogastrālo zondi ar ūdeni pēc maisījuma ievadīšanas. 60 mg disperģējamo tableti nav pieejama.

Pacienti, kuri nevar norīt veselus tableti, tabletes var sasmalcināt smalkā pulverī, sajaukt ar pusgriķi un nekavējoties izdzert. Griķi izskalot, piepildot to vienreizējā pudelei ar ūdeni un saturu izdzert. Maisījums var tikt ievadīts caur nazogastrālo zondi (CH8 vai lielāku).

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Akūta vai patoloģiska asiņošana.
- Intrakraniāla asiņošana anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
- Tikagrelora vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, klaritromicīnu, nefazodonu, ritonavīru un atazanavīru), jo vienlaikus lietošana var ievērojami palielināt tikagrelora iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Asiņošanas risks

Tikagrelora lietošana pacientiem ar diagnosticētu palielinātu asiņošanas risku jāizvērtē, ņemot vērā ieguvumu, ko sniedz aterosklerotisko traucējumu novēršana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Ja klīniski indikācija, tikagrelors jālieto piesardzīgi šādām pacientu grupām:

pacientiem ar noslieci uz asiņošanu (piemēram, pēc nesenas traumas vai nesenas veiktas operācijas ar asinsreces traucējumiem, pēc akūtas vai nesenas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas) vai kuriem ir paaugstināts traumu risks. Tikagrelora lietošana ir kontrindicāta pacientiem ar akūtu patoloģisku asiņošanu, pacientiem ar intrakraniālu asiņošanu un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu); pacientiem, kuri 24 stundu laikā pēc tikagrelora devas lietošanas vienlaikus lieto zāles, kas var palielināt asiņošanas risku (piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), perorālos antikoagulantus un/vai fibrinolītiskos līdzekļus).

Veseliem cilvēkiem trombocītu transfūzija nenovērš tikagrelora trombocītu iedarbību, un pacientiem ar asiņošanu klīniskais ieguvums ir maz ticams. Tā kā tikagrelora lietošana vienlaikus ar desmopresīnu nav saistīta ar asiņošanas standartlaiku, ir maz ticams, ka desmopresīna būtiskais efekts klīniski nozīmīgos asiņošanas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antifibrinolītiskie līdzekļi (aminokapronskābe vai traneksskābe) un/vai rekombinants VIIa faktors var veicināt hemostāzi. Tikagrelora lietošanu drīkst atsūkt pēc tam, kad ir noteikts asiņošanas cēlonis, un tas tiek kontrolēts.

#### Operācija

Pacientiem jāiesaka informēt ārstus un zobārstus par tikagrelora lietošanu pirms jebkuras plānotas operācijas un jebkuru jaunu zāļu lietošanas.

PLATO pētījumā pacientiem, kuriem tiek veikta koronārs artēriju šuntēšana (KAŠ), lietojot tikagreloru, bija vairāk asiņošanas gadījumu, salīdzinot ar klopidogrelu, pērtāucot terapiju 1 dienu pirms operācijas, bet smagu asiņošanas gadījumu biežums bija līdzīgs kā pēc klopidogrela lietošanas terapijas pārtraukšanas 2 vai vairāk dienas pirms operācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam jāveic plānotā operācija un antiagreganta iedarbība nav vēlama, Brilique lietošana jāpārtrauc 5 dienas pirms operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Pacienti, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults

Saskaņā ar pētījumu PLATO iegūtajiem rezultātiem pacientus AKS pacientus, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults, var ierīstīt ar tikagreloru neilgāk kā 12 mēnešus.

Pētījumā PEGASUS netika iekļauti pacienti, kam anamnēzē ir MI un iepriekš pierasts išēmisks insults, tādēļ šiem pacientiem datu trūkuma dēļ par vienu gadu ilgākā ierīstīšana nav ieteicama.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem tikagrelora lietošana ir kontrindicāta (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Pieredze par tikagrelora lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota, tādēļ attiecībā uz šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tikagrelora terapijas laikā, salīdzinot ar klopidogrelu monitorējot ar Holtera EKG ir novērotas galvenokārt asimptomātiskas ventrikulāras pauzes, pacientus ar palielinātu bradikardijas risku (piemēram, pacientus bez elektrokardiostimulatora, kuriem ir sinusa mezgla vājuma sindroms, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde vai ar bradikardiju saistīti sindromi) izslēdz no galveniem pētījumiem, kur tika vērtēti tikagrelora drošums un efektivitāte. Tādēļ ierobežotās klīniskās pieredzes dēļ šiem pacientiem tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildus jāievēro piesardzība, lietojot Brilique vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju. Tomēr PLATO pētījumā nenovērojama klīniski nozīmīga blakusparādība, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairāk zāļu, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% beta blokatori, 33% kalcija

kan la blokatori diltiazms un verapamils, un 4% digoksons) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PLATO pētījuma Holter apakšpētījumā AKS aktsifzes laikā, pacientiem, kuri lietoja tikagreloru bija vairāk ventrikulāras pauzes > 3 sekundēm, salīdzinot ar klopidogrelu. Holter konstatēto ventrikulāro paužu pieaugums ar tikagreloru AKS aktsifzē bija lielāks pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM), salīdzinot ar klopidogrelu. Šis atšķiršaj pacientu grupā nekonstatēja nelabvēlīgu klīnisku iznākumu (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devēja implantāšanu) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēc iestrīcijas perioda tika ziņots par bradiaritmiskiem notikumiem un AV blokādi pacientiem, kuri lieto tikagreloru (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt AKS pacientiem, kuriem sirds išēmija un vienlaicīgi lietotas zāles, kas samazina sirdsdarbības trūmi vai ietekmē sirds vadīšanu, ir iespējami jācēlojā. Pirms ierīšanas jānoskaidro iespējamo cēloņu novērtē pacienta klīniskais stāvoklis un vienlaicīgi lietotās zāles.

#### Elpas trūkums

Ziņots, ka ar tikagreloru ierīstajiem pacientiem ir bijusi aizdusa. Elpas trūkums parasti ir viegls vai vidēji smags un bieži izzūd bez ierīšanas pārtraukšanas. Pacientiem ar astmu vai hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuri lieto tikagreloru, var būt palielināts absolūtais elpas trūkuma risks. Pacientiem ar astmu un/vai HOPS anamnēzē tikagrelors jālieto piesardzīgi. Mehānisms nav noskaidrots. Ja pacients ziņo par pirmreizēju elpas trūkumu, tūlīt jānoskaidro šādas iespējamās cēloņi un jānoskaidro, vai ir nepieciešama ārstēšana. Saskaņā ar informāciju skatīt 4.8. apakšpunktu.

#### Centrālā miega apnoja

Pēc iestrīcijas perioda pacientiem, kuri lietoja tikagreloru, ziņots par centrālā miega apnoju, ieskaitot Čeina-Stoksa (*Cheyne-Stokes*) elpošanu. Ja ir aizdomas par centrālā miega apnoju, jāapsver turpmākā klīniskā uzraudzība.

#### Kreatinīna līmeņa palielināšanās

Tikagrelora terapijas laikā var palielināties kreatinīna līmenis asinīs. Mehānisms nav noskaidrots. Saskaņā ar klīnisko standartpraksi jāpārbauda nieru darbība. Pacientiem, kuriem ir AKS, nieru darbību ieteicams pārbaudīt ar vienu mēnesi pēc tikagrelora terapijas uzsākšanas, ja ir uzmanība pievērst 75 gadus veciem pacientiem, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri vienlaikus tiek ierīstīti ar angiotensīna receptoru blokatoriem (ARB).

#### Hiperurikēmija

Tikagrelora terapijas laikā ir iespējama hiperurikēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja tikagrelors tiek lietots pacientiem, kuriem anamnēzē ir hiperurikēmija vai podagrisks artrīts, ieteicams ievērot piesardzību. Piesardzības nolūkos nav ieteicams lietot tikagreloru pacientiem ar urīnskābes nefropātiju.

#### Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

Pēc tikagrelora lietošanas sākuma ir ziņots par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP). Tai raksturīga trombocitopēnija un mikroangiopātiska hemolītiska anēmija vienlaikus ar neiroloģisku atarādi, nieru darbības traucējumiem vai drudzi. TTP ir potenciāli letāls stāvoklis, kad nepieciešama tūlītēja ārstēšana, ieskaitot plazmaferīzi.

#### Ietekme uz trombocītu funkcijas testiem, lai diagnosticētu heparnā izraisītu trombocitopēniju (HIT)

Heparnā inducētās trombocītu aktivizācijas (HIPA) tests, ko izmanto HIT diagnostikā šānai, anti-trombocītu faktora 4/heparnā antivielas pacienta serumā heparnā klātbūtnē aktivizē veselū donoru trombocītus.

Pacientiem, kuriem tika ordinēti tikagrelors, tika ziņots par kādāni negatīviem trombocītu funkcijas testa rezultātiem (iekavējot, bet neaprobežojoties tikai ar HIPA testu), nosakot HIT. Tas ir saistīts ar to, ka tikagrelors testējamā P2Y<sub>12</sub> receptorus veselu donoru trombocītos pacientu serumā/plazmā. Lai interpretētu HIT trombocītu funkcijas testus, nepieciešama informācija par vienlaicīgām rīstībām ar tikagreloru.

Pacientiem, kuriem ir attīstījusies HIT, jānovērt ieguvuma/riska attiecība, turpinot rīstības ar tikagreloru, ņemot vērīgān HIT protrombotisko stāvokli, gān paaugstinātu asiņošanas risku, lietojot vienlaikus antikoagulantus un tikagreloru.

#### Citi brīdinājumi

Pamatojot ar PLATO pētījuma novēroto mijiedarbību starp ASS uzturošo devu un tikagrelora relatīvo efektivitāti, salīdzinot ar klopidogrelu, vienlaicīgā tikagrelora un lielas ASS uzturošās devas (> 300 mg) lietošana nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Priekšlaicīgā terapijas pārtraukšana

Priekšlaicīgā jebkura antiagreganta, tostarp Brilique, lietošanas pārtraukšana var palielināt kardiovaskulāras (KV) nāves, MI vai insulta risku pacienta pamatslimības dēļ. Tāpēc jāizvairās no priekšlaicīgās terapijas pārtraukšanas.

#### Nātrija

Brilique satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir "nātrija nesaturošs".

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību.

#### Citu zāļu ietekme uz tikagreloru

##### CYP3A4 metabolizētās zāles

##### CYP3A4 inhibitori

- Spēcīgi CYP3A4 inhibitori – ketokonazola lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi 2,4 un 7,3 reizes. Aktīvā metabolīta C<sub>max</sub> un AUC samazinājums par attiecīgi 89% un 56%. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (klaritromicīnam, nefazodonam, ritonavīram un atazanavīram) būs līdzīga ietekme, un tādēļ spēcīgo CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgā lietošana ar tikagreloru ir kontrindicāta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Māreni CYP3A4 inhibitori – diltiazema lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C<sub>max</sub> par 69% un AUC 2,7 reizes un samazināja aktīvā metabolīta C<sub>max</sub> par 38%, bet tās AUC nemainījās. Tikagrelors diltiazemāliem plazmā neietekmēja. Paredzams, ka citiem vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, eritromicīnam, un flukonazolam) būs līdzīga ietekme, un ar tos var lietot vienlaikus ar tikagreloru.
- Pēc liela greipfrūtu sulas daudzuma lietošanas (trīs reizes dienā pa 200 ml) ir novērots, ka divkārtīgi palielinās tikagrelora iedarbība. Paredzams, ka vairumam pacientu šāds paaugstināts iedarbības lielums nebūs klīniski nozīmīgs.

##### CYP3A induktori

Lietojot rifampicīnu vienlaikus ar tikagreloru, samazinājās tikagrelora C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi par 73% un 86%. Aktīvā metabolīta C<sub>max</sub> nemainījās un AUC samazinājās par 46%. Paredzams, ka



ar citi CYP3A4 induktori (piem ram, fenito ns, karbamazep ns un fenobarbit ls) samazin s tikagrelora iedarb bu. Vienlaic ga tikagrelora lietošana ar sp c giem CYP3A induktoriem var samazin t tikagrelora iedarb bu un efektivit ti, t d to vienlaic ga lietošana ar tikagreloru nav ieteicama.

#### Ciklospor ns (P-gp un CYP3A4 inhibitori)

Ciklospor na (600 mg) lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielin ja tikagrelora  $C_{max}$  un AUC attiec gi 2,3 un 2,8 reizes. Ciklospor na kl tb tn akt v metabol ta AUC palielin j s par 32% un  $C_{max}$  samazin j s par 15%.

Nav pieejami dati par tikagrelora vienlaic gu lietošanu ar akt v m viel m, ar sp c giem P-gp inhibitoriem un m reniem CYP3A4 inhibitoriem (piem ram, t diem k verapamils vai hinid ns), kas ar var palielin t tikagrelora iedarb bu. Ja nevar izvair ties no vienlaikus lietošanas, šo z u lietošana j veic piesardz gi.

#### Citi

Kl niski farmakolo isk s mijiedarb bas p t jumi liecin ja, ka tikagrelora lietošana vienlaikus ar hepar nu, enoksapar nu un ASS vai desmopres nu neietekm ja tikagrelora vai akt vo metabol tu farmakokin tiku vai ADF induc tu tromboc tu agreg ciju, sal dzinot ar tikagrelora atseviš u lietošanu. Ja kl niski indic ts, z les, kas ietekm hemost zi, j lieto piesardz gi vienlaic gi ar tikagreloru.

Ir nov rota aizkav ta un samazin ta peror lu P2Y12 inhibitoru iedarb ba, ieskaitot tikagreloru un t akt vo metabol tu, pacientiem ar AKS, kas tika rst ti ar morf nu (tikagrelora iedarb ba samazin j s par 35%). Š mijiedarb ba var b t saist ta ar samazin tu ku a un zarnu trakta motoriku un to var piem rot citiem opio diem. Kl nisk noz me nav zin ma, ta u dati liecina par tikagrelora efektivit tes mazin šanos pacientiem, kas vienlaikus lieto tikagreloru un morf nu. Pacientiem ar AKS, kuriem morf na lietošanu nevar aiztur t un tra P2Y12 inhib cija tiek uzskat ts par izš irošu, var izskat t iesp ju lietot parenter lu P2Y12 inhibitoru.

#### Tikagrelora ietekme uz cit m z l m

##### CYP3A4 metaboliz tas z les

*Simvastat ns* – tikagrelora lietošana vienlaikus ar simvastat nu palielin ja simvastat na  $C_{max}$  par 81% un AUC par 56%, bet simvastat na sk bes  $C_{max}$  par 64% un AUC par 52%, atseviš os gad jumos palielin jums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaikus ar simvastat nu par 40 mg liel k dienas dev , iesp jamas nelabv l gas simvastat na blakuspar d bas un t s j sam ro ar iesp jamo ieguvumu. Simvastat ns tikagrelora l meni plazm neietekm ja. Tikagrelors var l dz gi ietekm t ar lovastat nu. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar simvastat nu vai lovastat nu dev s virs 40 mg.

*Atorvastat ns* – atorvastat na un tikagrelora vienlaikus lietošana palielin ja atorvastat na sk bes  $C_{max}$  par 23% un AUC par 36%. L dz gu AUC un  $C_{max}$  palielin šanos nov roja visiem atorvastat na sk bes metabol tiem. Šo palielin šanos neuzskata par kl niski noz m gu. Nevar izsl gt l dz gu efektu uz citiem stat niem, kurus metaboliz CYP3A4. Pacienti PLATO p t jum sa ma daž dus stat nus, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja š s z les, nerad s bažas par stat nu drošumu.

Tikagrelors ir v jš CYP3A4 inhibitors. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substr tiem ar šauru terapeitisko iedarb bu (piem ram, cisapr ds un meln rudzu grauda alkalo di), jo tikagrelors var palielin t šo z u ietekmi.

##### P-gp substr ti (ar digoks ns vai ciklospor ns)

Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, digoks na  $C_{max}$  palielin j s par 75% un AUC par 28%. Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, vid j minim l digoks na koncentr cija palielin j s par aptuveni 30%, dažos atseviš os gad jumos maksim lais palielin jums bija 2 reizes. Digoks na kl tb tn tikagrelora un t akt v metabol ta  $C_{max}$  un AUC nemain j s. T d , lietojot vienlaikus ar

tikagreloru z les ar šauru terapeitisko indeksu, kas atkar gas no P-gp, piem ram, digoks nu, ieteicams veikt atbilstošu kl nisku un/vai laboratorisku uzraudz bu.

Netika nov rota tikagrelora ietekme uz ciklospor na l meni asin s. Nav p t ta tikagrelora ietekme uz citiem P-gp substr tiem.

#### CYP2C9 metaboliz tas z les

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar tolbutam du neizrais ja koncentr cijas p rmai as plazm nevien m no z l m, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav rakstur ga ietekme uz CYP2C9 medi tu medic nisko produktu, piem ram, varfar na un tolbutam da, metabolismu.

#### Rosuvastat ns

Tikagrelors var ietkm t rosuvastat na izdal šanos caur nier m, palielinot rosuvastat na uzkr šan s risku. Lai gan prec zs meh nisms nav zin ms, dažos gad jumos tikagrelora un rosuvastat na vienlaic ga lietošana izrais ja nieru darb bas pav jin šanos, KFK l me a paaugstin šanos un rbdomiol zi.

#### Peror lie kontracepcijas l dzek i

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielin ja etinilestradiola iedarb bu par aptuveni 20%, bet nemain ja levonorgestrela farmakokin tiku. Kl niski noz m ga ietekme uz peror lo kontracepcijas l dzek u efektivit ti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaikus ar tikagreloru, nav gaid ma.

#### Z les, kas var izrais t bradikardiju

Sakar ar nov rot m galvenok rt asimptom tisk m ventrikul r m pauz m un bradikardiju, j iev ro piesardz ba, lietojot tikagreloru vienlaic gi ar z l m, kas var izrais t bradikardiju (skat t 4.4. apakšpunktu). Tom r PLATO p t jum nenov roja kl niski noz m gas blakuspar d bas vienlaic gi lietojot vienu vai vair kas z les, kas var izrais t bradikardiju (piem ram, 96% b ta blokatori, 33% kalcija kan la blokatori diltiaz ms un verapamils un 4% digoks ns).

#### Cita vienlaikus terapija

Kl niskajos p t jumos tikagrelors ir bieži lietots vienlaikus ar ASS, protonu s k a inhibitoriem, stat niem, b ta blokatoriem, angiotens nu konvert još enz ma (AKE) inhibitoriem un angiotens na receptoru blokatoriem, kas nepieciešami blakusslim bu rst šanai, k ar hepar nu, zemas molekul rmasas hepar nu, intravenozi ievad tiem GpIIb/IIIa inhibitoriem slaic gai terapijai (skat t 5.1. apakšpunktu). Pier d jumi par kl niski noz m gu nelabv l gu mijiedarb bu ar š m z l m nav ieg ti.

Lietojojot tikagreloru vienlaikus ar hepar nu, enoksapar nu vai desmopres nu, nebija ietekmes uz aktiv to da jo tromboplast na laiku (aPTT), aktiv to koagul cijas laiku (ACT) vai Xa faktora p rbaud m. Tom r iesp jamo farmakodinamisko mijiedarb bu d j iev ro piesardz ba, lietojot tikagreloru vienlaikus ar z l m, kas izmaina hemost zi.

Sakar ar zi ojumiem par patolo iskiem das asinsizpl dumiem, lietojot SSAI (piem ram, parokset nu, sertral nu un citalopramu), ieteicama piesardz ba lietojot SSAI vienlaic gi ar tikagreloru, jo var palielin ties asi ošanas risks.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Reprodukt v vecuma sievietes

Reprodukt v vecuma sieviet m j lieto piem roti kontracepcijas l dzek i, lai izvair tos no gr tniec bas tikagrelora terapijas laik .

##### Gr tniec ba

Inform cijas par tikagrelora lietošanu gr tniec m nav, vai t ir ierobežota.

P t jumos ar dz vniekiem pier d ta reprodukt v toksicit te (skat t 5.3. apakšpunktu). Tikagreloru nav ieteicams lietot gr tniec bas laik .

#### Barošana ar kr ti

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikolo iskie dati dz vniekiem liecina par tikagrelora un t akt vo metabol tu izdal šanos m t tes pien (skat t 5.3. apakšpunktu). Nevar izsl gt risku jaundzimušajiem vai z dai iem. J pie em l mums p rtraukt barošanu ar kr ti vai p rtraukt tikagrelora terapiju, vai izvair ties no t s, emot v r ieguvumu, ko barošana ar kr ti sniedz b rnam, un terapijas ieguvumu sievietei.

#### Fertilit te

Tikagrelors neietekm ja v riešu vai sieviešu fertilit ti (skat t 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tikagrelors neietekm vai nenoz m gi ietekm spēju vad t transportl dzek us un apkalpot meh nismus. Tikagrelora terapijas laik ir zi ots par reiboni un apjukumu. T d pacienti, kuriem m dz b t š di simptomi transportl dzek a vad šanas laik vai apkalpojot meh nismus, j iev ro piesardz ba.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Tikagrelora drošuma paš bas ir v rt tas divos plašos 3. f zes p t jumos par izn kumiem – p t jum PLATO un PEGASUS, kuros tika iek auti vair k nek 39 000 pacientu (skat t 5.1. apakšpunktu).

P t jum PLATO tikagreloru sa mušajiem pacientiem nev lamo blakuspar d bu d terapija tika p rtraukta biež k nek klopidogrelu sa mušajiem pacientiem (7,4 pret 5,4%). P t jum PEGASUS tikagreloru sa mušajiem pacientiem nev lamo blakuspar d bu d terapija tika p rtraukta biež k nek pacientiem, kas sa ma ASS monoterapiju (16,1% p c tikagrelora un ASS kombin cijas lietošanas pret 8,5% p c ASS monoterapijas). Ar tikagreloru rst tajiem pacientiem visbiež k s blakuspar d bas bija asi ošana un aizdusa (skat t 4.4. apakšpunktu).

#### Nev lamo blakuspar d bu saraksts tabulas veid

Tikagrelora p t jumu laik vai p cre istr cijas period ir nov rotas t l k aprakst t s blakuspar d bas (1. tabula).

Nev lam s blakuspar d bas ir sistematiz tas saska ar MedDRA org nu sist mu klasifik ciju. Katr org nu sist m nev lam s blakuspar d bas ir sistematiz tas p c biežuma un nopietn bas samazin juma sec b . Biežuma kategorijas defin tas, izmantojot š du klasifik ciju: oti bieži ( $1/10$ ), bieži ( $1/100$  l dz  $< 1/10$ ), ret k ( $1/1000$  l dz  $< 1/100$ ), reti ( $1/10 000$  l dz  $< 1/1000$ ), oti reti ( $< 1/10 000$ ), nav zin mi (nevar noteikt p c pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, sistematizējot pēc biežuma un orgānu sistēmas

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Labdabīgi, aundabīgi un neprecīzi audzji (ieskaitot cistas un polipus)</i>			Audzja asi ošana <sup>a</sup>	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Asinsspieduma patoloģiju izraisīta asi ošana <sup>b</sup>			Trombotiska trombocitopēniska purpura <sup>c</sup>
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstinātā jutība, ar angioedēmu <sup>c</sup>	
<i>Vielmaiņu un uztures traucējumi</i>	Hiperurikēmija <sup>d</sup>	Podagra/podagriskais artrīts		
<i>Psihiskie traucējumi</i>			Apjukums	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Reibonis, sinkope, galvassāpes	Intrakraniālā asi ošana <sup>m</sup>	
<i>Acu bojājumi</i>			Acu asi ošana <sup>e</sup>	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Ausu asi ošana	
<i>Sirds darbības traucējumi</i>				Bradikāriitmija, AV blokāde <sup>c</sup>
<i>Asinsspieduma sistēmas traucējumi</i>		Hipotensija		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības</i>	Aizdusa	Elpošanas sistēmas asi ošana <sup>f</sup>		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Kuņģa-zarnu trakta asi ošana, <sup>g</sup> caureja, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums	Retroperitoneālā asi ošana	
<i>Plaušas un zemdas audu bojājumi</i>		Zemdas vai plaušu asi ošana, <sup>h</sup> izsitumi, nieze		
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Muskuļu asi ošana <sup>i</sup>	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Urīnceļu asi ošana <sup>j</sup>		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi</i>			Reproduktīvās sistēmas traucējumi	

<i>sist mas traucējumi un krāso slimības</i>			sist mas <sup>k</sup> asiņošana	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs <sup>d</sup>		
<i>Traumatisks, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		Asiņošana pēc traumām vai procedūram <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> Piemēram, urīnpišā, kuģa vai resnās zarnas vēža asiņošana

<sup>b</sup> Piemēram, palielināta nosliece uz asiņošanu, spontānu hematomu rašanos vai hemorāģisku diatēzi

<sup>c</sup> Novērojams pēc iestāšanās perioda

<sup>d</sup> Biežumu pamato laboratorisko analīžu rezultāti (urīnskābes līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas vai salīdzinājums ar sarkano asinīm vai paaugstināšanās atsauces diapazona robežās vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās par > 50% salīdzinājums ar sarkano asinīm) un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums

<sup>e</sup> piemēram, konjunktivā, tīklenes vai intraokulārā asiņošana

<sup>f</sup> piemēram, deguna asiņošana vai asiņošana spužuros

<sup>g</sup> piemēram, smaganu, resnās zarnas vai kuģa gļaudu asiņošana

<sup>h</sup> piemēram, ekhimozes, ādas asiņošana vai petehijas

<sup>i</sup> piemēram, hemartrozes vai muskuļu asiņošana

<sup>j</sup> piemēram, hematūrija vai hemorāģisks cistīts

<sup>k</sup> piemēram, maksts asiņošana, hematospermija vai pēkšņā asiņošana

<sup>l</sup> piemēram, sasitums, traumatiska hematoma vai asiņošana

<sup>m</sup> tas ir, spontāna, ar procedūru saistīta vai traumatiska intrakraniālā asiņošana

## Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

### Asiņošana

Pētījumā PLATO novērotās asiņošanas gadījumu

Vispārīgās asiņošanas iznkums PLATO pētījumā parādīts 2. tabulā.

## **2. tabula Visu pētījumā PLATO novērotu asiņošanas gadījumu analīze, Kaplana-Meijera aprēķins pēc 12 mēnešiem**

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā N=9235</b>	<b>Klopidogrelis N=9186</b>	<b>#,%&amp;'()*+&amp;#x2013;</b>
PLATO smaga asiņošana kopumā	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAŠ nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	4,5	3,8	0,0264
Ar manipulācijām nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asiņošana kopumā	16,1	14,6	0,0084
Ar manipulācijām nesaistīta smaga + viegla asiņošana PLATO pētījumā	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asiņošana pēc TIMI definīcijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asiņošana pēc TIMI definīcijas	11,4	10,9	0,3272

### **Asiņošanas kategorijas definīcijas:**

**Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana:** kl niski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par > 50 g/l vai ar

4 eritrocītu vienību pārliešanu; vai letāla; vai intrakraniāla; vai intraperikardiāla ar sirds tamponādi, vai ar

hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kurās dāji lieto asinsspiedienu paaugstinošos līdzekļus vai jebkādas operācijas.

**Cita veida smaga asiņošana:** kl niski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par 30-50 g/l vai ar 2-

3 eritrocitu vienību pārliešanu; vai nozīmīgu darbības nepilnību.

**Viegla asiņošana:** nepieciešama medicīniska ieviešana, lai apturētu vai mīkstinātu asiņošanu.

**Smaga asiņošana pēc TIMI klasifikācijas:** klīniski izpaužas ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par > 50 g/l vai intrakraniālu asiņošanu.

**Viegla asiņošana pēc TIMI klasifikācijas:** klīniski izpaužas ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30-50 g/l.

\* p-vērtība aprēķināta saskaņā ar Koksas proporcionālās riska modeli, kur terapijas grupa ir vienīgais mainīgais skaidrojošais parametrs.

Tikagrelors un klopidogrelis neatšķirš, vērējot PLATO smagas letālas/dzīvībai bīstamas asiņošanas biežumu, kopā ar PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaitu, TIMI smagas asiņošanas vai TIMI vieglas asiņošanas biežumu (2. tabula). Tomēr, lietojot tikagreloru, PLATO kombinētā smaga un viegla asiņošana radās biežāk nekā lietojot klopidogrelu. Dažiem pacientiem PLATO pētījumā bija letāla asiņošana: 20 (0,2%) tikagrelora grupā un 23 (0,3%) klopidogrela grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase, eozinofīlija, blakusslimības, vienlaikus terapija un medicīniskā anamnēze, tostarp pieredzēts insults vai tranzitorālais išēmiskais triekums, nebija kopā ar vai ar manipulācijām nesaistītas PLATO smagas asiņošanas paredzētie faktori. Līdz ar to nevienai konkrētai grupai nekonstatēja kāda asiņošanas paveida risku.

*Ar KAS saistīta asiņošana:*

PLATO pētījumā 42% no 1584 pacientiem (12% grupas dalībnieku), kuriem veica koronāro artēriju šuntēšanu (KAS), bija PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana, atšķirībā starp terapijas grupām nenovērojama. Letāla ar KAS saistīta asiņošana radās 6 pacientiem katrā terapijas grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Ar KAS nesaistīta asiņošana un ar manipulācijām nesaistīta asiņošana:*

tikagrelors un klopidogrelis neatšķirš, vērējot ar KAS nesaistītu PLATO definētu smagu letālu/dzīvībai bīstamu asiņošanu, bet PLATO definētā smaga asiņošana kopumā, TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asiņošana biežāk radās, lietojot tikagreloru. Līdzīgi, atēmot visus ar manipulācijām saistītos asiņošanas gadījumus, asiņošana, lietojot Brilique, radās biežāk nekā lietojot klopidogrelu (2. tabula). Terapija ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas dēļ biežāk tika pārtraukta tikagrelora grupā (2,9%) nekā klopidogrela grupā (1,2%; p<0,001).

*Intrakraniālā asiņošana:*

lietojot tikagreloru, intrakraniālās ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas gadījumus novērojama biežāk (n=27 gadījumi 26 pacientiem, 0,3%) nekā lietojot klopidogrelu (n=14 gadījumi, 0,2%), no kuriem 11 asiņošanas gadījumi radās, lietojot tikagreloru, un viens gadījums, lietojot klopidogrelu, beidzās letāli. Kopā ar letālas asiņošanas biežums neatšķirš.

*Pētījumā PEGASUS novērotie asiņošanas gadījumi*

P-rskats par pētījumā PEGASUS novērotajiem asiņošanas notikumiem ir parādīts 3. tabulā.

### 3. tabula. Visu pētījumā PEGASUS novēroto asiņošanas notikumu analīze, Kaplana-Meijera aprēķins pēc 36 mēnešiem

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS n = 6958		tikai ASS n = 6996	
Drošumu raksturojošie vērtēšanas kritēriji	KM%	Riska attiecība (95% TI)	KM%	p-vērtība
<b>Pētījumā TIMI definētās asiņošanas smaguma kategorijas</b>				
Plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI	2,3	2,32 (1,68–3,21)	1,1	< 0,0001

	<b>60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS n = 6958</b>		<b>tikai ASS n = 6996</b>	
pieņemto definīciju				
Ar letlu iznākumu	0,3	1,00 (0,44–2,27)	0,3	1,0000
IKA	0,6	1,33 (0,77–2,31)	0,5	0,3130
Cita plaša asiņošana saskaņā ar pētījuma TIMI pieņemto definīciju	1,6	3,61 (2,31–5,65)	0,5	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījuma TIMI pieņemto definīciju	3,4	2,54 (1,93–3,35)	1,4	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana pētījumā TIMI vai bija nepieciešama medicīniskā palīdzība	16,6	2,64 (2,35–2,97)	7,0	< 0,0001
<b>Pētījumā PLATO definētās asiņošanas smaguma kategorijas</b>				
Plaša asiņošana pētījumā PLATO	3,5	2,57 (1,95–3,37)	1,4	< 0,0001
Letlū iznākums/dzīvības apdraudējums	2,4	2,38 (1,73–3,26)	1,1	< 0,0001
Cita plaša asiņošana pētījumā PLATO	1,1	3,37 (1,95–5,83)	0,3	< 0,0001
Plaša vai maznozīmīga asiņošana pētījumā PLATO	15,2	2,71 (2,40–3,08)	6,2	< 0,0001

**Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas**

**Plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI** – letla asiņošana VAI jebkāda intrakraniālā asiņošana VAI klīniski neprotamas asiņošanas pazīmes kopā ar hemoglobīna (Hb) līmeņa pazemināšanos par 50 g/l vai, ja nav pieejama informācija par Hb līmeni, hematokrāta (Ht) samazināšanos par 15%.

**Letāla asiņošana** – asiņošanas gadījums, kurā dāzē septiņu dienu laikā ir iestājusies nāve.

**IKA** – intrakraniālā asiņošana.

**Cita veida asiņošana saskaņā ar TIMI** – plaša neletālā neIKA asiņošana saskaņā ar pētījuma TIMI pieņemto definīciju.

**Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar TIMI** – klīniski simptomtiska asiņošana kopā ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30–50 g/l.

**Asiņošana saskaņā ar TIMI, kuras dēļ nepieciešama medicīniskā palīdzība** – nepieciešama intervence VAI stacionāra, VAI steidzama izmeklēšana.

**Plaša letāla vai dzīvībai bīstama asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – letla asiņošana VAI jebkāda intrakraniālā asiņošana VAI intraperikardiālā asiņošana kopā ar sirds tamponādi VAI hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kuras dēļ nepieciešama presoro/inotropo līdzekļu lietošana vai operācija, VAI klīniski simptomtiska asiņošana kopā ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par > 50 g/l vai ja ir pārrītas 4 vienības eritrocītu masas.

**Cita veida plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – ir iestājusies smaga invaliditāte VAI klīniski simptomtiska asiņošana kopā ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30–50 g/l vai asiņošanas dāzē pārrītas 2–3 vienības eritrocītu masas.

**Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju** – nepieciešama medicīniskā intervence asiņošanas apturēšanai vai rīstīšanai.

P t jum PEGASUS p c 60 mg tikagrelora devu lietošanas divas reizes dien plašas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) sastopama bija liel ka nek p c ASS monoterapijas. Sal dzin jum ar ASS monoterapiju netika nov rota let las asi ošanas riska palielin šan s, un tika nov rota tikai neliela intrakrani las asi ošanas riska palielin šan s. P t juma laik bija maz let las asi ošanas gad jumu – 11 gad jumi (0,3%) 60 mg tikagrelora devu grup un 12 gad jumi (0,3%) ASS monoterapijas grup . Nov rot plašas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) riska palielin šan s 60 mg tikagrelora devu grup galvenok rt bija saist ta ar biež k nov rotu plašu cita veida asi ošanu (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju), proti, ku a-zarnu trakta asi ošanu.

Plašas vai maznoz m gas asi ošanas (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju) un plašas vai maznoz m gas asi ošanas (saska ar p t jum PLATO pie emto klasifik ciju) kategorij tika nov rota biež ka asi ošana, kas l dz ga plašai asi ošanai saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju (skat t 5. tabulu). P c rst šanas ar 60 mg tikagrelora dev m nev lamo blakuspar d bu d terapija tika p rtraukta biež k nek ASS monoterapijas gad jumos (attiec gi 6,2 un 1,5% gad jumu). Vairum šo gad jumu asi ošana bija viegl ka (saska ar p t jum TIMI pie emto klasifik ciju t da, kuras d nepieciešama medic nisk pal dz ba), piem ram, deguna asi ošana, k ar zilumu un hematomu veidošan s.

P c 60 mg tikagrelora devu lietošanas daudz s, piem ram, p c vecuma, dzimuma, erme a masas, rases, eogrisk reiona, blakusslim b m, vienlaikus lietotaj m z l m un anamn zes, defin taj s apakšgrup s asi ošanas veids bija l dz gs (saska ar p t jum TIMI pie emto plašas un maznoz m gas asi ošanas, k ar p t jum PLATO pie emto plašas asi ošanas klasifik ciju).

#### *Intrakrani la asi ošana:*

spont ni zi ot s IKA sastopama 60 mg tikagrelora devu un ASS monoterapijas grup bija l dz ga (ab s terapijas grup s n = 13 jeb 0,2% gad jumu). Traumatiskas un ar proced r m saist tas IKA sastopama 60 mg tikagrelora devu grup bija nedaudz liel ka (n = 15 jeb 0,2%) nek ASS monoterapijas grup (n = 10 jeb 0,1%). 60 mg tikagrelora devu grup bija seši let las IKA gad jumi, un ASS monoterapijas grup bija pieci let las IKA gad jumi. emot v r lieko blakusslim bu un KV riska faktoru sastopam bu p t maj popul cij , ab s terapijas grup s intrakrani las asi ošanas sastopama bija maza.

#### Elpas tr kums

Ar tikagreloru rst tie pacienti zi oja par aizdusu - elpas tr kuma saj tu. P t jum PLATO par aizdusas blakuspar d b m (BP) (elpas tr kums, elpas tr kums miera st vokl , elpas tr kums pie slodzes, paroksizms elpas tr kums nakt un elpas tr kums nakt ) zi oja 13,8% ar Brilique un 7,8% ar klopidogrelu rst ti pacienti. P c p tnieku uzskata PLATO p t jum elpas tr kums ir c loniski saist ts ar terapiju 2,2% pacientu, kuri lietoja tikagreloru un 0,6% pacientu, kuri lietoja klopidogrelu, un daži gad jumi bija nopietni (0,14% ar tikagreloru; 0,02% ar klopidogrelu), (skat t 4.4. apakšpunktu). Liel kaj da gad jumu zi otie aizdusas simptomi bija viegli l dz vid ji smagi, un vairum gad jumu t bija vienreiz ja epizode dr z p c rst šanas s kšanas.

Pacientiem ar astmu/HOPS, kuri rst ti ar tikagreloru, sal dzinot ar klopidogrelu, var b t paaugstin ts neb tiskas aizdusas risks (3,29%, lietojot tikagrelors pret 0,53%, lietojot klopidogrelu) un b tiska aizdusa (0,38%, lietojot tikagreloru pret 0,00% ,lietojot klopidogrelu). Absol tos skait os šis risks bija liel ks k vis PLATO popul cij . Pacientiem ar astmu vai HOPS anamn z tikagrelors j lieto piesardz gi (skat t 4.4. apakšpunktu).

Aptuveni 30% gad jumu tas izzuda 7 dienu laik . PLATO p t jum bija iek auti pacienti ar sastr guma sirds mazsp ju, HOPS vai astmu p t juma s kum ; šiem un gados vec kiem pacientiem par elpas tr kumu zi ots biež k. Tikagreloru grup p t juma akt v s vielas lietošanu elpas tr kuma d p rtrauca 0,9% pacientu sal dzin jum ar 0,1% klopidogrela grup . Liel ka elpas tr kuma sastopama, lietojot tikagreloru, nav saist ta ar jaunu sirds vai plaušu slim bu vai t s gaitas pasliktin šanos (skat t 4.4. apakšpunktu). tikagrelors neietekm plaušu darb bas p rbažu rezult tus.



P t jum PEGASUS aizdusa tika nov rota 14,2% pacientu, kuri divas reizes dien lietoja pa 60 mg tikagrelora, un 5,5% pacientu, kuri lietoja tikai ASS. T pat k p t jum PLATO, visbiež k nov rot aizdusa bija viegla vai vid ji smaga (skat t 4.4. apakšpunktu). Pacienti, kuriem tika nov rota aizdusa, parasti bija gados vec ki vai ar t di, kuriem p t juma s kum bija aizdusa, HOPS vai astma.

#### Izmekl jumi

Ur nsk bes l me a paaugstin šan s: PLATO p t jum ur nsk bes koncentr cija serum normas augš jo robežu p rsniedza 22% pacientu, kas sa ma tikagreloru, sal dzin jum ar 13% pacientu, kas sa ma klopidogrelu. P t jum PEGASUS attiec gie skait i bija 9,1, 8,8 un 5,5% p c 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas. Lietojot tikagreloru, vid j ur nsk bes koncentr cija serum palielin j s par aptuveni 15% sal dzin jum ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidogrelu, un p c rst šanas p rtraukšanas samazin j s l dz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidogrela lietot jiem samazin šanos nenov roja. P t jum PEGASUS p c 90 vai 60 mg tikagrelora devu lietošanas 6,3 un 5,6% pacientu p c attiec gi 90 un 60 mg tikagrelora devu lietošanas serum p rejši paaugstin j s vid jais ur nsk bes l menis, bet 1,5% placebo grupas pacientu ur nsk bes l menis pazemin j s. P t jum PLATO k BP nov rota podagriska artr ta sastopam ba tikagrelora grup bija 0,2% pret 0,1% klopidogrela grup . P t jum PEGASUS attiec gie podagriska artr ta sastopam bu raksturojošie skait i bija 1,6, 1,5 un 1,1% p c 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas.

#### Zi ošana par iesp jam m nev lam m blakuspar d b m

Ir svar gi zi ot par iesp jam m nev lam m blakuspar d b m p c z u re istr cijas. T d j di z u ieguvuma/riska attiec ba tiek nep rtraukti uzraudz ta. Vesel bas apr pes speci listi tiek l gti zi ot par jebk d m iesp jam m nev lam m blakuspar d b m, izmantojot V pielikum min to nacion l s zi ošanas sist mas kontaktinform ciju`

### **4.9. Pārdozēšana**

Lietojot vienreiz ju l dz 900 mg lielu devu, tikagrelora panesam ba ir laba. Vienreiz jas pieaugošas devas p t jum devu ierobežoja toksisk ietekme uz ku a-zarnu traktu. Citas kl niski noz m gas blakuspar d bas, kas var rasties p rdoz šanas gad jum , ir elpas tr kums un ventrikul r s pauzes (skat t 4.8. apakšpunktu).

EKG uzraudz ba j apsver p rdoz šanas izrais to blakuspar d bu gad jum .

Pašlaik nav antidota, kas var tu nov rst tikagrelora ietekmi, un tikagrelors nav dializ jams (skat t 5.2. apakšpunktu). Veicot p rdoz šanas rst šanu, j iev ro viet j standarta medic nas prakse. Paredzam p rm r gas tikagrelora lietošanas ietekme ir ilg kas asi ošanas risks saist b ar tromboc tu inhib ciju. Maz ticams, ka pacientiem ar asi ošanu, ir kl niskais ieguvums no tromboc tu transf zijas (skat t 4.4. apakšpunktu). Ja rodas asi ošana, j veic piem roti atbalstoši pas kumi.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitisk grupa: tromboc tu agreg cijas inhibitori, iz emot hepar nu, AT kods: B01AC24

#### Darb bas meh nisms

Brilique satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltriazolpirimid nu (CPTP) misko vielu grupas un kas ir peror li, tieši iedarb gs, selekt vs un atgriezeniski saistošs P2Y<sub>12</sub> receptoru antagonists, kas nov rš ADF meditu tromboc tu aktiviz ciju un agreg ciju. Tikagrelors neietekm pašu ADF saist šan s vietu, bet gan tromboc tu P2Y<sub>12</sub> ADF receptorus, lai nov rstu sign la p rvadi. T k tromboc ti piedal s aterosklerotisk s slim bas trombotisko komplik ciju

izrais šān un attīstību, trombocītu funkciju inhibīcija ievrojami samazinājusī KV epizožu risku, tādēļ ir jāveic MI un insults.

Tikagrelors ar paaugstinātu lokālo endogēno adenozināzīnu inhibīciju, kas nodrošina ekvilibratīvu nukleozīdu transportēšanu (ENT-1).

Dokumentāli pierādīts, ka tikagrelors palielina adenozināzīnu izraisīto efektu veselīgu personu un pacientiem ar AKS: vazodilatāciju (noteikts pēc koronāro asinsvadu lūmena palielināšanas veselīgiem voluntieriem un AKS pacientiem); galvassāpes; trombocītu funkciju samazināšanu (asins analīzēs *in vitro* un aizdusu. Tomēr, nav novērojama skaidra noteikta saistība starp adenozināzīnu lūmena palielināšanu un klīnisko iznākumu (t.i. saslimstību un mirstību).

### Farmakodinamiskie ietekme

#### Darbības kums

Pacientiem ar stabili koronāro artēriju slimību (KAS), lietojot ASS, tikagreloram konstatēts šīs farmakoloģiskās darbības kums, par ko liecina tikagrelora vidējais trombocītu agregācijas inhibīcijas (IPA) 0,5 stundas pēc 180 mg pieņemšanas devas lietošanas par aptuveni 41%, maksimālo IPA efektu 89% sasniedzot 2-4 stundas pēc devas lietošanas, un šī ietekme saglabājas 2-8 stundas. 90% pacientu 2 stundas pēc devas lietošanas tika sasniegta galējā apjoma IPA > 70%.

#### Darbības beigšanas

Ja plaši notiek koronāro artēriju šuntēšana (KAS), asiņošanas risks ar tikagreloru ir liels, salīdzinot ar klopidogrelu, ja lietošana pārtraukta mazāk nekā 96 stundas pirms procedūras.

#### Informācija par terapijas maiņu

Nomainot terapiju no 75 mg klopidogrela devas uz 90 mg tikagrelora devas (divas reizes dienā), absolūtā IPA palielinās par 26,4% un, nomainot terapiju no tikagrelora uz klopidogrelu, absolūtā IPA samazinās par 24,5%. Pacientiem terapiju no klopidogrela uz tikagreloru var nomainīt bez antiagreganta darbības pārtraukuma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu ir iegūti divos 3. fāzes pētījumos:

pētījums PLATO (“PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes”), kura laikā tikagrelors tika salīdzināts ar klopidogrelu, abas zāles lietojot kombinācijā ar ASS un citu standarta terapiju; pētījums PEGASUS TIMI-54 (“Prevention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrom Patients”), kura laikā tikagrelora un ASS kombinācijas lietošana tika salīdzināta ar ASS lietošanu monoterapijas veidā.

#### Pētījums PLATO (par pacientiem ar akūtiem koronārajiem sindromiem)

PLATO pētījumā iekļauti 18 624 pacienti, kuri bija nokuvuši ārstniecības laikā 24 stundu laikā pēc nestabilas stenokardijas (NS), miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) vai miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (STEMI) simptomu rašanās un šajā laikā tika ārstēti medikamentozā vai ar perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai veicot KAS.

#### Klīniskā efektivitāte

Uz katru dienu lietotas ASS fona, lietojot tikagreloru 90 mg 2 reizes dienā, konstatāts, ka Brilique ir pārāks par klopidogrelu 75 mg dienā, novērojot salīdzināamo raksturlielumu KV nāvi, MI vai insultu, ar atšķirību, ko nosaka KV nāve un MI. Pacienti, kas saņēma 300 mg slodzes devu klopidogrela (iespējams 600 mg pēc PCI) vai 180 mg tikagrelora.

Rezultāts tika sasniegts agrāk (absolūtā riska samazinājums (*Absolute Risk Reduction* [ARR]) 0,6% un relatīvā riska samazinājums (*Relative Risk Reduction* [RRR]) 12% pēc 30 dienām),

stabilis rīst šanas efekts saglabā jās visu 12 mēnešu periodu, kā rezultātā ARR bija 1,9% gadā ar RRR 16%. Tas liecina, ka pacientus ar tikagreloru 90 mg divas reizes dienā var rīstīt līdz 12 mēnešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rīstījot 54 AKS slimniekus ar tikagreloru nevis klopidoģrelu, tika novērsti viens aterosklerotisks notikums, rīstījot 91 pacientu, tika novērsti viens KVN ves gājums (skatīt 1. attēlu un 4. tabulu).

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājums ar klopidoģrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ģermeņa masas, dzimuma, cukura diabēta, tranzitoras išēmijas vai nehemorāģiska insulta anamnēzes, revaskularizācijas, vienlaikus terapijas, tostarp heparīna, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkļa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un randomizācijas brīdī notiekošās terapijas veida (invazīva vai medikamentoza).

Konstatējami visi nozīmīgi rīst šanas saistību ar reģionu, lai gan primāri vērēti raksturlieluma riska attiecība (RA) citās pasaules daļās ir labvēlīga tikagreloram, Ziemeļamerikā tā ir labāka klopidoģrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās populācijas (mijiedarbības p vērtība = 0,045). Papildus analīzes liecina par iespējamu mijiedarbību ar ASS devumu, novērojama samazinātu tikagrelora efektivitāti, pieaugot lietotajam ASS devumam. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar tikagreloru, ieteicamā ASS uzturošā deva ir 75-150 mg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

1. attēlā redzams aprēķinātais risks līdz kādai salikta efektivitātes vērtībai raksturlieluma traucējuma pirmajai epizodei.

### 1. attēls. Salikta primārā klīniskā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI un insulta) analīze pētījumā PLATO

Tikagrelors mazina primārā saliktā vērtētā raksturlieluma sastopamību salīdzinājumā ar klopidogrelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (4. tabula). Tādējādi 90 mg Brilique devas divas reizes dienā kopā ar mazāko ASS devu var lietot pacientiem ar AKS (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacelumu [NSTEMI] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacelumu [STEMI]), ar klīniski kontroltiem pacientiem, kā arī pacientiem, kas tiek kontrolti ar perkutānām koronāras intervencēm (PKI) vai koronāro artēriju šuntēšanas (KAS) palīdzību.

### 4. tabula. Primārā un sekundārā efektivitātes vērtētā raksturlieluma analīze (PLATO pētījums)

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333</b>	<b>Klopidogrels 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (% gadā)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% TI)</b>	<b>- \$%&amp;'()* *</b>
KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānotā invazīvā terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025

	<b>Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333</b>	<b>Klopidogrelis 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (% gadā)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% TI)</b>	<b>- \$%&amp;'()*<sup>*</sup></b>
Pl nota medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV n ve	3,8	4,8	1,1	21 ( 9, 31)	0,0013
MI (iz emot latentu MI) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 ( 5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebk da iemesla n ve, KV n ve, MI (iz emot latentu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 ( 8, 23)	0,0001
KV n ve, MI kop , insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 ( 5, 19)	0,0006
Jebk da c lo a n ve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 ( 8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = (*absolute risk reduction*) absol t riska samazin jums; RRR = (*relative risk reduction*) relat v riska samazin jums = (1-riska attiec ba) x 100%. Negat vs RRR liecina par relat v riska palielin šanos.

<sup>b</sup>Iz emot latentu MI gad jumus.

<sup>c</sup>NRI = nopietna recidiv joša iš mija; RI = recidiv joša iš mija; TIL = tranzitora iš mijas l kme; ATT = arteri ls trombotisks trauc jums. MI gad jumi kop ietver latentu MI, par trauc juma datumu nosakot konstat šanas dienu.

<sup>d</sup>Nomin la noz m bas v rt ba; visas citas ir ofici li statistiski noz m gas p c iepriekš defin tas hierarhijas p rbaudes.

### *PLATO en tiskais papildp t jums*

CYP2C19 un ABCB1 genotip šana 10 285 PLATO pacientiem sniedza inform ciju par genotipa grupu saist bu ar PLATO izn kumiem. Brilique p r kumu p r klopidogrelu noz m gu KV trauc jumu mazin šan pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips b tiski neietekm ja. L dz gi k PLATO p t jum kopum , kop jais PLATO smagas asi ošanas gad jumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatš r s, neatkar gi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kuriem zudusi viena vai vair kas CYP2C19 funkcion l s al les, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaist ta PLATO smaga asi ošana rad s biež k nek klopidogrela lietot jiem, bet pacientiem, kuriem funkcion l s al les nebija zudušas, šis biežums bija l dz gs k klopidogrelam.

### *Saliktais efektivit tes un drošuma raksturlielums*

Saliktais efektivit tes un drošuma raksturlielums (KV n ve, MI, insults vai PLATO defin ti smagas asi ošanas gad jumi kopum ) liecina, ka tikagrelora lab ko efektivit ti sal dzin jum ar klopidogrelu smagas asi ošanas gad jumi 12 m nešu laik p c AKS nemazina (ARR 1,4%, RRR 8%, ar 0,92; p=0,0257).

### *Kl niskais drošums*

### *Holtera papildpētījums*

Lai pētītu kambaru darbības pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO pētījumā, pētīti veica Holtera monitorēšanu gandrīz 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pierakstīti gan AKS aktivitāšu laiks, gan pārciena mēģa. Primārais interese jāsais mainīgais raksturlielums bija > 3 sekundes ilgu kambaru darbības paužu rašanās. Lietojot tikagreloru, aktivitāšu kambaru darbības pauzes radās vairāk pacientiem (6,0%) nekā lietojot klopidogrelu (3,5%), pārciena mēģa attiecīgi 2,2% un 1,6% (skatīt 4.4 apakšpunktu). AKS aktivitāšu laiks kambaru darbības pauzes bija izteiktāks pacientiem ar HSM anamnēzi, kas saņēma tikagreloru (9,2% pret 5,4% pacientiem bez HSM anamnēzi; pacientiem, kas saņēma klopidogrelu 4,0% pret 3,6% pacientiem bez HSM vēsturi). Šo nelīdzsvarotību nenovēršēja ilgā mēģa laiks: 2,0% pret 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru attiecīgi ar un bez HSM anamnēzi; un 3,8% pret 1,4%, saņemot klopidogrelu. Šajās pacientu populācijās klīniski nelabvēlīgas sekas neradījās (ieskaitot sirds ritma devēja implantēšanu).

### *Pētījums PEGASUS (miokarda infarkts anamnēzē)*

Pētījums PEGASUS TIMI-54 bija starptautisks daudzcentru randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts notikumu pētījums ar paralēlu grupu. Pētījumā piedalījās 21 162 pacienti, un tūlīt bija vērtēti aterosklerozes notikumu profilaksi, pacientiem ar MI anamnēzi un citiem aterosklerozes riska faktoriem lietojot divas tikagrelora devas (pa 90 vai 60 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar ASS terapiju, lietojot mazas devas (75–150 mg), šādu terapiju salīdzinot ar ASS monoterapiju.

Pacienti bija piemēroti dalībai pētījumā, ja viņi bija vismaz 50 gadus veci, viņu anamnēzē bija MI (1–3 gadus pirms randomizācijas) un bija vismaz viens no šiem aterosklerozes riska faktoriem – vecums > 65 gadi, medikamentozā hipertensija, cukura diabēts, otrs agrāks bijis MI, vairāku asinsvadu KSS simptomi vai hroniski nieru darbības traucējumi (bet ne termināla stadijā).

Pacienti nebija piemēroti, ja viņiem pētījuma periodā bija plānota P2Y<sub>12</sub> receptoru antagonista, dipiridamola, cilostazola vai antikoagulantu terapija, ja viņiem bija ar asiņošanu saistītas patoloģijas vai išēmisks insults vai intrakraniāla asiņošana anamnēzē, audzēja centrālajai nervu sistēmai vai intrakraniālo asinsvadu anomālijas vai ja viņiem pēdējās sešus mēģus anamnēzē bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai pēdējo 30 dienu anamnēzē bija plaša iruriska operācija.

**2. attēls. Saliktā primārā klīniskā vērtētā raksturlieluma (KV nāves, MI un insulta) analīze pētījumā PEGASUS**

**5. tabula. Pētījumā PEGASUS novērotā primārā un sekundārā efektivitātes vērtētā raksturlieluma analīze**

Raksturojums	60 mg tikagrelora divas reizes dienā +ASS n = 7045			tikai ASS n = 7067		# vērtība
	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	RA (95 % TI)	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	
<b>Primārais vērtētais raksturlielums</b>						
Salikts - KV nāve/MI/insults	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74–0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV nāve	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
Insults	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57–0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
<b>Sekundārais vērtētais raksturlielums</b>						
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	0,83 (0,68–1,01)	3,4%	–
Jebkura cēloņa nāve	289 (4,1%)	289 (4,1%)	0,89 (0,76–1,04)	326 (4,6%)	326 (4,6%)	–

Riska attiecība un p-vērtības ir aprēķinātas atsevišķi, salīdzinot tikagrelora un ASS terapiju. Aprēķinātam ir izmantots Koksas proporcionālā riska modelis, kur terapijas grupa ir vienīgais mainīgais paskaidrojošais parametrs. Procentu laiks KM aprēķināts pēc 36 mēnešiem.

Piebilde: komponentu KV nāves, MI un insulta pirmo notikumu skaits ir patiesais katra komponenta pirmo gadījumu skaits, kas nepapildina saliktā vērtētā raksturlieluma gadījumu skaitu.

(s) norāda uz statistisku nozīmību.

TI – ticamības intervāls; KV – kardiovaskulārais sistēmas; RA – riska attiecība; KM – Kaplana-Meijera; MI – miokarda infarkts.

n – pacientu skaits.

Saistība ar artēriju trombozes profilaksi gan 60 mg, gan 90 mg tikagrelora devu un ASS kombinācijās bija iedarbīgāka par ASS monoterapijas shēmu (saliktais vērtais raksturlielums: KV n ve, MI un insults), turklāt terapijas efekts pastāvīgi saglabājās visā pētījuma periodā – pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas relatīvā riska samazināšanās (RRS) un absolūtā riska samazināšanās (ARS) bija attiecīgi 16 un 1,27%, bet pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas RRS un ARS bija attiecīgi 15 un 1,19%.

Lai gan 90 un 60 mg devu efektivitāte bija līdzīga, ir pierādījumi tam, ka saistība ar asiņošanas un aizdusas risku mazāka bija labāka panesama un drošāka. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir MI, turklāt ir aterosklerozes notikumu risks, aterosklerozes (KV n ve, MI un insulta) notikumu profilaksei ir ieteicams divas reizes dienā lietot 60 mg Brilique devas kombināciju ar ASS.

Salīdzinājums ar ASS monoterapiju divas reizes dienā lietotas 60 mg tikagrelora devas nozīmīgi samazināja primārā saliktā vērtā raksturlieluma (KV n ve, MI un insulta) notikumu sastopamību. Primārā saliktā vērtā raksturlieluma notikumu sastopamības samazināšanos veicināja visi saliktā vērtā raksturlieluma komponenti (saistība ar KV n ve, MI un insulta sastopamību RRS bija attiecīgi 17, 16 un 25%).

Saistība ar salikto vērtā raksturlielumu RRS no 1. līdz 360. dienai (17%) bija līdzīga tai, kas novērota, sākot ar 361. dienu (16%). Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

Nav pierādītu ieguvumu no tikagrelora lietošanas (primārā saliktā vērtā raksturlieluma samazināšanās KV n ve, MI un insults, taču paaugstinājās smaga asiņošana), kad tikagrelors 60 mg divas reizes dienā tika lietots klīniskiem stabiliem pacientiem >2 gadus pēc miokarda infarkta, vai vairākus gadus pēc rīstīšanās ar citu adenozināzīna (ADF) inhibitoru.

#### *Klīniskais drošums*

Ar 60 mg tikagreloru rīstītajiem pacientiem vecākiem par >75 gadiem lietošanas pārtraukšanas biežums asiņošanas un aizdusas dēļ bija augstāks (42%), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem (diapazons: 23-31%), un salīdzinot ar placebo vairākkārt 10% (42% pret 29%) pacientu virs >75 gadiem.

#### Pediātriskā populācija

Randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu III fāzes pētījumā (HESTIA 3) 193 pediātriskie pacienti (vecums no 2 līdz 18 gadiem) ar sirpjveidāšu nu slimību tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo, vai tikagreloru devās no 15 mg līdz 45 mg divas reizes dienā atkarībā no ķermeņa masas. Tikagrelora lietošanas rezultātā trombocītu inhibīcijas mediānlīdzsvara svārstījums bija 35% pirms zāļu devas lietošanas un 56% 2 stundas pēc zāļu devas lietošanas.

Vērtējot pēc vazokluzīvās krāsošanas biežuma, netika novēroti ieguvumi no tikagrelora lietošanas salīdzinājums ar placebo.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Brilique visās pediātriskās populācijas apakšgrupās piektiem koronāriem sindromiem (AKS) un miokarda infarkta (MI) anamnēzē (informāciju par pediātrisko populāciju skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tikagreloram pierādīta lineāra farmakokinētika, un tikagrelora un aktīvā metabolta (AR-C124910XX) iedarbība ir aptuveni proporcionāla devai līdz 1260 mg.



### Uzsākšana

Tikagrelora uzsākšana ir strauja, un vidējais  $t_{max}$  ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenie cirkulējošie metabolīti AR-C124910XX (aktīvās formas) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un vidējais  $t_{max}$  ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc vienas 90 mg tikagrelora devas iekšējās lietošanas tukšā dūšā veselīgiem brīvprātīgajiem  $C_{max}$  ir 529 ng/ml, un AUC ir 3451 ng\*h/ml. Metabolīti un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28  $C_{max}$  un 0,42 AUC. Tikagrelora un AR-C124910XX farmakokinētika pacientiem ar MI anamnēzē bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AKS. Pamatojoties uz pētījuma PEGASUS populācijas farmakokinētiskās analīzes rezultātiem, pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas  $C_{max}$  līdzsvarā koncentrācija ir 391 ng/ml, un AUC ir 3801 ng\*h/ml. Pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas  $C_{max}$  līdzsvarā vidējais ir 627 ng/ml, un AUC ir 6255 ng\*h/ml.

Aprēķinots, ka tikagrelora vidējais absolūtais biopieejamība ir 36%. Treknā maltīte tikagrelora AUC palielina par 21% un aktīvā metabolīta  $C_{max}$  samazina par 22%, bet tikagrelora  $C_{max}$  vai aktīvā metabolīta AUC neietekmē. Uzskata, ka šīs nelielajām pārmaiņām ir minimāla klīniskā nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot šādas laika vai neatkarīgi no diētas. Tikagrelors, kā arī tā aktīvais metabolīts ir P-gp substrāts.

Tikagrelora mutdispersitāte tabletēs izšķīdinātas siekalās un norītas bez ūdens vai disperģētās ūdenī un nozīmētas caur nazogastrālo zondi kūstējuma bioekvivalents apvalkotajām tabletēm (AUC un  $C_{max}$  80-125% tikagreloram un tā aktīvajam metabolītam). Kad mutdispersitāte tabletēs tika izšķīdinātas siekalās un norītas ar ūdeni, tikagrelora AUC bija līdzīga, tomēr  $C_{max}$  bija aptuveni par 15% zemāks apvalkotajām tabletēm. Maz ticams, ka mazajai  $C_{max}$  atšķirībai ir klīniskā nozīme.

### Izkliede

Tikagrelora izkļiedes tilpums līdzsvarā apstākļos ir 87,5 l. Tikagrelors un tā aktīvais metabolīts plaši saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (>99,0%).

### Biotransformācija

CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina tikagrelora metabolismu un aktīvā metabolīta veidošanos, un tā mijiedarbība ar citiem CYP3A substrātiem ir diapazonā no aktivizēšanas līdz inhibīcijai.

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvās, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y<sub>12</sub> ADF receptoru. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

### Eliminācija

Galvenais tikagrelora eliminācijas ceļš ir metabolisms aknās. Lietojot radioloģiski iezīmētu tikagreloru, vidējā atgriešanās radioaktivitāte ir aptuveni 84% (57,8% izkļūst urīnā, 26,5% urīnā). Gan tikagrelora, gan aktīvā metabolīta izdalīšanas apjoms ar urīnu bija mazāks nekā 1% devas. Galvenais aktīvā metabolīta eliminācijas ceļš ar vislielāko varbūtību ir sekrēcija ar žulti. Vidējais  $t_{1/2}$  bija aptuveni 7 stundas tikagreloram un 8,5 stundas aktīvam metabolītam.

### pašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Farmakokinētiskās analīzes populācijā gados vecākiem AKS pacientiem (75 g. v.) salīdzinājums ar jauniem pacientiem novēroja izteiktāku tikagrelora (gan  $C_{max}$ , gan AUC) palielinājumu par aptuveni 25% un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības ir būtiskas par klīniskās nozīmes. (Skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### *Pediātriskā populācija*

Pieejami ierobežoti dati par bērniem ar sirpjveida šūnu slimību. (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktā). HESTIA 3 pētījumā pacientiem no 2 līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa bija 12 līdz 24 kg, > 24 līdz 48 kg un > 48 kg, tikagreloru lietoja bērniem paredzētā 15 mg disperģējamo tablešu veidā attiecīgi 15, 30 vai 45 mg divas reizes dienā. Pamatojoties uz populācijas

farmakokinētisko analīzi, vidējais AUC 1 dozēšanas vienība bija 1095 ng·h/ml un 1458 ng·h/ml, un vidējais  $C_{max}$  bija 143 ng/ml un 206 ng/ml.

#### *Dzimums*

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, novērojama izteiktāku tikagrelora un aktīvā metabolīta iedarbība. Šis atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgu.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatīna klārsance < 30 ml/min) tikagrelora iedarbība bija par aptuveni 20% mazāka un aktīvā metabolīta iedarbība bija par aptuveni 17% augstāka.

Pacientiem ar nieru slimību galastadijā, kuriem veic hemodialīzi, salīdzinot ar atbilstošiem cilvēkiem bez dialīzes, saņemot 90 mg tikagrelora vienu reizi dienā, AUC un  $C_{max}$  bija lielāks par attiecīgi 38% un 51%, salīdzinot ar cilvēkiem ar normālu nieru funkciju. Likums tikagrelora iedarbības pieaugums tika novērots, kad tikagreloru saņēma uzreiz pirms dialīzes (attiecīgi 49% un 61%), par to, ka tikagrelors nav dialīzējam. Mazāka aktīvā metabolīta iedarbība (AUC 13-14% un  $C_{max}$  17-36%). Pacientiem ar nieru slimību galastadijā tikagrelora ietekme uz trombocītu agregācijas inhibīciju (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) nebija atkarīga no dialīzes un bija līdzīga pacientiem ar normālu nieru funkciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem salīdzinot ar atbilstošiem veselīgiem cilvēkiem tikagrelora  $C_{max}$  un AUC bija lielāks par attiecīgi 12% un 23%, tomēr tikagrelora IPA efekts abās grupās bija līdzīgs. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tikagrelors nav pret pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un nav informācijas par farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem, kuriem pretējā kārtībā bija mēreni vai izteikti palielinātas aknu darbības raksturojošo analīžu rezultātu vērtības, tikagrelora koncentrācija kopumā bija līdzīga vai nedaudz lielāka par to, kas novērojama tiem pacientiem, kuriem pretējā kārtībā nebija palielinātas minimālās rezultātu vērtības. Pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem nav jāiesaka pielāgot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Etniskā piederība*

Azijas izcelsmes pacientiem vidējā biopieejamība salīdzinot ar baltās rases pārstājiem ir par 39% lielāka. Pacientiem, kuri paši sevi atzinuši par melnādainiem, tikagrelora biopieejamība bija par 18% mazāka nekā baltās rases pacientiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos tikagrelora iedarbība ( $C_{max}$  un AUC) japāņu pacientiem bija par aptuveni 40% (20% pēc tam, kad veikta pielāgošana atbilstošā ērmei un masai) lielāka nekā baltās rases pārstājiem. Pacientiem, kuri sevi identificē kā spāņu vai latīņameriķi, tikagrelora iedarbības intensitāte ir līdzīga tai, kas novērojama Eiropā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tikagrelora un tā galvenā metabolīta farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par nepieciešamību blakusparādību riskam cilvēkiem.

Vairāki mēdzā vniēku sugā novērojama kuņģa-zarnu trakta kairinājumu pie klīniski atbilstošā iedarbības līmeņa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot tikagreloru lielā devā žurkām, konstatāta palielināta dzemdes audzēju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopamība. Dzemdes audzēju rašanās mehānisms ir drīzāk hormonālais dozēšanas traucējumi, kas žurkām var ietekmēt audzējus. Iespējams, aknu adenomu rašanās mehānisms ir grauzēju-specifiska enzīmu indukcija aknās. Tādā veidā maz ticams, ka kancerogēnes pētījums var attiecināties uz cilvēkiem.

Žurku, lietojot m t t e i toksisku devu, nov roja nelielas att st bas anom lijas (drošuma robeža 5,1). Trušu m t t m, kas lietojušas lielas devas, bez toksiskas ietekmes uz m t t i, aug iem nov rota neliela aknu nobriešanas un skeleta att st bas aizkav šan s (drošuma robeža 4,5).

Ar žurku un trušiem veiktajos p t jumos konstat ta toksiska ietekme uz reprodukt vo funkciju ar nedaudz samazin tu erme a masas pieaugumu m t t m un samazin tu jaundzimušo dz votsp ju un erme a masu dzimšanas br d , k ar ar aizkav tu augšanu. Tikagrelors izrais ja neregul rus ciklus (galvenok rt ciklu pagarin šanos) žurku m t t m, bet neietekm ja kop jo augl bu žurku t v i iem un m t t m. Ar radiolo iski iez m tu tikagreloru veiktajos farmakokin tikas p t jumos pier d ts, ka pamatsavienojums un t metabol ti žurku m izdal s ar m tes pienu (skat t 4.6. apakšpunktū).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mann ts (E421)  
Mikrokrist lisk celuloze (E4460)  
Krospovidons (E1202)  
Ksil ts (E967)  
Bez dens kalcija hidrog nfosf ts (E341)  
N trija stearilfumar ts  
Hidroksipropilceluloze (E463)  
Bez dens koloid lais sil cija dioks ds

### **6.2. Nesaderība**

Nav piem rojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Š m z l m nav nepieciešami paši uzglab šanas apst k i.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Al/Al perfor ti doz jamu vien bu blisteri pa 8 vai 10 tablet m, kast tes pa 10 x 1 tablet m (1 blisteris), kast tes pa 56 x 1 tablet m (7 blisteri) un kast tes pa 60x 1 tablet m (6 blisteri). Visi iepakojuma lielumi tirg var neb t pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietot s z les vai izlietotie materi li j izn cina atbilstoši viet j m pras b m.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/655/012-014

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 3. decembris

Pdjs p rre istr cijas datums: 2015. gada 17. j lijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

S k ka inform cija par š m z l m ir pieejama Eiropas Z u a ent ras t mek a vietn  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražot ja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

Druk taj lietošanas instrukcij j nor da ražot ja, kas atbild par attiec g s s rijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu z les.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo z u periodiski atjaunojamo drošuma zi ņojumu iesniegšanas pras bas ir nor d tas Eiropas Savien bas atsaucēs datumu un periodisko zi ņojumu iesniegšanas biežuma sarakst (*EURD* sarakst ), kas sagatavots saska ar Direkt vas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpm kajos saraksta atjaunin jumos, kas public ti Eiropas Z ņ u a ent ras t mek a vietn .

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska p rvald bas pl ns (RPP)

Re istr cijas apliec bas pašniekam j veic nepieciešam s farmakovigilances darb bas un pas kumi, kas s k k aprakst ti re istr cijas pieteikuma 1.8.2. modul iek autaj apstiprin taj RPP un visos turpm kajos atjaunin tajos apstiprin tajos RPP.

Atjaunin ts RPP j iesniedz:

- p c Eiropas Z ņ u a ent ras piepras juma;
- ja ieviesti grož jumi riska p rvald bas sist m , jo paši gad jumos, kad sa emta jauna inform cija, kas var b tiski ietekm t ieguvumu/riska profilu, vai noz m gu (farmakovigilances vai riska mazin šanas) rezult tu sasniegšanas gad jum .

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 60 mg apvalkot s tabletes  
ticagrelor

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena apvalkot tablete satur 60 mg tikagrelora

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkot s tabletes  
56 apvalkot s tabletes  
60 apvalkot s tabletes  
168 apvalkot s tabletes  
180 apvalkot s tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekš gai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglab t b rniem neredzam un nepieejam viet .

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/655/007 14 apvalkot s tabletes  
EU/1/10/655/008 56 apvalkot s tabletes  
EU/1/10/655/009 60 apvalkot s tabletes  
EU/1/10/655/010 168 apvalkot s tabletes  
EU/1/10/655/011 180 apvalkot s tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu z les

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

brilique 60 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D sv trkods, kur iek auts unik ls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 60 mg tabletes  
ticagrelor

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Simboli saule un m ness

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KALENDĀRA BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 60 mg tabletes  
ticagrelor

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P. O. T. C. Pk. S. Sv.  
Simboli saule un mēness

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg apvalkot s tabletes  
ticagrelor

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena apvalkot tablete satur 90 mg tikagrelora

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkot s tabletes  
56 apvalkot s tabletes  
60 apvalkot s tabletes  
100 x 1 apvalkot s tabletes  
168 apvalkot s tabletes  
180 apvalkot s tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekš gai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglab t b rniem neredzam un nepieejam viet .

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu z les

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

brilique 90 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D sv trkods, kur iek auts unik ls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
PERFORĒTS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg tabletes  
ticagrelor

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg tabletes  
ticagrelor

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Simboli saule un m ness



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**KALENDĀRA BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg tabletes  
ticagrelor

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P. O. T. C. Pk. S. Sv  
Simboli saule un m ness

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg mut disper jam s tabletes  
ticagrelor

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena mut disper jam tablete satur 90 mg tikagrelora

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x1 mut disper jam stabletes  
56 x 1 mut disper jam s tabletes  
60x 1 mut disper jam s tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekš gai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglab t b rniem neredzam un nepieejam viet .

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/655/012 10 x 1 mut disper jam s tabletes  
EU/1/10/655/013 56 x 1 mut disper jam s tabletes  
EU/1/10/655/014xx 60 x 1 mut disper jam s tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu z les

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

brilique 90 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D sv trkods, kur iek auts unik ls identifikators.

**19. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**PERFORĒTS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg mutdispersijas tabletes  
ticagrelor

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Brilique 60 mg apvalkotās tabletes *ticagrelor*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs parādīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir paraksttas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīga slimība.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Brilique un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jāzina pirms Brilique lietošanas
3. Kā lietot Brilique
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Brilique
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Brilique un kādam nolūkam to lieto

##### **Kas ir Brilique**

Brilique satur aktīvo vielu, ko sauc par tikagreloru. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par antiagregantu zālēm.

##### **Kādam nolūkam tiek lietots Brilique**

Brilique kombinācijā ar acetilsalicilskābi (viena antiagregantu) tiek lietots tikai pieaugušajiem. Šīs zāles Jums ir nozīmētas tāpēc, ka Jums:

pietiekami gada laikā ir bijusi sirdslēkme.

Tas mazina iespējamību, ka Jums būs vienlaikus sirdslēkme, insults vai ka Jums sirds-asinsvadu sistēmā slimības dēļ iestās nāve.

##### **Kā Brilique darbojas**

Brilique ietekmē šūnas, ko sauc par trombocītiem. Šīs šūnas palīdz apturēt asiņošanu, noslēdzot sīkas griezumavas bojāejas vietas asinsvados.

Tomēr trombocīti var veidot arī asins recekļus bojātās asinsvada iekšpusē sirdī vai smadzenēs. Tas var būt letāls, ja:

asins receklis var pilnībā nosprostot asins piegādi – tas var izraisīt sirdslēkmi (miokarda infarktu) vai insultu, vai

asins receklis var daļēji bloķēt sirds asinsvadu – tas var mazināt asins piegādi sirdij un izraisīt periodiskas sāpes (ko sauc par „nestabilo stenokardiju”).

Brilique palīdz novērst trombocītu salīpšanu. Tas mazina asinsvadu nosprostojošu asins recekļu veidošanos, kas var samazināt asins plūsmu.

#### 2. Kas jāzina pirms Brilique lietošanas

##### **Nelietojiet Brilique šādos gadījumos:**

ja Jums ir alerģija pret tikagreloru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

ja Jums pašlaik ir asiņošana Jūsu ķermenī;

ja Jums ir bijis insults, ko izsaukusi asiņošana galvas smadzenēs;

ja Jums ir smaga aknu slimība;

ja Jūs lietojat kādu no šiem medikamentiem:

ketokonazolu (lieto s n šu infekciju rst šanai);  
klaritromic nu (lieto bakteri lu infekciju rst šanai);  
nefazodonu (antidepresants);  
ritonav ru un atazanav ru (lieto HIV infekcijas un AIDS rst šanai).

Nelietojiet Brilique, ja kaut kas no iepriekš min t attiecas uz Jums. Ja neesat p rliecin ts, pirms šo z u lietošanas konsult jieties ar rstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Brilique lietošanas konsult jieties ar rstu vai farmaceitu, ja:

Jums ir palielin ts asi ošanas risks, jo Jums

- nesēn bijusi nopietna trauma,
- nesēn veikta oper cija (tostarp stomatolo iska, konsult jieties par to ar savu zob rstu);
- Jums ir st voklis, kas ietekm asins rec šanu;
- nesēn bijusi ku a vai zarnu asi ošana (piem ram, no ku a las vai resn s zarnas polipiem);

Jums j veic oper cija (tostarp stomatolo iska) jebkur br d šo z u lietošanas laik . Tas nepieciešams t d , ka Jums ir palielin ts asi ošanas risks. J su rst s var v l ties, lai J s p rtrauciet lietot Brilique 5 dienas pirms oper cijas.

J su sirds ritms ir oti l ns (parasti zem ks par 60 sitieniem min t ), un Jums v l nav ievietota ier ce, kas dod sirdij ritmu (sirds ritma dev js).

Jums ir astma vai cita plaušu slim ba vai elpošanas trauc jumi.

Jums att st s neregul ra elpošana, piem ram, elpošanas pa trin šan s, pal nin šan s vai sas pauzes. J su rst s izlems, vai jums ir nepieciešama papildu nov rt šana.

Jums ir bijuši aknu darb bas trauc jumi vai agr k ir bijusi k da slim ba, kas var b t ietekm jusi J su aknas.

Ja kaut kas no iepriekš min t attiecas uz Jums (vai J s neesat par to p rliecin ts), pirms šo z u lietošanas konsult jieties ar savu rstu vai farmaceitu.

Ja j s lietojat gan Brilique, gan hepar nu:

rstam var b t nepieciešams J su asins paraugs diagnostisk m p rbaud m, ja vi am ir aizdomas par retiēm tromboc tu trauc jumiem, ko izraisa hepar ns. Ir svar gi inform t rstu, ka lietojat gan Brilique, gan hepar nu, jo Brilique var ietekm t diagnostisko testu.

### **Bērni un pusaudži**

Brilique nav ieteicams lietot b rniem un jauniešiem l dz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Brilique**

L dzu, past stiet savam rstam vai farmaceitam, ja J s lietojat vai nesēn lietoj t k das citas z les. Tas nepieciešams t d , ka Brilique var ietekm t dažū z u iedarb bas veidu un dažas z les var ietekm t Brilique.

Past stiet savam rstam vai farmaceitam, ja J s lietojat k das no t l k min taj m z l m:

- rosuvastat ns (lieto, lai rst tu augstu holester na l meni)
- vair k k 40 mg dien simvastat na vai lovastat na (lieto, lai rst tu augstu holester na l meni);
- rifampic nu (antibiotika);
- fenito nu, karbamazep nu un fenobarbit lu (lieto krampju nov ršanai);
- digoks nu (lieto sirds mazssp jas rst šanai);
- ciklospor nu (lieto organisma aizsargreakciju samazin šanai);
- hinid nu un diltiazemu (lieto sirds ritma trauc jumu rst šanai);
- b ta blokatorus un verapamilu (lieto augsta asinsspiediena rst šanai);
- morf nu un citus opo dus (lieto s pju mazin šanai).

paši past stiet savam rstam vai farmaceitam, ja lietojat k das no t l k min taj m z l m, kas Jums palielina asi ošanas risku:

„peror lie antikoagulanti” – kurus bieži d v par „asinis š idrinošiem l dzek iem”, pie kuriem

pieder ar varfarīns;  
nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (sašinjūmāķ NPL), kurus lieto ķiprets pju z les,  
piem ram, ibuprofīns un naproksīns;  
selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (sašinjūmāķ SSAI), kurus lieto ķ  
antidepresantus, piem ram paroksetīns, sertralīns un citaloprams;  
citas z les, piem ram, ketokonazols (lieto s n šu infekciju rst šanai), klaritromicīns (lieto  
bakteriālu infekciju rst šanai), nefazodons (antidepresants), ritonavīrs un atazanavīrs (lieto  
HIV infekcijas un AIDS rst šanai), cisaprodīns (lieto grīmu rst šanai), melno rudzu graudu  
alkaloidi (lieto migrīnu un galvassāpju rst šanai).

Ja Jūs rsts dod Jums fibrinolītiskus līdzekļus, bieži sauktus par „trombu šādītjiem”, tādus ķ  
streptokināzi vai alteplāzi, paststiet savam rstam, ka Jūs lietojiet Brilique un tādēķ Jums var bīt  
paaugstināts asiņošanas risks.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Brilique nav ieteicams lietot, ja Jūs ir iestjusies vai varētu iestties grūtniecībā. Sievietēm jālieto  
atbilstoši pretapaugūšanās līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības iestšanās šozūlietošanas laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar savu rstu pirms šozūlietošanas. rsts ar Jums  
apsprīdīs ieguvumu un risku, ko rada Brilique lietošana šajā laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jāūtjiet padomu savam rstam vai farmaceitam pirms  
jebkādūlietošanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Brilique nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja  
Brilique lietošanas laikā Jūs mēdz bīt reibonis vai apjukums, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot  
mehānismus, jāievēro piesardzība.

### **Nātrija saturs**

Šīs zāles satur mazķ par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - bīt bīt s ir “nātrija nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Brilique**

Vienmērlietojiet šīs zāles tieši tā, ķ rsts Jums teicis. Neskaidrībū gadījumā jāūtjiet rstam vai  
farmaceitam.

### **Cik daudz zāļu jālieto**

Parastādevā ir viena 60 mg tablete divas reizes dienā. Turpiniet lietot Brilique tik ilgi, cik to  
noteicis Jūs rsts.

Katru dienu lietojiet šīs zāles aptuveni vien un taj pašā laikā (piem ram, vienu tableti no rta un  
vienu vakarā).

### **Brilique lietošana kopā ar citām zālēm pret asins recēšanu**

Jūs rsts Jums parasti līks lietot ar acetilsalicilskābi. Šīviela ir daudzū sastāvā, lai novrstu  
asins sarecēšanu. rsts Jums norādīs, cik daudz zū Jūs jālieto (parasti no 75 līdz 150 mg dienā).

### **Kā lietot Brilique**

Jūs varat lietot tabletišanas laikā vai neatkarīgi no dienneiēm.

Jūs varat pārbaudīt, kad pādo reizi esat lietojis Brilique tableti, paskatoties uz blisteru. Uz tādē ir  
saule (apzīmē rta) un mēness (apzīmē vakaru). Jūs redzēsiet, vai esat lietojis devu.

### **Ja Jūs ir grūtniecības norīt tableti**

Ja Jūs ir grūtniecības norīt tableti, Jūs variet tās sasmalcināt un sajaukt ar dēni sekojoši:

sasmalciniet tableti smalkāpulverī;

ieberiet pulveri pusglāzē ar dzeramo dēni;



samaisiet un izdzeriet nekav joties;

lai p rliecin tos, ka z les nav palikušas gl z , izskalojiet gl zi ar papildus pusgl zi dens un izdzeriet saturu.

Ja J s atrodaties slimn c , Jums š s z les var tikt dotas samais tas ar nedaudz dens un ievad tas caur zondi ('ku a zondi').

#### **Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Brilique vair k nek noteikts, konsult jieties ar rstu vai nekav joties dodieties uz slimn cu. Pa emiet l dzi z u iepakojumu. Jums var b t palielin ts asi ošanas risks.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Brilique**

Ja esat aizmirsis lietot devu, vienk rši lietojiet n kamo devu k parasti.

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vien reiz ), lai kompens tu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Brilique**

Nep rtrauciet Brilique lietošanu, nekonsult joties ar rstu. Turpiniet lietot š s z les tik ilgi, kam r rsts Jums to paraksta. Ja J s p rtrauksiet lietot Brilique, var palielin ties iesp jam ba, ka Jums b s atk rtota sirdsl kme, insults vai iest ties n ve, ko izraisa sirds vai asinsvadu probl mas.

Ja Jums rodas v l k di jaut jumi par šo z u lietošanu, jaut jiet rstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

T pat k visas z les, š s z les var izrais t blakuspar d bas, kaut ar ne visiem t s izpaužas. Lietojot š s z les, var rasties š das blakuspar d bas:

Brilique ietekm asins rec šanu, t d liel k da a blakuspar d bu ir saist tas ar asi ošanu.

Asi ošana ir iesp jama jebkur erme a da . Dažu veidu asi ošana ir bieži sastopama, piem ram, zilumu rašan s un deguna asi ošana. Smaga asi ošana ir ret k, tom r t var apdraud t dz v bu.

**Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, nekavējoties griezieties pie ārsta – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska ārstēšana:**

#### **Asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā ir retāka blakusparādība un var radīt insulta pazīmes, piemēram:**

Â p kš s rokas, k jas vai sejas notirpums vai v jums, paši tad, ja tas skar tikai vienu erme a pusi;

Â p kš s apjukums, apgr tin ta run šana vai sp ja saprast citus;

Â p kš i apgr tin ta iešana vai l dzsvara vai koordin cijas sp jas zudums;

Â p kš s reibonis vai p kš as stipras galvass pes nezin ma iemesla d .

#### **Asiņošanas pazīmes, piemēram:**

Â smaga asi ošana vai t da asi ošana, kuru J s nevarat aptur t;

Â p kš a vai ilgstoša asi ošana;

Â s rts, sarkans vai br ns ur ns;

Â vemšana ar sarkanaj m asin m vai kafijas biežumiem l dz gi v mek i;

Â sarkani vai melni, darvai l dz gi izk rn jumi;

Â asi u atklepošana vai atvemšana.

#### **Ģībšana (sinkope)**

Â slaic gs sama as zudums p kš i pazemin tas asins pl smas smadzen s d (bieži).

#### **Asins recekļu veidošanās pazīmes, ko sauc par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP), piemēram:**

Â drudzis un sarkanas kr sas asinsizpl dumi d (ko sauc ar par purpuru) uz das vai mut , ar vai bez dzeltenas das vai ac m (dzelte), neizskaidrojami stiprs nogurums vai apjukums.

### **Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, konsultējieties ar ārstu:**

**Elpas trūkums** – tas novrojams reti bieži. To var izraisīt Jūsu sirds slimība vai kāds cits iemesls, vai arī var būt Brilique blakusparādība. Brilique izraisīts elpas trūkums parasti ir viegls un raksturīgs ar pēkšņu negaidītu gaisa trūkumu, parasti miera stāvoklī. Elpas trūkums var rasties pirmajās ārstēšanas nedēļās, un daudziem pacientiem tas izzūd. Ja jūtāt, ka Jums pastiprinās vai ilgstoši saglabājas elpas trūkums, pastāstiet to ārstam. Jūsu rīstis izlems, vai Jums nepieciešama ārstēšana vai skābekļa izmeklēšana.

### **Citas iespējamās blakusparādības**

#### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem):**

augsts urīnskābes līmenis asinīs (redzams asinsanalīžu rezultātos);  
asinstraučjumu izraisīta asiņošana.

#### **Bieži (var skart 1 no 10 pacientiem):**

zilumu veidošanās;  
galvassāpes;  
reiboņa vai telpas griešanās sajūta;  
caureja vai gremošanas traucējumi;  
slikta dūša;  
aizcietjums;  
izsitumi;  
nieze;  
stīpras locītavu sāpes un tūska (tūska ir podagras pazīmes);  
reiboņa, viegla apreibuma vai redzes miglošanās sajūta (tūska ir zema asinsspiediena pazīmes);  
deguna asiņošana;  
neparasti pastiprināta asiņošana pēc operācijas vai ievainojumiem (piemēram, skujoties) un  
brūcēm;  
kuņģa gļotādas (gļotādas) asiņošana;  
smaganu asiņošana.

#### **Retāk (var skart 1 no 100 pacientiem)**

alerģiskas reakcijas – izsitumi, nieze vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var būt smagas  
alerģiskas reakcijas pazīmes;  
apjukums  
redzes traucējumi, ko izraisījis asiņotais receklis acīs;  
vaginālā asiņošana, kas ir smaga vai notiek dažādos laikos, salīdzinot ar normālu menstruālā  
cikla asiņošanu (reti);  
locītavu un muskuļu asiņošana, kas izraisa sāpīgumu;  
ausu asiņošana;  
iekšējā asiņošana, kas var izraisīt reiboni vai viegla apreibuma sajūtu.

#### **Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

neparasti līnā sirds darbība (parasti mazāk par 60 sitieniem minūtē).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz  
iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajās instrukcijās. Jūs varat ziņot par blakusparādībām  
ar tieši, izmantojot [V pielikumu](#) minētā nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par  
blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Brilique**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzam un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.  
Derīguma termiņš attiecas uz norādīto mēneša periodu.  
Šīm zālēm nav nepieciešami paši uzglabāšanas apstākļi.  
Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīvības atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Brilique satur

Aktīvā viela ir tikagrelors. Viena apvalkotas tabletes satur 60 mg tikagrelora.

Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodols:* mannīts (E421), kalcija hidroģenfosfāta dihidrāts, A tipa nātrija cietes glikolāts, hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).

*Tabletes apvalks:* hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 400, melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### Brilique ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotas tabletes (tabletes): tabletes ir apaļas, abpusēji izliktas, sarkanas, apvalkotas, ar apzīmējumu „60” virs „T” vienpusēji.

Brilique ir pieejams:

standarta blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītes pa 60 un 180 tabletēm;

kalendāra blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītes pa 14, 56 un 168 tabletēm;

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

Ražotājs  
AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietnē.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
: +30 210 6871500

**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**

μ  
: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Citi inform cijas avoti

S k ka inform cija par š m z l m ir pieejama Eiropas Z u a ent ras t mek a vietn

**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 22 874 35 00

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Brilique 90 mg apvalkotās tabletes *ticagrelor*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglab jiet šo instrukciju! Iesp jams, ka v l k to vajadz s p rlas t.
- Ja Jums rodas jebk di jaut jumi, vaic jiet rstam vai farmaceitam.
- Š s z les ir parakst tas tikai Jums. Nedodiet t s citiem. T s var nodar t aunumu pat tad, ja šiem cilv kiem ir l dz gas slim bas paz mes.
- Ja Jums rodas jebk das blakuspar d bas, konsult jieties ar rstu vai farmaceitu. Tas attiecas ar uz iesp jam m blakuspar d b m, kas nav min tas šaj instrukcij . Skat t 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Brilique un k dam nol kam to lieto
2. Kas j zina pirms Brilique lietošanas
3. K lietot Brilique
4. Iesp jam s blakuspar d bas
5. K uzglab t Brilique
6. Iepakojuma saturs un cita inform cija

#### 1. Kas ir Brilique un kādam nolūkam to lieto

##### **Kas ir Brilique**

Brilique satur akt vo vielu, ko sauc par tikagreloru. Tas pieder z u grupai, ko sauc par antiagregantu z l m.

##### **Kādam nolūkam tiek lietots Brilique**

Brilique kombin cij ar acetilsalicilsk bi (v l vienu antiagregantu) tiek lietots tikai pieaugušajiem. Š s z les Jums ir noz m tas t d , ka Jums ir bijusi:

- sirdsl kme vai
- nestabila stenokardija (stenokardija vai s pes kr t s, kas nav labi kontrol tas).

Tas mazina iesp jam bu, ka Jums b s v l vienasirdsl kme, insults vai ka Jums sirds-asinsvadu sist mas slim bas d iest sies n ve.

##### **Kā Brilique darbojas**

Brilique ietekm š nas, ko sauc par tromboc tiem. Sal pot kop , š s oti maz s asins š nas pal dz aptur t asi ošanu, nosl dzot s kas griezuma vai boj juma vietas asinsvados.

Tom r tromboc ti var veidot ar asins recek us boj ta asinsvada iekšpus sird vai smadzen s. Tas var b t oti b stami, jo:

- asins receklis var piln b nosprostot asins pieg di – tas var izrais t sirdsl kmi (miokarda infarktu) vai insultu, vai
- asins receklis var da ji blo t sirds asinsvadu – tas var mazin t asins pieg di sirdij un izrais t periodiskas s pes (ko sauc par „nestabilo stenokardiju”).

Brilique pal dz nov rst tromboc tu salipšanu. Tas mazina asinsvadu nosprostojoša asins recek a veidošanos, kas var samazin t asins pl smu.

#### 2. Kas jāzina pirms Brilique lietošanas

**Nelietojiet Brilique šādos gadījumos:**

- ja Jums ir aler ija pret tikagreloru vai k du citu (6. punkt min to) šo z u sast vda u;
- ja Jums pašlaik ir asi ošana J su ermen ;
- jums ir bijis insults, ko izsaukusi asi ošana galvas smadzen s;
- ja Jums ir smaga aknu slim ba:

ja Jūs lietojat kādu no šiem medikamentiem:

- ketokonazolu (lieto sīnšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- nefazodonu (antidepresants);
- ritonavīru un atazanavīru (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai).

Nelietojiet Brilique, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Brilique lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

Jūs ir palielināts asiņošanas risks, jo Jums

- nesēn bijusi nopietna trauma,
- nesēn veikta operācija (tostarp stomatoloģiska, konsultējieties par to ar savu zobārstu);
- Jūs ir stāvoklis, kas ietekmē asins recēšanu;
- nesēn bijusi kuņģa vai zarnu asiņošana (piemēram, no kuņģa čūlas vai resnās zarnas polipiem);

Jūs jāveic operācija (tostarp stomatoloģiska) jebkur brīd šo zāļu lietošanas laikā. Tas nepieciešams tādēļ, ka Jūs ir palielināts asiņošanas risks. Jūs varat būt, lai Jūs pārtrauciet lietot šīs zāles 5 dienas pirms operācijas.

Jūs sirds ritms ir neregulārs (parasti zemāks par 60 sitieniem minūtē), un Jūs varat būt ievietota ierīcē, kas dod sirdij ritmu (sirds ritma devījs).

Jūs ir astma vai cita plaušu slimība vai elpošanas traucējumi.

Jūs atstās neregulāru elpošanu, piemēram, elpošanas pārtraukšanu, palēnināšanu vai sasauces. Jūs varat izlemt, vai jums ir nepieciešama papildu novērtšana.

Jūs ir bijuši aknu darbības traucējumi vai agrāk ir bijusi kāda slimība, kas var būt ietekmējusi Jūsu aknas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs lietojat gan Brilique, gan heparīnu:

- ārstam var būt nepieciešams Jūsu asins paraugs diagnostiskām pārbaudēm, ja viņam ir aizdomas par retiem trombocītu traucējumiem, ko izraisa heparīns. Ir svarīgi informēt ārstu, ka lietojat gan Brilique, gan heparīnu, jo Brilique var ietekmēt diagnostisko testu.

### **Bērni un pusaudži**

Brilique nav ieteicams lietot bērniem un jauniešiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Brilique**

Līdzīgi, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat vai nesēn lietojāt kādas citas zāles. Tas nepieciešams tādēļ, ka Brilique var ietekmēt dažas zāļu iedarbības veidus un dažas zāles var ietekmēt Brilique.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- rosuvastatīns (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni)
- vairāki 40 mg dienā simvastatīns vai lovastatīns (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni);
- rifampicīnu (antibiotika);
- fenitoinu, karbamazepīnu un fenobarbitālu (lieto krampju novēršanai);
- digoksīnu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- ciklosporīnu (lieto organisma aizsargreakciju samazināšanai);
- hinidīnu un diltiazemu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- beta blokatorus un verapamilu (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- morfīnu un citus opoīdus (lieto sāpju mazināšanai).

Paši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, kas Jums

palielina asi ošanas risku:

„peror lie antikoagulanti” – kurus bieži d v par „asinis š idrinošiem l dzek iem”, pie kuriem pieder ar varfar ns;  
nestero die pretiekaisuma l dzek i (sa sin jum k NPL), kurus lieto k pret s pju z les, piem ram, ibuprof ns un naproks ns;  
selekt vie seroton na atpaka saistes inhibitori (sa sina k SSAI), kurus lieto k antidepresantus, piem ram parokset ns, sertral ns un citaloprams;  
citas z les, piem ram, ketokonazols (lieto s n šu infekciju rst šanai), klaritromic ns (lieto bakteri lu infekciju rst šanai), nefazodons (antidepresants), ritonav rs un atazanav rs (lieto HIV infekcijas un AIDS rst šanai), cisapr ds (lieto gr mu rst šanai), melno rudzu graudu alkalo di (lieto migr nu un galvass pju rst šanai).

Ja J su rst s dod Jums fibrinol tiskus l dzek us, bieži sauktus par „trombu š din t jiem”, t dus k streptokin zi vai altepl zi, past stiet savam rstam, ka J s lietojiet Brilique un t p c Jums var b t paaugstin ts asi ošanas risks.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Brilique nav ieteicams lietot, ja Jums ir iest jusies vai var tu iest ties gr tniec ba. Sieviet m j lieto atbilstoši pretapaug ošan s l dzek i, lai izvair tos no gr tniec bas iest šan s šo z u lietošanas laik .

Ja J s barojat b rnu ar kr ti, konsult jieties ar savu rstu pirms šo z u lietošanas. rst s ar Jums apspried s ieguvumu un risku, ko rada Brilique lietošana šaj laik .

Ja J s esat gr tniece vai barojat b rnu ar kr ti, jaut jiet padomu savam rstam vai farmaceitam pirms jebk du z u lietošanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Brilique nav rakstur ga ietekme uz sp ju vad t transportl dzek us vai apkalpot meh nismus. Ja Brilique lietošanas laik Jums m dz b t reibonis vai apjukums, vadot transportl dzekli vai apkalpojot meh nismus, j iev ro piesardz ba.

### **Nātrija saturs**

Š s z les satur maz k par 1 mmol n trija (23 mg) katr dev , - b t b t s ir “n triju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Brilique**

Vienm r lietojiet š s z les tieši t , k rst s Jums teicis. Neskaidr bu gad jum vaic jiet rstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz zāļu jālieto**

S kumdeva ir divas tabletes vienlaic gi (pies tinoš deva 180 mg). Š deva parasti tiks dota slimm c .

P c s kuma devas, parast deva ir viena 90 mg tablete divas reizes dien l dz 12 m nešiem, ja vien J su rst s jums nenor da sav d k.

Katru dienu lietojiet š s z les aptuveni vien un taj paš laik (piem ram, vienu tableti no r ta un vienu vakar ).

### **Brilique lietošana kopā ar citām zālēm pret asins recēšanu**

J su rst s Jums parasti liks lietot ar acetilsalicilsk bi. Š viela ir daudzu z u sast v , lai nov rstu asins sarec šanu. rst s Jums nor d s, cik daudz z u Jums j lieto (parasti no 75 l dz 150 mg dien ).

### **Kā lietot Brilique**

J s varat lietot tableti šanas laik vai neatkar gi no dienreiz m.

J s varat p rbaud t, kad p d jo reizi esat lietojis Brilique tableti, paskatoties uz blisteru. Uz t ir saule (apz m r tu) un m ness (apz m vakaru). J s redz siet, vai esat lietojis devu.



### **Ja Jums ir grūtības norīt tableti**

Ja Jums ir grūtības norīt tableti, Jūs variet tos sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni sekojoši:

- sasmalciniet tableti smalkā pulverī;
- ieberiet pulveri pusglāzē ar dzeramo ūdeni;
- samaisiet un izdzeriet nekavējoties;

lai pārliedz tos, kā zāles nav palikušas glāzē, izskalojiet glāzi ar papildus pusglāzi ūdens un izdzeriet saturu. Ja Jūs atrodaties slimnīcā, Jums šīs zāles var tikt dotas samaisītas ar nedaudz ūdens un ievadītas caur zondi ('kuģa zondi').

### **Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet lādiņu iepakojumu. Jums var būt palielināts asiņošanas risks.

### **Ja esat aizmirsis lietot Brilique**

- Ja esat aizmirsis lietot devu, vienrīši lietojiet nākamā devu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienreiz), lai kompensētu aizmirsto devu.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Brilique**

Nepārtrauciet Brilique lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta. Ja Jūs pārtrauksiet lietot Brilique, var palielināties iespēja, ka Jums būs atkārtota sirdslēkme, insults vai iestāsies nāve, ko izraisa sirds vai asinsvadu problēmas.

Ja Jums rodas viskādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

Brilique ietekmē asins recēšanu, tādēļ lielāka ir blakusparādību ir saistītas ar asiņošanu. Asiņošana ir iespējama jebkurā ķermeņa daļā. Dažu veidu asiņošana ir bieži sastopama, piemēram, zilumu rašanās un deguna asiņošana. Smaga asiņošana ir reti, tomēr tā var apdraudēt dzīvību.

**Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, nekavējoties griezieties pie ārsta – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska ārstēšana:**

**Asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā ir retāka blakusparādība un var radīt insulta pazīmes, piemēram:**

- Ārējās rokas, kājas vai sejas notirpums vai vājums, paši tad, ja tas skar tikai vienu ķermeņa daļu;
- Ārējās apjukums, apgrūtināta runāšana vai spēja saprast citus;
- Ārējās iegrūtināšana vai līdzsvara vai koordinācijas spējas zudums;
- Ārējās reibonis vai pēkšņās stipras galvassāpes nezināma iemesla dēļ.

**Asiņošanas pazīmes, piemēram:**

- Ārējās smaga asiņošana vai tās asiņošana, kuru Jūs nevarat apturēt;
- Ārējās pēkšņa vai ilgstoša asiņošana;
- Ārējās sarkans, sarkans vai brūns urīns;
- Ārējās vemšana ar sarkanajām asinīm vai kafijas biezumiem līdzīgi vīķiem;
- Ārējās sarkani vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi;
- Ārējās asiņu atklepošana vai atvemšana.

**Ģībšana (sinkope)**

- Ārējās ātrās samaņas zudums pēkšņi pazeminātas asinsspāsmas smadzenēs dēļ (bieži).

**Asins recekļu veidošanās pazīmes, ko sauc par trombotisku trombocitopēnisku purpuru**

**(TTP), piemēram:**

Ā drudzis un sarkanās krāsas asinsizplūsmi (ko sauc arī par purpuru) uz ādas vai muti, ar vai bez dzeltenas ādas vai acīm (dzelte), neizskaidrojami stiprs nogurums vai apjukums.

**Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, konsultējieties ar ārstu:**

**Elpas trūkums** – tas novrojams ļoti bieži. To var izraisīt Jūsu sirds slimība vai kāds cits iemesls, vai arī tas var būt Brilique blakusparādība. Brilique izraisīts elpas trūkums parasti ir viegls un raksturīgs ar pēkšņu negaidītu gaisa trūkumu, parasti miera stāvoklī. Elpas trūkums var rasties pirmajās ārstēšanas nedēļās, un daudziem pacientiem tas izzūd. Ja jūtāt, ka Jums pastiprinās vai ilgstoši saglabājas elpas trūkums, pastāstiet to ārstam. Jūs rīstos izlems, vai Jums nepieciešama ārstēšana vai skābekļa izmeklēšana.

**Citas iespējamās blakusparādības****Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem):**

augsts urīnskābes līmenis asinīs (redzams asinsanalīžu rezultātos);  
asinis traucējumu izraisīta asiņošana.

**Bieži (var skart 1 no 10 pacientiem):**

zilumu veidošanās;  
galvassāpes;  
reiboņa vai telpas griešanās sajūta;  
caureja vai gremošanas traucējumi;  
slikta dūša;  
aizciet jūms;  
izsitumi;  
nieze;  
stipras locītavu sāpes un tūska (tūska ir podagras pazīmes);  
reiboņa, viegla apreibuma vai redzes miglošanās sajūta (tūska ir zema asinsspiediena pazīmes);  
deguna asiņošana;  
neparasti pastiprināta asiņošana pēc operācijas vai ievainojumiem (piemēram, skujoties) un brūcēm;  
kuņģa gļotādas (čūlas) asiņošana;  
smaganu asiņošana.

**Retāk (var skart 1 no 100 pacientiem):**

alerģiskas reakcijas – izsitumi, nieze vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;  
apjukums  
redzes traucējumi, ko izraisījis asiņu receklis acī;  
vaginālā asiņošana, kas ir smaga vai notiek dažādos laikos, salīdzinot ar normālu menstruālā cikla asiņošanu (reti);  
locītavu un muskuļu asiņošana, kas izraisa sāpīgumu;  
ausu asiņošana;  
ieķīšana asiņošanā, kas var izraisīt reiboni vai viegla apreibuma sajūtu.

**Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

neparasti lēna sirdsdarbība (parasti mazāk par 60 sitieniem minūtē).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajās instrukcijās. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumu](#) minētā nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Brilique

Uzglabāt šīs zāles burtiņiem neredzam un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādīto mēneša periodu.

Šīm zālēm nav nepieciešami paši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīvības atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Brilique satur

- Aktīvā viela ir tikagrelors. Viena apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora.
- Citas sastāvdaļas ir:  
*Tabletes kodols:* mannīts (E421), kalcija hidroģenfosfāta dihidrāts, A tipa n-trija cietes glikols, hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).

*Tabletes apvalks:* hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), talka, makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### Brilique ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes (tabletes): tabletes ir apaļas, abpusēji izliektas, dzeltenas, apvalkotas, ar apzīmējumu „90” virs „T” vienpusēji.

Brilique ir pieejams:

- standarta blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītes pa 60 un 180 tabletēm;
- kalendāra blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītes pa 14, 56 un 168 tabletēm;
- perforētos vienas devas blisteros kastītes pa 100x1

tableti. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

Ražotājs  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietnē.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

Тел: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
AstraZeneca A.E.  
: +30 210 6871500

**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**  
μ  
: +357 22490305

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Citi inform cijas avoti

**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 22 874 35 00

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

**România**  
AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**  
AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

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

**Suomi/Finland**  
AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

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

S k ka inform cija par š m z l m ir pieejama Eiropas Z u a ent ras t mek a vietn .  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Brilique 90 mg mutē disperģejamās tabletes *ticagrelor*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglab jiet šo instrukciju! Iesp jams, ka v l k to vajadz s p rlas t.
- Ja Jums rodas jebk di jaut jumi, vaic jiet rstam vai farmaceitam.
- Š s z les ir parakst tas tikai Jums. Nedodiet t s citiem. T s var nodar t aunumu pat tad, ja šiem cilv kiem ir l dz gas slim bas paz mes.
- Ja Jums rodas jebk das blakuspar d bas, konsult jieties ar rstu vai farmaceitu. Tas attiecas ar uz iesp jam m blakuspar d b m, kas nav min tas šaj instrukcij . Skat t 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Brilique un k dam nol kam to lieto
2. Kas j zina pirms Brilique lietošanas
3. K lietot Brilique
4. Iesp jam s blakuspar d bas
5. K uzglab t Brilique
6. Iepakojuma saturs un cita inform cija

#### 1. Kas ir Brilique un kādam nolūkam to lieto

##### **Kas ir Brilique**

Brilique satur akt vo vielu, ko sauc par tikagreloru. Tas pieder z u grupai, ko sauc par antiagregantu z l m.

##### **Kādam nolūkam tiek lietots Brilique**

Brilique kombin cij ar acetilsalicilsk bi (v l vienu antiagregantu) tiek lietots tikai pieaugušajiem. Š s z les Jums ir noz m tas t d , ka Jums ir bijusi:

- sirdsl kme vai
- nestabila stenokardija (stenokardija vai s pes kr t s, kas nav labi kontrol tas).

Tas mazina iesp jam bu, ka Jums b s v l vienasirdsl kme, insults vai ka Jums sirds-asinsvadu sist mas slim bas d iest sies n ve.

##### **Kā Brilique darbojas**

Brilique ietekm š nas, ko sauc par tromboc tiem. Sal pot kop , š s oti maz s asins š nas pal dz aptur t asi ošanu, nosl dzot s kas griezuma vai boj juma vietas asinsvados.

Tom r tromboc ti var veidot ar asins recek us boj ta asinsvada iekšpus sird vai smadzen s. Tas var b t oti b stami, jo:

- asins receklis var piln b nosprostot asins pieg di – tas var izrais t sirdsl kmi (miokarda infarktu) vai insultu, vai
- asins receklis var da ji blo t sirds asinsvadu – tas var mazin t asins pieg di sirdij un izrais t periodiskas s pes (ko sauc par „nestabilo stenokardiju”).

Brilique pal dz nov rst tromboc tu salipšanu. Tas mazina asinsvadu nosprostojoša asins recek a veidošanos, kas var samazin t asins pl smu.

#### 2. Kas jāzina pirms Brilique lietošanas

**Nelietojiet Brilique šādos gadījumos:**

- ja Jums ir aler ija pret tikagreloru vai k du citu (6. punkt min to) šo z u sast vda u;
- ja Jums pašlaik ir asi ošana J su ermen ;
- jums ir bijis insults, ko izsaukusi asi ošana galvas smadzen s;
- ja Jums ir smaga aknu slim ba;
- ja J s lietojot k du no šiem medikamentiem:

ketokonazolu (lieto s n šu infekciju rst šanai);  
klaritromic nu (lieto bakteri lu infekciju rst šanai);  
nefazodonu (antidepresants);  
ritonav ru un atazanav ru (lieto HIV infekcijas un AIDS rst šanai).

Nelietojiet Brilique, ja kaut kas no iepriekš min t attiecas uz Jums. Ja neesat p rliecin ts, pirms šo z u lietošanas konsult jieties ar rstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Brilique lietošanas konsult jieties ar rstu vai farmaceitu, ja:

Jums ir palielin ts asi ošanas risks, jo Jums

- nesen bijusi nopietna trauma,
- nesen veikta oper cija (tostarp stomatolo iska, konsult jieties par to ar savu zob rstu);
- Jums ir st voklis, kas ietekm asins rec šanu;
- nesen bijusi ku a vai zarnu asi ošana (piem ram, no ku a las vai resn s zarnas polipiem);

Jums j veic oper cija (tostarp stomatolo iska) jebkur br d šo z u lietošanas laik . Tas nepieciešams t d , ka Jums ir palielin ts asi ošanas risks. J su rsts var v l ties, lai J s p rtrauciet lietot š s z les 5 dienas pirms oper cijas.

J su sirds ritms ir oti l ns (parasti zem ks par 60 sitieniem min t ), un Jums v l nav ievietota ier ce, kas dod sirdij ritmu (sirds ritma dev js).

Jums ir astma vai cita plaušu slim ba vai elpošanas trauc jumi.

Jums att st s neregul ra elpošana, piem ram, elpošanas pa trin šan s, pal nin šan s vai sas pauzes. J su rsts izlems, vai jums ir nepieciešama papildu nov rt šana.

Jums ir bijuši aknu darb bas trauc jumi vai agr k ir bijusi k da slim ba, kas var b t ietekm jusi J su aknas.

Ja kaut kas no iepriekš min t attiecas uz Jums (vai J s neesat par to p rliecin ts), pirms šo z u lietošanas konsult jieties ar savu rstu vai farmaceitu.

Ja j s lietojat gan Brilique, gan hepar nu:

rstam var b t nepieciešams J su asins paraugs diagnostisk m p rbaud m, ja vi am ir aizdomas par retiem trombotu trauc jumiem, ko izraisa hepar ns. Ir svar gi inform t rstu, ka lietojat gan Brilique, gan hepar nu, jo Brilique var ietekm t diagnostisko testu.

### **Bērni un pusaudži**

Brilique nav ieteicams lietot b rniem un jauniešiem l dz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Brilique**

L dzu, past stiet savam rstam vai farmaceitam, ja J s lietojat vai nesen lietoj t k das citas z les. Tas nepieciešams t d , ka Brilique var ietekm t dažu z u iedarb bas veidu un dažas z les var ietekm t Brilique.

Past stiet savam rstam vai farmaceitam, ja J s lietojat k das no t l k min taj m z l m:

- rosuvastat ns (lieto, lai rst tu augstu holester na l meni);
- vair k k 40 mg dien simvastat na vai lovastat na (lieto, lai rst tu augstu holester na l meni);
- rifampic nu (antibiotika);
- fenito nu, karbamazep nu un fenobarbit lu (lieto krampju nov ršanai);
- digoks nu (lieto sirds mazssp jas rst šanai);
- ciklospor nu (lieto organisma aizsargreakciju samazin šanai);
- hinid nu un diltiazemu (lieto sirds ritma trauc jumu rst šanai);
- b ta blokatorus un verapamilu (lieto augsta asinsspiediena rst šanai);
- morf nu un citus opo dus (lieto s pju mazin šanai).

paši past stiet savam rstam vai farmaceitam, ja lietojat k das no t l k min taj m z l m, kas Jums palielina asi ošanas risku:

„peror lie antikoagulanti” – kurus bieži d v par „asinis š idrinošiem l dzek iem”, pie kuriem

pieder ar varfarīns;  
nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (saistīti ar NPL), kurus lieto kā pretsāpju līdzekļus, piemēram, ibuprofēns un naproksēns;  
selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (saistīti ar SSAI), kurus lieto kā antidepresantus, piemēram paroksetīnu, sertralīnu un citalopramu;  
citas zāles, piemēram, ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), klaritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), nefazodons (antidepresants), ritonavīrs un atazanavīrs (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai), cisaprids (lieto gremošanu ārstēšanai), melnā rudzu graudu alkaloidi (lieto migrānu un galvassāpju ārstēšanai).

Ja Jūs ņemat Jums fibrinolītiskus līdzekļus, bieži sauktus par „trombu šķīdinātājiem”, tad kļūstiet uzmanīgi vai atteikties lietot, ja Jūs lietojat Brilique un tādā gadījumā Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Brilique nav ieteicams lietot, ja Jūs ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecībā. Sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanas līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās šo zāļu lietošanas laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar savu ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Ārsts ar Jums apspriedīs ieguvumu un risku, ko rada Brilique lietošana šajā laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jāatbilstīgi padomu savam ārstam vai farmaceitam pirms jebkuru zāļu lietošanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Brilique nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja Brilique lietošanas laikā Jums mēdz būt reibonis vai apjukums, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

### **Nātrija saturs**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir “nātrija nesaturējošs”.

## **3. Kā lietot Brilique**

Vienmērīgi lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz zāļu jālieto**

Sākumā ir divas tabletes vienlaicīgi (piesūtinot deva 180 mg). Šī deva parasti tiks dota slimnīcā.

Pēc sākuma devas, parastā deva ir viena 90 mg tablete divas reizes dienā līdz 12 mēnešiem, ja vien Jūs ārstam nenorādīs citādi.

Katru dienu lietojiet šīs zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā (piemēram, vienu tableti no rīta un vienu vakarā).

### **Brilique lietošana kopā ar citām zālēm pret asins recēšanu**

Jūs ārstam parasti liks lietot arī acetilsalicilskābi. Šī viela ir daudz zāļu sastāvā, lai novērstu asins sarecēšanu. Ārsts Jums norādīs, cik daudz zāļu Jūs jālieto (parasti no 75 līdz 150 mg dienā).

### **Kā lietot Brilique**

Jūs varat lietot tableti ēšanas laikā vai neatkarīgi no dienn režīma.

Jūs varat pārbaudīt, kad pārdojuma reizi esat lietojis Brilique tableti, paskatoties uz blisteru. Uz tā ir saule (apzīmē rītu) un mēness (apzīmē vakaru). Jūs redzēsiet, vai esat lietojis devu.

### **Ja Jūs ir grūtniecības norīt tableti**

Neatveriet blisteri pirms Jūs zāļu lietošanas.



Lai izņemtu tableti, praplīsiet blistera foliju – nespiediet to cauri folijai, jo tablete var sadrupt. Uzlieciet tableti uz Jumsmales unaujiet tai izšūst.

Jūs tad to variet lietot ar vai bez ēdiena.

Jūs variet lietot tableti ar vai bez ēdiena.

Ja Jūs atrodaties slimnīcā, Jums šīs zāles var tikt dotas samaisītas ar nedaudz ēdiena un ievadītas caur zondi ('kuņģa zondi').

#### **Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu. Jums var būt palielināts asiņošanas risks.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Brilique**

Ja esat aizmirsis lietot devu, vienkārši lietojiet nākošo devu kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienreiz), lai kompensētu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Brilique**

Nepārtrauciet Brilique lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta. Ja Jūs pārtrauksiet lietot Brilique, var palielināties iespēja, ka Jums būs atkārtota sirdslēkme, insults vai iesties nāve, ko izraisa sirds vai asinsvadu problēmas.

Ja Jums rodas viskādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

Brilique ietekmē asins recēšanu, tādēļ lielāka ir blakusparādību ir saistītas ar asiņošanu.

Asiņošana ir iespējama jebkurā ķermeņa daļā. Dažu veidu asiņošana ir bieži sastopama, piemēram, zilumu rašanās un deguna asiņošana. Smaga asiņošana ir reti, tomēr tā var apdraudēt dzīvību.

**Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, nekavējoties griezieties pie ārsta – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska ārstēšana:**

**Asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā ir retāka blakusparādība un var radīt insulta pazīmes, piemēram:**

Ārsts pārbaudīs rokas, kājas vai sejas notīrījums vai vājums, paši tad, ja tas skar tikai vienu ķermeņa daļu;

Ārsts pārbaudīs apjukums, apgrūtinātā runāšana vai spēja saprast citus;

Ārsts pārbaudīs iegurņa ievainojumu vai lēnā gaita vai koordinācijas spējas zudums;

Ārsts pārbaudīs reibonis vai pēkšņi stipras galvassāpes nezināmā iemesla dēļ.

**Asiņošanas pazīmes, piemēram:**

Ārsts pārbaudīs smaga asiņošana vai tūda asiņošana, kuru Jūs nevarat apturēt;

Ārsts pārbaudīs pēkšņa vai ilgstoša asiņošana;

Ārsts pārbaudīs sarkans vai brūns urīns;

Ārsts pārbaudīs vemšana ar sarkanajam asinim vai kafijas biezumiem līdzīgiem piemaisījumiem;

Ārsts pārbaudīs sarkani vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi;

Ārsts pārbaudīs asiņu atklepošana vai atvemšana.

**Ģībšana (sinkope)**

Ārsts pārbaudīs ātrgaitas samaņas zudums pēkšņi pazeminātas asinsspieduma smadzenēs dēļ (bieži).

**Asins recekļu veidošanās pazīmes, ko sauc par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP), piemēram:**

Ārsts pārbaudīs drudzis un sarkanas krāsas asinsizplūsmi dēļ (ko sauc arī par purpuru) uz ādas vai muti, ar vai

bez dzeltenas daļas vai acīm (dzelte), neizskaidrojami stiprs nogurums vai apjukums.

**Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, konsultējieties ar ārstu:**

**Elpas trūkums** – tas novrojams reti bieži. To var izraisīt Jūsu sirds slimība vai kāds cits iemesls, vai arī tā var būt Brilique blakusparādība. Brilique izraisa tās elpas trūkums parasti ir viegls un raksturīgs ar pēkšņu negaidītu gaisa trūkumu, parasti miera stāvoklī. Elpas trūkums var rasties pirmajās ārstēšanas nedēļās, un daudziem pacientiem tas izzūd. Ja jūtāt, ka Jums pastiprinās vai ilgstoši saglabājas elpas trūkums, pastāstiet to ārstam. Jūs varat izlemt, vai Jums nepieciešama ārstēšana vai skaidrojama izmeklēšana.

**Citas iespējamās blakusparādības**

**Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem):**

augsts urīnskābes līmenis asinīs (redzams asinsanalīžu rezultātos);  
asinis traucējumu izraisīta asiņošana.

**Bieži (var skart 1 no 10 pacientiem):**

zilumu veidošanās;  
galvasspesis;  
reiboņa vai telpas griešanās sajūta;  
caureja vai gremošanas traucējumi;  
slikta dūša;  
aizciet jūms;  
izsitumi;  
nieze;  
stipras locītavu sāpes un tūska (tūska ir podagras pazīmes);  
reiboņa, viegla apreibuma vai redzes miglošanās sajūta (tūska ir zema asinsspiediena pazīmes);  
deguna asiņošana;  
neparasti pastiprināta asiņošana pēc operācijas vai ievainojumiem (piemēram, skujoties) un brūcēm;  
kuņģa gļotādas (čūlas) asiņošana;  
smaganu asiņošana.

**Retāk (var skart 1 no 100 pacientiem):**

alerģiskas reakcijas – izsitumi, nieze vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;  
apjukums  
redzes traucējumi, ko izraisa jās asiņot receklis acīs;  
vaginālā asiņošana, kas ir smaga vai notiek dažādos laikos, salīdzinot ar normālu menstruālā cikla asiņošanu (reti);  
locītavu un muskuļu asiņošana, kas izraisa sāpīgumu;  
ausu asiņošana;  
iekšējā asiņošana, kas var izraisīt reiboni vai viegla apreibuma sajūtu.

**Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

nenormāli sirds darba ātrums (parasti mazāk par 60 sitieniem minūtē).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajās instrukcijās. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumu](#), min to nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Brilique**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzam un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.  
Derīguma termiņš attiecas uz norādīto mēneša periodu.  
Šīm zāļu nav nepieciešami paši uzglabāšanas apstākļi.  
Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīvotības atkritumos. Vairāki farmaceiti, kas izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdz aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Brilique satur

- Aktīvā viela ir tikagrelors. Viena mutdispensājamā tablete satur 90 mg tikagrelora.
- Citas sastāvdaļas ir:  
mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E4460), krospovidons (E1202), ksilīts (E967), bezdens kalcija hidrofosfāts (E341), n-trija stearilfumarāts, hidroksipropilceluloze (E463), bezdens koloidālais silīcijs dioksīds.

### Brilique ārējais izskats un iepakojums

Mutdispensājamās tabletes ir apaļas, plakanas, ar nošaltu malumu, baltas līdz gaiši rozā apzīmējumu „90” virs „TI” vienpusē.

Brilique ir pieejams:

- perforētos dozējumu vienību blisteros pa 10 x 1, 56 x 1 un 60 x 1 tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

Ražotājs  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zāļu, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietnē.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

Тел: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

#### **Malta**

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

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

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

**Nederland**  
AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

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

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

**Ελλάδα**  
AstraZeneca A.E.  
: +30 210 6871500

**Österreich**  
AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

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

**Polska**  
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 874 35 00

**France**  
AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

**România**  
AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**  
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**  
AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

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

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

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

**Suomi/Finland**  
AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**  
μ  
: +357 22490305

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

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

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

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Šī informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē .  
<http://www.ema.europa.eu>.