

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Brilique 60 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg tikagreloru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhle, bikonvexné, ružové tablety s označením „60“ nad „T“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Brilique podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s

- akútnym koronárnym syndrómom (AKS) alebo
- infarktomyokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikom vzniku aterotrombotickej príhody (pozri časti 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Pacienti užívajúci Brilique majú užívať aj nízku udržiavaciu dávku ASA 75 – 150 mg denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované.

#### Akútny koronárny syndróm

Liečba liekom Brilique sa má začať s jednou 180 mg nárazovou dávkou (dve 90 mg tablety) a potom sa má pokračovať dávkou 90 mg dvakrát denne. Odporúča sa, aby liečba liekom Brilique 90 mg dvakrát denne u pacientov s AKS trvala 12 mesiacov, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby (pozri časť 5.1).

#### Infarkt myokardu v anamnéze

Brilique 60 mg dvakrát denne je odporúčanou dávkou na predĺženú liečbu pacientov s IM v anamnéze aspoň jeden rok a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody (pozri časť 5.1). Liečba by sa mala začať bez prerušenia ako liečba nasledujúca po úvodnej jednoročnej liečbe liekom Brilique 90 mg alebo liečbe iným inhibítorom receptora adenosíntrifosfátu (ADP) u pacientov s AKS s vysokým rizikom aterotrombotickej príhody. Liečbu tiež možno začať až do 2 rokov po IM alebo v priebehu jedného roka po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru pri predĺženej liečbe presahujúcej 3 roky.

Ak je potrebné prestaviť pacientov na liečbu liekom Brilique, prvá dávka sa má podať 24 hodín po poslednej dávke predchádzajúceho protidoštičkového lieku.

### Vynechaná dávka

Tiež je potrebné sa vyvarovať vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku lieku Brilique, má užiť iba jednu tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom čase užitia ďalšej dávky.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a jeho použitie u týchto pacientov je preto kontraindikované (pozri časť 4.3). K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa neodporúča, tikagrelor sa však má používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tikagreloru u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Použitie tikagreloru sa netýka detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 5.1 a 5.2).

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Brilique sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu (tablety) vcelku, sa tablety môžu rozdrviť na jemný prášok a zmiešať v pol pohári vody a ihneď vypiť. Pohár sa má opláchnuť ďalším pol pohárom vody a obsah sa má vypiť. Zmes sa môže podávať aj pomocou nazogastrickej sondy (CH8 alebo širšou). Po podaní zmesi je dôležité prepláchnuť nazogastrickú sondu vodou.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8).
- Aktívne patologické krvácanie.
- Intrakraniálne krvácanie v anamnéze (pozri časť 4.8).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Súbežné podávanie tikagreloru so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom, klaritromycínom, nefazodónom, ritonavírom a atazanavirom) môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Riziko krvácania

Pri použití tikagreloru u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania sa má zväziť prínos z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri klinickom opodstatnení sa má tikagrelor používať s opatnosťou v nasledujúcich skupinách pacientov:

- Pacienti náchylní na krvácanie (napr. kvôli nedávnnému zraneniu, nedávnnému chirurgickému zákroku, poruchám koagulácie, aktívnemu alebo nedávnnemu gastrointestinálnemu krvácaniu) alebo pacienti vystavení zvýšenému riziku úrazu. Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s aktívnym patologickým krvácaním, u pacientov s intrakraniálnym krvácaním v anamnéze a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).
- Pacienti súbežne liečení liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), perorálne antikoagulanty a/alebo fibrinolytiká), v priebehu 24 hodín od podania tikagreloru.

Transfúzia krvných doštičiek nezvrátila protidoštičkový účinok tikagreloru u zdravých dobrovoľníkov a preto pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním. Keďže podávaním tikagreloru spolu s dezmpresínom sa štandardizovaný čas krvácania neskrátil, nie je pravdepodobné, že by bol dezmpresín účinný pri zvládaní klinických krvácajúcich príhod (pozri časť 4.5).

Antifibrinolytická liečba (kyselinou aminokaprónovou alebo kyselinou tranexámovou) a/alebo liečba rekombinantným faktorom VIIa môže zvyšovať hemostázu. Tikagrelor možno znovu začať podávať po tom, ako bola príčina krvácania identifikovaná a je pod kontrolou.

#### Chirurgický zákrok

Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú tikagrelor.

V štúdiu PLATO bol výskyt krvácania u pacientov, ktorí podstúpili koronárny artériový by-pass (coronary artery bypass grafting, CABG), vyšší pri tikagrelore ako pri klopido-grele pri jeho vysadení v priebehu 1 dňa pred chirurgickým zákrokom, ale výskyt veľkého krvácania pri vysadení liečby 2 alebo viac dní pred chirurgickým zákrokom bol podobný ako pri klopido-grele (pozri časť 4.8). Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, tikagrelor sa má vysadiť 5 dní pred chirurgickým zákrokom (pozri časť 5.1).

#### Pacienti s predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou

Pacienti s AKS s predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou môžu byť liečení tikagrelorom až 12 mesiacov (štúdia PLATO).

Do štúdie PEGASUS neboli zahrnutí pacienti s IM v anamnéze a predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Vzhľadom na chýbajúce údaje sa u týchto pacientov liečba presahujúca jeden rok neodporúča.

#### Porucha funkcie pečene

Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3). K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s tikagrelorom u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pacienti s rizikom bradykardických príhod

Holterovo monitorovanie EKG preukázalo zvýšenú frekvenciu väčšinou asymptomatických prípadov ventrikulárnej pauzy počas liečby tikagrelorom v porovnaní s klopido-grelom. Z hlavných štúdií hodnotiacich bezpečnosť a účinnosť tikagreloru boli vyradení pacienti so zvýšeným rizikom bradykardických príhod (napr. pacienti bez kardiostimulátora so syndrómom chorého sínusového uzla, AV blokádu 2. alebo 3. stupňa alebo synkopou súvisiacou s bradykardiou). Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa má preto tikagrelor u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Okrem toho je potrebná opatrnosť aj pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu. V štúdiu PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín), nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.5).

V priebehu podštúdie s Holterovým monitorovaním v štúdiu PLATO sa ventrikulárne pauzy trvajúce  $\geq 3$  sekundy vyskytli u väčšieho počtu pacientov užívajúcich tikagrelor ako pacientov užívajúcich klopido-grel v akútnej fáze ich AKS. Nárast počtu ventrikulárnych páuz pri tikagrelore, odhalených Holterovým monitorovaním, bol u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) vyšší ako u celkového počtu pacientov v štúdiu počas akútnej fázy AKS, avšak nie po 1 mesiaci liečby tikagrelorom alebo v porovnaní s klopido-grelom. Z tejto nerovnováhy však u tejto skupiny pacientov nevyplývali žiadne nežiaduce klinické dôsledky (vrátane synkopy alebo zavedenia kardiostimulátora) (pozri časť 5.1).

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich tikagrelor zaznamenali bradyarytmické príhody a AV blokády (pozri časť 4.8), predovšetkým u pacientov s AKS, kde srdcová ischémia a súbežne podávané lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo ovplyvňujúce vedenie vzruchu sú potenciálne prispievajúce faktory. Pred úpravou liečby sa má zhodnotiť klinický stav pacienta a súbežná liečba ako potenciálne príčiny.

#### Dyspnoe

U pacientov liečených tikagrelorom sa hlásilo dyspnoe. Dyspnoe je zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity a často ustúpi bez potreby ukončenia liečby. Absolútne riziko výskytu dyspnoe pri užívaní tikagreloru môže byť vyššie u pacientov s astmou/chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Tikagrelor sa má používať opatrne u pacientov s astmou a/alebo CHOCHP v anamnéze. Mechanizmus nie je objasnený. Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznášanlivosti sa má liečba tikagrelorom ukončiť. Pre ďalšie informácie pozri časť 4.8.

#### Centrálne spánkové apnoe

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich tikagrelor hlásilo centrálne spánkové apnoe vrátane Cheynovho-Stokesovho dýchania. Pri podozrení na centrálne spánkové apnoe sa má zvážiť ďalšie klinické zhodnotenie.

#### Zvýšenie kreatinínu

Počas liečby tikagrelorom sa môžu zvýšiť hladiny kreatinínu. Mechanizmus nie je objasnený. Funkcia obličiek sa má kontrolovať v súlade s bežnou lekárskou praxou. U pacientov s AKS sa tiež odporúča skontrolovať funkciu obličiek jeden mesiac po začatí liečby tikagrelorom s venovaním osobitnej pozornosti pacientom vo veku  $\geq 75$  rokov, pacientom so stredne ťažkou/ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientom súbežne liečeným blokátorom receptora angiotenzínu (ARB).

#### Zvýšenie kyseliny močovej

Počas liečby tikagrelorom sa môže objaviť hyperurikémia (pozri časť 4.8). U pacientov s hyperurikémiou alebo dnovou artritídou v anamnéze sa odporúča opatrnosť. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť použitiu tikagreloru u pacientov s urátovou nefropatiou.

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní tikagreloru hlásená veľmi zriedkavo. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne fatálny a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

#### Interferencia s funkčnými testami krvných doštičiek používanými na diagnostiku heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT)

V teste heparínom indukovanej aktivácie krvných doštičiek (heparin induced platelet activation, HIPA), ktorý sa používa na diagnostiku HIT, protidoštičkový faktor 4/protilátky proti heparínu v sére pacienta aktivujú za prítomnosti heparínu krvné doštičky zdravých darcov.

U pacientov, ktorým bol podaný tikagrelor, sa zaznamenali falošne negatívne výsledky funkčného testu krvných doštičiek na HIT (vrátane HIPA testu, a nielen jeho). Súvisí to s inhibíciou P2Y<sub>12</sub>-receptora na krvných doštičkách zdravých darcov v teste spôsobenom tikagrelorom v sére/plazme pacienta. Na interpretáciu funkčných HIT testov krvných doštičiek je potrebná informácia o súbežnej liečbe tikagrelorom.

U pacientov, u ktorých sa vyvinula HIT, je potrebné zhodnotiť pomer prínosu a rizika pri pokračovaní v liečbe tikagrelorom, pričom je potrebné vziať do úvahy protrombotický stav HIT a tiež zvýšené riziko krvácania pri súbežnej liečbe antikoagulantami a tikagrelorom.

#### Iné

Na základe vzťahu zaznamenaného v štúdiu PLATO medzi udržiavacou dávkou ASA a relatívnou účinnosťou tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom sa súbežné podávanie tikagreloru a vysokej udržiavacej dávky ASA ( $> 300$  mg) neodporúča (pozri časť 5.1).

### Predčasné ukončenie liečby

Predčasné ukončenie akejkoľvek protidoštičkovej liečby, vrátane lieku Brilique, môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnej (KV) smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody v dôsledku základného ochorenia pacienta. Preto sa treba vyhnúť predčasnému ukončeniu liečby.

### Sodík

Brilique obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tikagrelor je predovšetkým substrátom CYP3A4 a miernym inhibítorom CYP3A4. Tikagrelor je tiež substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a slabým inhibítorom P-gp a môže zvyšovať expozíciu substrátom P-gp.

### Účinky liekov a iných produktov na tikagrelor

#### Inhibítory CYP3A4

- *Silné inhibítory CYP3A4* – pri súbežnom podávaní ketokonazolu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil 2,4-násobne a AUC 7,3-násobne.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu sa znížil o 89 % a AUC o 56 %. Dá sa predpokladať, že účinky iných silných inhibítorov CYP3A4 (klaritromycín, nefazodón, ritonavir a atazanavir) sú podobné a preto je súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4 s tikagrelorom kontraindikované (pozri časť 4.3).
- *Stredne silné inhibítory CYP3A4* – pri súbežnom podávaní diltiazemu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil o 69 % a AUC 2,7-násobne a v prípade aktívneho metabolitu došlo k zníženiu  $C_{max}$  o 38 % a AUC ostala nezmenená. Tikagrelor nemal žiadny vplyv na hladiny diltiazemu v plazme. Podobný účinok možno predpokladať aj u iných stredne silných inhibítorov CYP3A4 (napr. amprenavir, aprepitant, erytromycín a flukonazol) a tiež ich možno podávať súbežne s tikagrelorom.
- Pri dennej konzumácii väčšieho množstva grapefruitovej šťavy (3 x 200 ml) sa pozorovalo 2-násobné zvýšenie expozície tikagreloru. Neočakáva sa, že rozsah tejto zvýšenej expozície bude klinicky významný pre väčšinu pacientov.

#### Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní rifampicínu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru znížil o 73 % a AUC o 86 %.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu ostal nezmenený a AUC sa znížila o 46 %. Dá sa predpokladať, že aj ďalšie induktory CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital) znižujú expozíciu tikagreloru. Súbežné podávanie tikagreloru so silnými induktormi CYP3A4 môže znižovať expozíciu a účinnosť tikagreloru, preto sa má zabrániť ich súbežnému použitiu s tikagrelorom.

#### Cyklosporín (inhibitor P-gp a CYP3A)

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu (600 mg) a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil 2,3-násobne a AUC 2,8-násobne. V prítomnosti cyklosporínu sa AUC aktívneho metabolitu zvýšila o 32 % a  $C_{max}$  sa znížil o 15 %.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa súbežného podávania tikagreloru a ďalších liečiv, ktoré sú tiež silnými inhibítormi P-gp a stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. verapamil, chinidín), ktoré takisto môžu zvyšovať expozíciu tikagreloru. Ak sa takejto kombinácii nie je možné vyhnúť, ich súbežné použitie si vyžaduje opatrnosť.

#### Iné

Klinické štúdie farmakologických interakcií preukázali, že súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom a ASA alebo dezmpresínom v porovnaní s podávaním samotného tikagreloru nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tikagreloru alebo jeho aktívneho metabolitu, alebo na agregáciu krvných doštičiek indukovanú ADP. Ak je to klinicky indikované, lieky ovplyvňujúce hemostázu sa majú v kombinácii s tikagrelorom používať opatrne.

Oneskorená a znížená expozícia perorálnym inhibítorom P2Y<sub>12</sub>, vrátane tikagreloru a jeho aktívnemu metabolitu, sa pozorovala u pacientov s AKS liečených morfinom (35 % zníženie expozície tikagreloru). Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a vzťahovať sa aj na iné opioidy. Klinický význam nie je známy, ale údaje naznačujú možnosť zníženej účinnosti tikagreloru u pacientov, ktorým sa súbežne podáva tikagrelor a morfin. U pacientov s AKS, u ktorých nie je možné prerušiť podávanie morfinu a rýchla inhibícia P2Y<sub>12</sub> sa považuje za kruciálnu, sa má zvážiť použitie parenterálneho inhibítora P2Y<sub>12</sub>.

### Účinky tikagreloru na iné lieky

#### Liečivá metabolizované prostredníctvom CYP3A4

- *Simvastatín* – pri súbežnom podávaní tikagreloru a simvastatínu sa C<sub>max</sub> simvastatínu zvýšil o 81 % a AUC o 56 %, C<sub>max</sub> kyseliny simvastatínovej sa zvýšil o 64 % a AUC o 52 %, v niektorých jednotlivých prípadoch boli zvýšenia 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie simvastatínu a potenciálny prínos tejto kombinácie je potrebné zvážiť. Simvastatín nemal žiadny vplyv na hladiny tikagreloru v plazme. Tikagrelor môže mať podobný účinok na lovastatín. Súbežné použitie tikagreloru so simvastatínom alebo lovastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča.
- *Atorvastatín* – pri súbežnom podávaní atorvastatínu a tikagreloru sa C<sub>max</sub> kyseliny atorvastatínovej zvýšil o 23 % a AUC o 36 %. Podobné zvýšenia AUC a C<sub>max</sub> sa pozorovali u všetkých metabolitov kyseliny atorvastatínovej. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.
- Podobný účinok na iné statíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4 nemožno vylúčiť. U pacientov dostávajúcich tikagrelor v štúdií PLATO, ktorí užívali rôzne statíny, nevznikli v súvislosti s bezpečnosťou statínov žiadne obavy u 93 % pacientov v kohorte štúdie PLATO užívajúcej tieto lieky.

Tikagrelor je miernym inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie tikagreloru a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cisaprid alebo námeľové alkaloidy) sa neodporúča, nakoľko tikagrelor môže zvyšovať expozíciu týchto liekov.

#### Substráty P-gp (vrátane digoxínu, cyklosporínu)

Pri súbežnom podávaní tikagreloru sa C<sub>max</sub> digoxínu zvýšil o 75 % a AUC o 28 %. Priemerné hladiny digoxínu pred podaním ďalšej dávky sa pri súbežnom podávaní s tikagrelorom zvýšili približne o 30 %, v niektorých jednotlivých prípadoch maximálne až na 2-násobok. V prítomnosti digoxínu nebola ovplyvnená C<sub>max</sub> a AUC tikagreloru a jeho aktívneho metabolitu. Pri podávaní P-gp-dependentných liečiv s úzkym terapeutickým indexom, ako je digoxín, súbežne s tikagrelorom sa preto odporúča náležité klinické a/alebo laboratórne monitorovanie.

Nebol pozorovaný žiadny vplyv tikagreloru na hladinu cyklosporínu v krvi. Vplyv tikagreloru na ďalšie substráty P-gp sa neskúmal.

#### Liečivá metabolizované CYP2C9

Súbežné podávanie tikagreloru a tolbutamidu nevedlo k zmenám plazmatických hladín žiadneho z liečiv, čo naznačuje, že tikagrelor nie je inhibítorom CYP2C9 a nie je pravdepodobné, že by spôsobil zmeny v metabolizme sprostredkovanom CYP2C9 u liečiv, akými sú warfarín a tolbutamid.

#### Rosuvastatín

Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy a rabdomyolýze.

### Perorálne kontraceptíva

Pri súbežnom podávaní tikagreloru a levonorgestrelu a etinylestradiolu sa expozícia etinylestradiolu zvýšila približne o 20 %, ale k zmenám vo farmakokinetike levonorgestrelu nedošlo. Pri súbežnom podávaní levonorgestrelu a etinylestradiolu s tikagrelorom sa nepredpokladá žiadny klinicky významný vplyv na účinnosť perorálnych kontraceptív.

### Liečivá, ktoré vyvolávajú bradykardiu

Pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu, je potrebná opatrnosť vzhľadom na pozorované prípady zväčša asymptomatickej ventrikulárnej pauzy a bradykardie (pozri časť 4.4). V štúdiu PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátorov, 33 % blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín) nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

### Ďalšia súbežná liečba

V klinických štúdiách sa tikagrelor bežne podával spolu s ASA, inhibítormi protónovej pumpy, statínmi, betablokátorami, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a s blokátormi receptorov angiotenzínu dlhodobo, ak si to súbežné ochorenia vyžadovali a tiež s heparínom, nízkomolekulovým heparínom a intravenóznymi inhibítormi GpIIb/IIIa pri krátkodobom podávaní (pozri časť 5.1). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie s týmito liečivami.

Súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom alebo dezmpresínom nemalo žiadny vplyv na aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný koagulačný čas (ACT) alebo na testy faktora Xa. Pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú hemostázu, je však potrebné postupovať s opatrnosťou pre možné farmakodynamické interakcie.

Vzhľadom na hlásenia abnormalít kožného krvácania so SSRI (napr. paroxetín, sertralín a citalopram) sa pri súbežnom podávaní tikagreloru so SSRI odporúča opatrnosť, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby tikagrelorom používať vhodné antikoncepčné metódy na zabránenie gravidity.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tikagreloru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tikagrelor sa neodporúča užívať počas gravidity.

### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tikagreloru a jeho aktívnych metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tikagrelorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Tikagrelor nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc zvierat (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tikagrelor nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby tikagrelorom sa hlásil závrat a zmätenosť. Pacienti, u ktorých sa objavia tieto príznaky, majú byť preto pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.



## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil tikagreloru sa hodnotil v dvoch rozsiahlych skúšaní fázy 3 (PLATO a PEGASUS), ktoré zahŕňali viac ako 39 000 pacientov (pozri časť 5.1).

V štúdiu PLATO bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, ako pri klopido-grele (7,4 % oproti 5,4 %). V štúdiu PEGASUS bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, v porovnaní s liečbou samotnou ASA (16,1 % pre 60 mg tikagreloru s ASA oproti 8,5 % pre liečbu samotnou ASA). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených tikagrelorom boli krvácanie a dyspnoe (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách s tikagrelorom alebo v období po uvedení lieku na trh sa zistili a hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie (tabuľka 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov (TOS) MedDRA. V rámci každej TOS sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 – Nežiaduce reakcie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (TOS)**

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>			krvácanie nádoru <sup>a</sup>	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	krvácavá porucha <sup>b</sup>			trombotická trombocytopenická purpura <sup>c</sup>
<i>Poruchy imunitného systému</i>			precitlivenosť vrátane angioedému <sup>c</sup>	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hyperurikémia <sup>d</sup>	dna/dnová artritída		
<i>Psychické poruchy</i>			zmätenosť	
<i>Poruchy nervového systému</i>		závrat, synkopa, bolesť hlavy	intrakraniálne krvácanie <sup>m</sup>	
<i>Poruchy oka</i>			krvácanie do oka <sup>e</sup>	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		vertigo	krvácanie do ucha	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				bradyarytmia, AV blokáda <sup>c</sup>
<i>Poruchy ciev</i>		hypotenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dyspnoe	krvácanie do dýchacích ciest <sup>f</sup>		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		gastrointestinálne krvácanie <sup>g</sup> , hnačka, nauzea, dyspepsia, zápcha	retroperitoneálne krvácanie	

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		podkožné alebo kožné krvácanie <sup>h</sup> , vyrážka, pruritus		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			krvácanie do svalu <sup>i</sup>	
Poruchy obličiek a močových ciest		krvácanie do močových ciest <sup>j</sup>		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			krvácanie do reprodukčného systému <sup>k</sup>	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený kreatinín v krvi <sup>d</sup>		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		krvácanie po zákroku, poúrazové krvácanie <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> napr. krvácanie z nádoru močového mechúra, nádoru žalúdka, nádoru hrubého čreva

<sup>b</sup> napr. zvýšený sklon k tvorbe krvných podliatin, spontánny hematóm, hemoragická diatéza

<sup>c</sup> Identifikované v období po uvedení lieku na trh.

<sup>d</sup> Frekvencie odvodené z laboratórných pozorovaní (Zvýšenia kyseliny močovej > horná hranica normálu oproti východiskovej hodnote, pod alebo v rámci referenčného rozmedzia. Zvýšenia kreatinínu > 50 % oproti východiskovej hodnote.), a nie neprepočítané frekvencie hlásených nežiaducich udalostí.

<sup>e</sup> napr. krvácanie do spojovky, sietnice, vnútroočné krvácanie

<sup>f</sup> napr. epistaxa, hemoptýza

<sup>g</sup> napr. krvácanie d'asien, rektálne krvácanie, krvácanie žalúdočného vredu

<sup>h</sup> napr. ekchymóza, krvácanie do kože, petechie

<sup>i</sup> napr. hemartróza, krvácanie do svalu

<sup>j</sup> napr. hematúria, hemoragická cystitída

<sup>k</sup> napr. vaginálne krvácanie, hematospermia, postmenopauzálné krvácanie

<sup>l</sup> napr. kontúzia, poúrazový hematóm, poúrazové krvácanie

<sup>m</sup> napr. spontánne, súvisiace s liečebným postupom alebo traumatické intrakraniálne krvácanie

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Krvácanie

#### Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdiu PLATO

V tabuľke 2 sú uvedené celkové výsledky miery krvácania v štúdiu PLATO.

**Tabuľka 2 – Analýza celkových krvávacích príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 12.mesiaci (štúdia PLATO)**

	tikagrelor 90 mg dvakrát denne N=9235	klopidogrel N=9186	p-hodnota*
Veľké krvácania podľa PLATO celkovo	11,6	11,2	0,4336
Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácania podľa PLATO	5,8	5,8	0,6988
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s CABG	4,5	3,8	0,0264
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	3,1	2,3	0,0058
Veľké + malé krvácania podľa PLATO celkovo	16,1	14,6	0,0084
Veľké + malé krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	5,9	4,3	<0,0001

Veľké krvácania definované podľa kritérií TIMI	7,9	7,7	0,5669
Veľké + malé krvácania definované podľa kritérií TIMI	11,4	10,9	0,3272

**Definície kategórií krvácania:**

**Veľké fatálne/ život ohrozujúce krvácanie:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o viac ako 50 g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov alebo fatálne alebo intrakraniálne alebo intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca; alebo hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov alebo chirurgickú intervenciu.

**Veľké iné:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l alebo s transfúziou 2 až 3 jednotiek erytrocytov; alebo významne vysilujúce krvácanie.

**Malé krvácanie:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo intrakraniálne krvácanie.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l.

\**p*-hodnota vypočítaná na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou

Tikagrelor a klopidogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO, veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI (tabuľka 2). V porovnaní s klopidogrelom sa však pri tikagrelore vyskytlo spolu viac veľkých a malých krvácaní podľa definície PLATO. Niekoľko pacientov v štúdií PLATO malo fatálne krvácania: 20 (0,2 %) pri tikagrelore a 23 (0,3 %) pri klopidogrele (pozri časť 4.4).

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, geografické územie, súbežné ochorenia, súbežná liečba a anamnéza pacienta, vrátane prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo prekonaného prechodného ischemického záchvatu, neboli prediktívne z hľadiska celkového výskytu krvácaní, ani z hľadiska výskytu veľkého krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s liečebným postupom. Preto pre žiaden podtyp krvácania nebola konkrétna skupina identifikovaná ako riziková.

**Krvácanie súvisiace s CABG:**

V štúdií PLATO sa u 42 % z 1 584 pacientov (12 % kohorty), ktorí podstúpili zákrok CABG, vyskytlo veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa definície PLATO, bez rozdielu medzi liečebnými skupinami. Fatálne krvácanie súvisiace s CABG sa vyskytlo v každej liečebnej skupine u 6 pacientov (pozri časť 4.4).

**Krvácanie nesúvisiace s CABG a krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom:**

Tikagrelor a klopidogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s CABG, ale výskyt veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI a výskyt veľkého a malého krvácania podľa kritérií TIMI bol častejší pri tikagrelore. Rovnako, po vylúčení všetkých krvácaní súvisiacich s liečebným postupom, sa viac krvácaní vyskytlo pri tikagrelore ako pri klopidogrele (tabuľka 2). Ukončenie liečby pre krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom bolo častejšie pri tikagrelore (2,9 %) ako pri klopidogrele (1,2 %;  $p < 0,001$ ).

**Intrakraniálne krvácanie:**

V skupine s tikagrelorom sa vyskytlo viac intrakraniálnych krvácaní nesúvisiacich s liečebným postupom ( $n = 27$  krvácaní u 26 pacientov, 0,3 %) ako v skupine s klopidogrelom ( $n = 14$  krvácaní, 0,2 %), z ktorých bolo fatálnych 11 v skupine s tikagrelorom a 1 v skupine s klopidogrelom.

V celkovom výskyte fatálnych krvácaní nebol žiadny rozdiel.

*Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdií PEGASUS*

V tabuľke 3 sú uvedené celkové výsledky udalostí súvisiacich s krvácaním v štúdií PEGASUS.

**Tabuľka 3 – Analýza celkových krvávacích príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 36. mesiaci (štúdia PEGASUS)**

	<b>tikagrelor 60 mg dvakrát denne + ASA N = 6 958</b>		<b>samotná ASA N = 6 996</b>	
<b>Koncový ukazovateľ bezpečnosti</b>	<b>KM %</b>	<b>Pomer rizika (95 % IS)</b>	<b>KM %</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Kategórie krvácania podľa kritérií TIMI</b>				
Veľké krvácania podľa TIMI	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatálne	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Iné veľké krvácania podľa TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania podľa TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania alebo krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
<b>Kategórie krvácania podľa definície PLATO</b>				
Veľké krvácania podľa PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatálne/život ohrozujúce	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Iné veľké krvácania podľa PLATO	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania podľa PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

**Definície kategórií krvácania:**

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO klinicky zjavné prejavy hemorágie spojené s poklesom hemoglobínu (Hgb)  $\geq 50$  g/l, alebo 15 % pokles hematokritu (Hct) v prípade nedostupnosti údajov o Hgb.

**Fatálne krvácanie:** Krvávacá príhoda, ktorá viedla priamo k smrti v priebehu 7 dní.

**ICH:** Intrakraniálne krvácanie.

**Iné veľké krvácanie podľa TIMI:** Veľké non-fatálne krvácanie podľa TIMI iné než ICH.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l.

**Krvácanie vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI:** Vyžadujúce zásah, ALEBO vedúce k hospitalizácii, ALEBO vyžadujúce vyšetrenie.

**Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa PLATO:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca, ALEBO s hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov/inotropík alebo chirurgickú intervenciu, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov.

**Iné veľké krvácanie podľa PLATO:** Významne vysilujúce krvácanie, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l alebo s transfúziou 2 – 3 jednotiek erytrocytov.

**Malé krvácanie podľa PLATO:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

V štúdiu PEGASUS bol výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri tikagrelore v dávke 60 mg dvakrát denne vyšší ako pri samotnej ASA. Nepozorovalo sa zvýšené riziko fatálneho krvácania a pozorovalo sa len menej významné zvýšenie výskytu intrakraniálneho krvácania v porovnaní s liečbou samotnou ASA. V štúdiu sa vyskytlo niekoľko fatálnych krvávacích príhod, 11 (0,3 %) pri 60 mg tikagreloru a 12 (0,3 %) pri liečbe samotnou ASA. Pozorované zvýšené riziko výskytu veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri 60 mg tikagreloru bolo zapríčinené predovšetkým vyššou frekvenciou výskytu iného veľkého krvácania podľa kritérií TIMI zastúpeného udalosťami v gastrointestinálnej TOS.

Podobne zvýšený výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI bol pozorovaný aj pri kategóriách krvácania zahŕňajúcich veľké alebo malé krvácania podľa kritérií TIMI, veľké krvácania podľa definície PLATO a veľké alebo malé krvácania podľa definície PLATO (pozri tabuľku 3). Ukončenie liečby pre krvácanie bolo častejšie pri 60 mg tikagreloru (6,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA (1,5 %). Väčšina týchto krvácaní bola menej závažná (klasifikované ako krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa kritérií TIMI), napr. epistaxa, tvorba krvných podliatin a hematómov.

Profil krvácania pri 60 mg tikagreloru bol pre udalosti veľkého krvácania podľa kritérií TIMI, veľkého alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI a veľkého krvácania podľa definície PLATO konzistentný v rámci viacerých vopred definovaných podskupín (napr. podľa veku, pohlavia, hmotnosti, rasy, geografického regiónu, súbežných ochorení, súbežnej liečby a anamnézy).

**Intrakraniálne krvácanie:**

Pre 60 mg tikagreloru a liečbu samotnou ASA sa hlásili podobné miery výskytu spontánneho intrakraniálneho krvácania (n = 13, 0,2 % v oboch liečebných skupinách). Pri liečbe 60 mg tikagreloru (n = 15, 0,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA (n = 10, 0,1 %) sa preukázalo menej významné zvýšenie výskytu poúrazového intrakraniálneho krvácania a intrakraniálneho krvácania súvisiaceho s liečebným postupom. Pri 60 mg tikagreloru sa vyskytlo 6 fatálnych prípadov intrakraniálneho krvácania a pri liečbe samotnou ASA 5 prípadov. Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch liečebných skupinách nízky vzhľadom na to, že populácia štúdie sa vyznačovala významnou mierou komorbidít a KV rizikových faktorov.

### Dyspnoe

Pacienti liečení tikagrelorom hlásili dyspnoe, pocit sťaženého dýchania. V štúdií PLATO nežiaduce udalosti týkajúce sa dyspnoe (dyspnoe, kľudové dyspnoe, námahové dyspnoe, paroxyzmálne nočné dyspnoe a nočné dyspnoe) hlásili u 13,8 % pacientov liečených s tikagrelorom a u 7,8 % pacientov liečených s klopidoogrelom. V štúdií PLATO u 2,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor a u 0,6 % pacientov užívajúcich klopidoogrel skúšajúci považovali dyspnoe za príčinu súvisiacu s liečbou a málo prípadov bolo závažných (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidoogrel) (pozri časť 4.4). Väčšina hlásených príznakov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity a väčšinou sa hlásili ako jedna epizóda krátko po začatí liečby.

V porovnaní s klopidoogrelom bolo u pacientov s astmou/CHOCHP, ktorí boli liečení tikagrelorom, zvýšené riziko výskytu nezávažného dyspnoe (3,29 % v prípade tikagreloru oproti 0,53 % v prípade klopidoogrelu) a závažného dyspnoe (0,38 % v prípade tikagreloru oproti 0,0 % v prípade klopidoogrelu). V absolútnom vyjadrení bolo toto riziko vyššie ako v celej populácii pacientov v štúdií PLATO. Tikagrelor sa musí užívať opatrne u pacientov s anamnézou astmy a/alebo CHOCHP (pozri časť 4.4).

Približne 30 % všetkých prípadov dyspnoe sa upravilo v priebehu 7 dní. Štúdie PLATO sa zúčastnili pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním, CHOCHP alebo astmou pred začatím skúšania; títo pacienti a starší pacienti hlásili najčastejšie dyspnoe. Kvôli dyspnoe sa liečba tikagrelorom vysadila u 0,9 % pacientov a liečba klopidoogrelom u 0,1 % pacientov. Vyšší výskyt dyspnoe pri tikagrelore nesúvisí s novým alebo zhoršujúcim sa srdcovým alebo pľúcnym ochorením (pozri časť 4.4). Tikagrelor nemá vplyv na výsledky testov funkcie pľúc.

V štúdií PEGASUS sa dyspnoe hlásilo u 14,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne a u 5,5 % pacientov užívajúcich samotnú ASA. Rovnako ako v štúdií PLATO, väčšina hlásených prípadov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí hlásili dýchavičnosť boli starší a mali na začiatku častejšie dýchavičnosť, CHOCHP alebo astmu.

### Výšetrenia

Zvýšenie kyseliny močovej: V štúdií PLATO došlo k zvýšeniu kyseliny močovej v sére nad hornú hranicu normálu u 22 % pacientov dostávajúcich tikagrelor, v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich klopidoogrel. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty 9,1 % pre 90 mg tikagreloru, 8,8 % pre 60 mg tikagreloru a 5,5 % pre placebo. Priemerná hladina kyseliny močovej v sére sa pri tikagrelore zvýšila približne o 15 % v porovnaní so zvýšením približne o 7,5 % pri klopidoogrele a po

ukončení léčby sa znížila približne o 7 % v prípade tikagreloru, v prípade klopidoogrelu sa však žiadne zníženie nezistilo. V štúdií PEGASUS sa zistilo reverzibilné zvýšenie priemerných hladín kyseliny močovej v sére o 6,3 % pre 90 mg tikagreloru a 5,6 % pre 60 mg tikagreloru, v porovnaní s 1,5 % znížením v skupine s placebo. V štúdií PLATO bola frekvencia novej artritídy 0,2 % pri tikagrelore oproti 0,1 % pri klopidoogrele. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty frekvencie dny/dnovej artritídy 1,6 % pre 90 mg tikagreloru, 1,5 % pre 60 mg tikagreloru a 1,1 % pre placebo.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Tikagrelor je v jednorazových dávkach až do 900 mg dobre znášaný. Gastrointestinálna toxicita bola určujúcim faktorom v štúdií zameranej na zvyšovanie jednorazovej dávky. Iné klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri predávkovaní, zahŕňajú dyspnoe a ventrikulárne pauzy (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa môžu objaviť vyššie uvedené potenciálne nežiaduce reakcie a je potrebné zvážiť monitorovanie EKG.

V súčasnosti nie je známe žiadne antidotum na zvrátenie účinkov tikagreloru a tikagrelor nie je dialyzovateľný (pozri časť 5.2). Liečba predávkovania sa má riadiť štandardnou lekárskou praxou na miestnej úrovni. Predpokladaným účinkom nadmerných dávok tikagreloru je predĺžené trvanie rizika krvácania, ktoré súvisí s inhibíciou krvných doštičiek. Transfúzia krvných doštičiek pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním (pozri časť 4.4). Ak dôjde ku krvácaniu, je potrebné prijať ďalšie príslušné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC24

#### Mechanizmus účinku

Brilique obsahuje tikagrelor patriaci do chemickej skupiny cyklopentyltriazolopyrimidínov (CPTP), ktorý je perorálnym, priamo pôsobiacim, selektívnym antagonistom, reverzibilne sa viažucim na receptor P2Y<sub>12</sub>, ktorý zabraňuje aktivácii a agregácii krvných doštičiek sprostredkovanou ADP a závislej na P2Y<sub>12</sub>. Tikagrelor nezabraňuje väzbe ADP, ale po naviazaní na receptor P2Y<sub>12</sub> zabraňuje signálnej transdukcii indukovanej ADP. Vzhľadom na to, že krvné doštičky sa podieľajú na vzniku a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotických ochorení, preukázalo sa, že inhibícia funkcie krvných doštičiek znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod, ako je smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda.

Tikagrelor tiež zvyšuje lokálne hladiny endogénneho adenosínu inhibíciou rovnovážnych nukleozidových transportérov-1 (ENT-1).

Zistilo sa, že tikagrelor u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS zvyrazňuje nasledujúce účinky indukované adenosínom: vazodilatácia (merané zvýšením koronárneho prietoku krvi u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS; bolesť hlavy), inhibícia funkcie krvných doštičiek (v plnej ľudskej krvi *in vitro*) a dyspnoe. Súvislosť medzi pozorovanými zvýšeniami adenosínu a klinickými výsledkami (napr. morbidita-mortalita) však nebola jasne vysvetlená.

## Farmakodynamické účinky

### Nástup účinku

Tikagrelor u pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou (CAD) užívajúcich ASA vykazuje rýchly nástup farmakologického účinku, čo sa preukázalo priemernou inhibíciou agregácie krvných doštičiek (IPA) tikagrelorom po 0,5 hodiny od podania nárazovej dávky 180 mg približne 41 %, s maximálnym účinkom na IPA 89 % po 2 – 4 hodinách od podania dávky a tento účinok pretrvával 2 – 8 hodín. U 90 % pacientov bol finálny rozsah IPA po 2 hodinách od podania dávky > 70 %.

### Odznievanie účinku

Pri plánovanom zákroku CABG existuje zvýšené riziko krvácania pre tikagrelor oproti klopidoogrelu, pokiaľ je liečba vysadená v kratšej dobe ako 96 hodín pred zákrokom.

### Údaje týkajúce sa prechodu na inú liečbu

Prechod z liečby klopidoogrelom v dávke 75 mg na tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne má za následok absolútne zvýšenie IPA o 26,4 % a prechod z liečby tikagrelorom na klopidoogrel má za následok absolútne zníženie IPA o 24,5 %. Pacientov možno prestaviť z liečby klopidoogrelom na tikagrelor bez akéhokoľvek prerušenia protidoštičkového účinku (pozri časť 4.2).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti tikagreloru je odvodený z dvoch skúšaní fázy 3:

- Štúdia PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], porovnávajúca tikagrelor oproti klopidoogrelu, oba podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.
- Štúdia PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], porovnávajúca tikagrelor v kombinácii s ASA oproti liečbe samotnou ASA.

### Štúdia PLATO (akútne koronárny syndróm)

Do štúdie PLATO bolo zahrnutých 18 624 pacientov, u ktorých v priebehu ostatných 24 hodín došlo k nástupu príznakov nestabilnej anginy pectoris (unstable angina, UA), infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI) alebo infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI), a ktorí spoiatku dostávali medikamentóznú liečbu alebo sa u nich vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo CABG.

### Klinická účinnosť

Pri dennom podávaní ASA preukázal tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne v prevencii výskytu združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody, lepší účinok ako klopidoogrel v dávke 75 mg denne, na tomto rozdiel sa podieľal najmä výskyt KV smrti a IM. Pacienti dostali 300 mg nárazovú dávku klopidoogrelu (prípadne 600 mg v prípade PCI) alebo 180 mg tikagreloru.

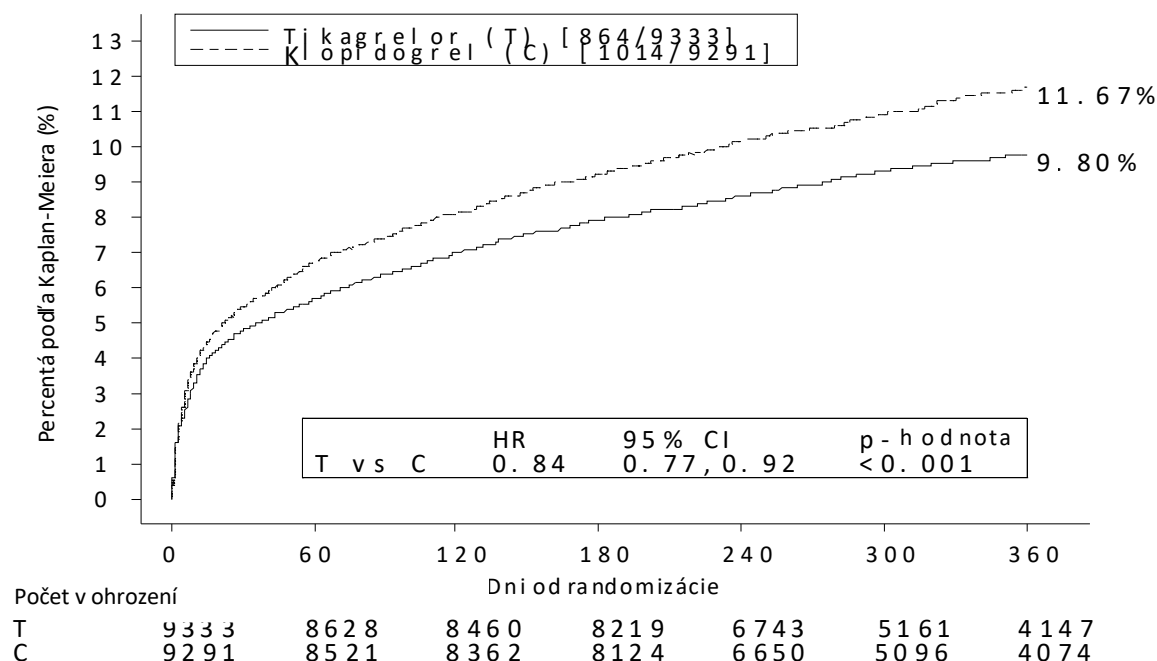
Výsledok liečby sa prejavil skoro (zníženie absolútneho rizika [ARR] 0,6 % a zníženie relatívneho rizika [RRR] 12 % po 30 dňoch) a účinok liečby ostal rovnaký po celé obdobie 12 mesiacov, ARR/rok bolo 1,9 % a RRR 16 %. To naznačuje, že je vhodné liečiť pacientov tikagrelorom 90 mg dvakrát denne až 12 mesiacov (pozri časť 4.2). Liečbou 54 pacientov s AKS tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 aterotrombotickej príhode; liečbou 91 pacientov tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 KV smrti (pozri obrázok 1 a tabuľku 4).

Účinok liečby tikagrelorom sa popri klopidoogrele ukazuje ako konzistentný v rámci rôznych podskupín pacientov, vrátane členenia podľa hmotnosti, pohlavia, diabetu v anamnéze, prechodného ischemického záchvatu alebo nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo revaskularizácie, súbežnej liečby zahŕňajúcej liečbu heparínmi, inhibítormi GpIIb/IIIa a inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5), podľa diagnózy, u ktorej sa sledovali koncové ukazovatele (STEMI, NSTEMI alebo UA) a podľa zámeru liečebného postupu pri randomizácii (invazívny alebo medikamentózny).

Pozorovala sa málo významná súčinnosť liečby a geografického územia, pričom podľa pomeru rizika (HR) pre primárny koncový ukazovateľ zo svetového hľadiska vychádza priaznivejšie účinnosť tikagreloru s výnimkou Severnej Ameriky, kde vychádza priaznivejšie účinnosť klopidoogrelu, ktorá predstavovala približne 10 % celkovej skúmanej populácie (p-hodnota interakcie = 0,045). Výskumné analýzy poukázali na možnú súvislosť s dávkou ASA tak, že znížená účinnosť tikagreloru sa pozorovala pri zvyšujúcich sa dávkach ASA. Pri dlhodobom podávaní ASA s tikagrelorom má byť rozmedzie dennej dávky 75 - 150 mg (pozri časť 4.2 a 4.4).

Obrázok 1 vyjadruje odhad rizika prvého výskytu akejkoľvek udalosti zahrnutej do združeného koncového ukazovateľa účinnosti.

**Obrázok 1 Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievej mozgovej príhody (štúdia PLATO)**



Tikagrelor v porovnaní s klopidoogrelom znížil výskyt primárneho združeného koncového ukazovateľa rovnako u pacientov s UA/NSTEMI ako aj u pacientov so STEMI (tabuľka 4). Liečbu liekom Brilique 90 mg dvakrát denne spolu s nízkou dávkou ASA možno teda použiť u pacientov s AKS (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]); vrátane pacientov, ktorí dostávajú medikamentóznú liečbu a pacientov, u ktorých sa vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo koronárny artériový by-pass (CABG).



**Tabuľka 4 – Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PLATO)**

	<b>tikagrelor 90 mg dvakrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 333</b>	<b>klopidogrel 75 mg jedenkrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/rok)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95 % IS)</b>	<b>p-hodnota</b>
KV smrť/IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
So zámerom invazívneho zákroku	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
So zámerom medikamentóznej liečby	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV smrť	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (s vylúčením tichého IM) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Cievna mozgová príhoda	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Úmrtnosť zo všetkých príčin, IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV smrť, IM celkovo, cievna mozgová príhoda, SRI, RI, TIA alebo iná ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Úmrtnosť zo všetkých príčin	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitívna trombóza stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = zníženie absolútneho rizika; RRR = zníženie relatívneho rizika = (1 - pomer rizika) x 100 %. Hodnoty s negatívnym RRR naznačujú zvýšenie relatívneho rizika.

<sup>b</sup>S vylúčením tichého IM.

<sup>c</sup>SRI = ťažká rekurentná ischemia (serious recurrent ischaemia); RI = rekurentná ischemia (recurrent ischaemia); TIA = prechodný ischemický záchvat (transient ischaemic attack); ATE = arteriálna trombotická príhoda. IM celkovo zahŕňa tichý IM, s dátumom, kedy bol zistený.

<sup>d</sup>Nominálna hladina významnosti (significance value); všetky ostatné sú formálne štatisticky významné vopred definovaným hierarchickým testovaním.

#### *Genetická podštúdia štúdie PLATO*

Genotypizáciou CYP2C19 a ABCB1 u 10 285 pacientov v štúdiu PLATO sa zistili súvislosti medzi skupinami genotypu a výsledkami štúdie PLATO. Lepší účinok tikagreloru oproti klopidogrelu v znížení výskytu závažných KV príhod nebol významne ovplyvnený genotypom CYP2C19 alebo ABCB1 pacienta. Podobne ako v celej štúdiu PLATO sa celkový výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO pri tikagrelore a klopidogrele neodlišoval, bez ohľadu na genotyp CYP2C19 alebo ABCB1. Výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO nesúvisiacich s CABG bol pri tikagrelore v porovnaní s klopidogrelom zvýšený u pacientov s jednou alebo viacerými nefunkčnými alelami CYP2C19, ale podobný ako pri klopidogrele u pacientov bez nefunkčnej alely.

### *Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti*

Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti (KV smrť, IM, cievna mozgová príhoda alebo veľké krvácanie podľa definície PLATO celkovo) naznačuje, že klinický prínos účinnosti tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom nie je kompenzovaný udalosťami súvisiacimi s veľkým krvácaním (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92;  $p = 0,0257$ ) v priebehu 12 mesiacov od AKS.

### *Klinická bezpečnosť*

Podštúdia s Holterovým monitorovaním:

Na sledovanie výskytu ventrikulárnych páуз a iných epizód arytmií počas štúdie PLATO skúšajúci vykonali Holterovo monitorovanie u podskupiny takmer 3 000 pacientov, z ktorých približne 2 000 malo záznam aj v akútnej fáze ich AKS a aj po jednom mesiaci. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt ventrikulárnych páуз  $\geq 3$  sekundy. Ventrikulárne pauzy sa u pacientov v akútnej fáze vyskytovali častejšie pri tikagrelore (6,0 %) ako pri klopidogrele (3,5 %); a po 1 mesiaci to bolo 2,2 % pri tikagrelore a 1,6 % pri klopidogrele (pozri časť 4.4). Nárast výskytu ventrikulárnych páуз v akútnej fáze AKS bol v skupine s tikagrelorom výraznejší u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) v anamnéze (9,2 % oproti 5,4 % u pacientov bez CHF v anamnéze; v skupine s klopidogrelom to bolo 4,0 % u pacientov s CHF v anamnéze oproti 3,6 % u pacientov bez CHF v anamnéze). Tento rozdiel sa po 1 mesiaci nevyskytoval: 2,0 % oproti 2,1 % pri tikagrelore pre pacientov s a bez CHF v anamnéze a 3,8 % oproti 1,4 % pri klopidogrele. Tento rozdiel nesúvisel so žiadnymi nežiaducimi klinickými dôsledkami (vrátane zavedenia kardiostimulátora) v tejto populácii pacientov.

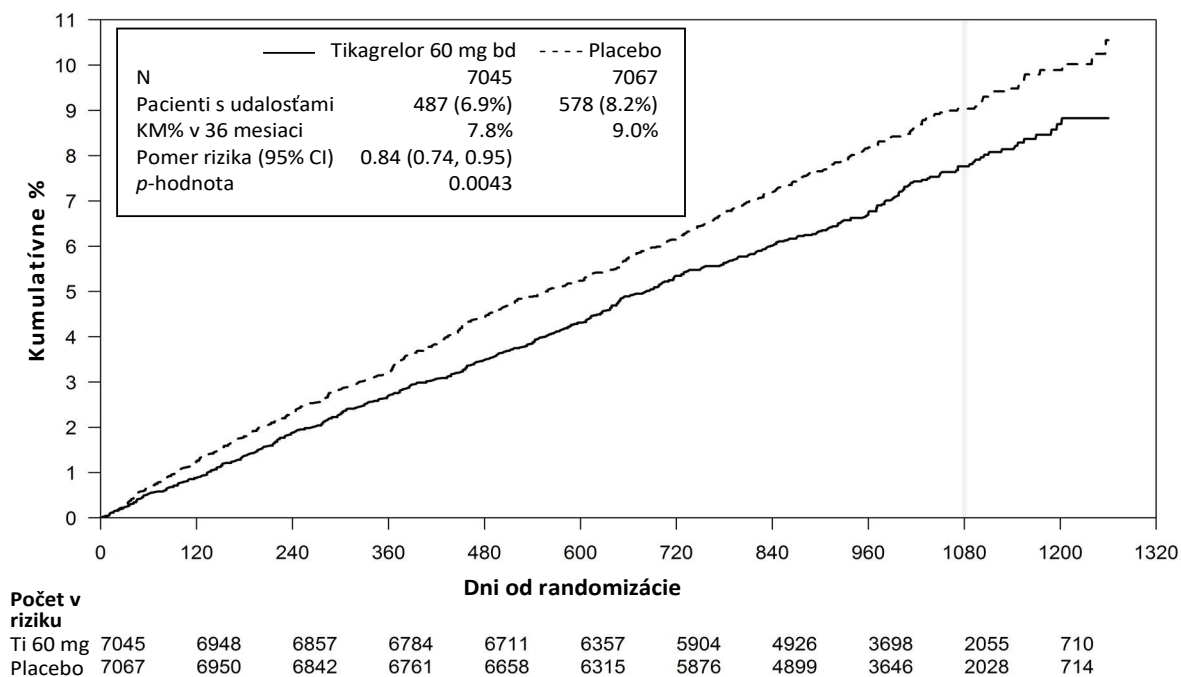
### Štúdia PEGASUS (anamnéza infarktu myokardu)

Štúdia PEGASUS TIMI-54 bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s paralelnou skupinou a s dĺžkou určenou počtom udalostí potrebných pre štatistické vyhodnotenie (event-driven), zahŕňajúca 21 162 pacientov, ktorá hodnotila prevenciu aterotrombotických príhod pri tikagrelore podávanom v 2 dávkach (buď 90 mg dvakrát denne alebo 60 mg dvakrát denne) v kombinácii s nízkou dávkou ASA (75 – 150 mg), v porovnaní s liečbou samotnou ASA u pacientov s IM v anamnéze a ďalšími rizikovými faktormi aterotrombózy.

Pacienti boli vhodní na zaradenie do štúdie, ak boli vo veku 50 rokov alebo starší, mali IM v anamnéze (1 až 3 roky pred randomizáciou) a mali aspoň jeden z nasledujúcich rizikových faktorov aterotrombózy: vek  $\geq 65$  rokov, diabetes mellitus vyžadujúci liečbu, druhý predchádzajúci IM, potvrdenú CAD postihujúcu viaceré cievy alebo chronickú dysfunkciu obličiek v non-terminálnom štádiu.

Pacienti neboli vhodní na zaradenie do štúdie, ak sa u nich počas obdobia štúdie plánoval použitie antagonisty receptorov P2Y<sub>12</sub>, dipyridamol, cilostazol alebo antikoagulačná liečba; ak mali krvávaciu poruchu alebo ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo intrakraniálne krvácanie v anamnéze, nádor centrálného nervového systému alebo abnormalitu intrakraniálnych ciev; ak mali v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov gastrointestinálne krvácanie alebo veľký chirurgický zákrok v priebehu predchádzajúcich 30 dní.

**Obrázok 2 – Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievej mozgovaj príhody (štúdia PEGASUS)**



**Tabuľka 5 – Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PEGASUS)**

Charakteristika	tikagrelor 60 mg dvakrát denne + ASA N = 7 045			samotná ASA N = 7 067		p-hodnota
	Pacienti s udalosťami	KM %	HR (95 % IS)	Pacienti s udalosťami	KM %	
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>						
Združený pre KV smrť/IM/cievnu mozgovú príhodu	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
KV smrť	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IM	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Cievna mozgová príhoda	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
<b>Sekundárny koncový ukazovateľ</b>						
KV smrť	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Úmrtnosť zo všetkých príčin	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Pomer rizika (HR) a p-hodnota sú vypočítané osobitne pre tikagrelor oproti liečbe samotnou ASA na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou.

Percentá KM vypočítané po 36 mesiacoch.

Poznámka: počty prvých udalostí pre zložky KV smrť, IM a cievna mozgová príhoda sú skutočné počty prvých udalostí pre každú zo zložiek a nesčítavajú sa do počtu udalostí v združenom koncovom ukazovateli.

(s) Predstavuje štatistickú významnosť (significance).

IS = interval spoľahlivosti; KV = kardiovaskulárna; HR = pomer rizika; KM = Kaplanov-Meierov odhad; IM = infarkt myokardu;

N = počet pacientov.

Oba režimy s tikagrelorom, 60 mg dvakrát denne a 90 mg dvakrát denne, v kombinácii s ASA preukázali lepší účinok v prevencii aterotrombotických príhod v porovnaní so samotnou ASA (združený koncový ukazovateľ: KV smrť, IM a cievna mozgová príhoda), s konzistentným účinkom liečby počas celého obdobia štúdie a dosiahnutím RRR 16 % a ARR 1,27 % pre 60 mg tikagreloru a RRR 15 % a ARR 1,19 % pre 90 mg tikagreloru.

Hoci bol profil účinnosti 90 mg a 60 mg dávky podobný, bolo dokázané, že nižšia dávka je lepšie znášaná a má lepší bezpečnostný profil v súvislosti s rizikom krvácania a dyspnoe. Preto sa na prevenciu aterotrombotických príhod (KV smrť, IM a cievna mozgová príhoda) u pacientov s IM v anamnéze a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody odporúča iba Brilique 60 mg dvakrát denne podávaný súběžne s ASA.

V porovnaní so samotnou ASA, tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ KV smrti, IM a cievnej mozgovej príhody. Každá zo zložiek prispela k zníženiu primárneho združeného koncového ukazovateľa (RRR KV smrti 17 %, RRR IM 16 % a RRR cievnej mozgovej príhody 25 %).

RRR pre združený koncový ukazovateľ od 1. do 360. dňa (RRR 17 %) a od 361. dňa ďalej (RRR 16 %) bolo podobné. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru za 3 roky predĺženej liečby.

Nebol nájdený žiadny dôkaz o prínose (neprišlo k zníženiu primárneho koncového ukazovateľa zloženého z KV úmrtia, infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody, ale zvýšeniu závažného krvácania), pri užívaní tikagrelor 60 mg dvakrát denne u klinicky stabilných pacientov > 2 roky od infarktu myokardu alebo viac ako jeden rok po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP (pozri tiež časť 4.2).

#### *Klinická bezpečnosť*

Počet prerušení liečby s tikagrelorom 60 mg kvôli krvácaniu a dýchavičnosti bola vyššia u pacientov > 75 rokov (42 %) ako u mladších pacientov (rozmedzie: 23-31 %), s rozdielom v porovnaní s placebom vyšším ako 10 % (42 % vs. 29 %), u pacientov > 75 rokov.

#### Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií fázy III s paralelnými skupinami (HESTIA 3) bolo 193 pediatrických pacientov (vo veku 2 rokov do menej ako 18 rokov) s kosáčikovitou anémiou randomizovaných na užívanie placebo alebo tikagreloru v dávkach od 15 mg do 45 mg dvakrát denne v závislosti od telesnej hmotnosti. Tikagrelor viedol k strednej inhibícii krvných doštičiek 35 % pred podaním dávky a 56 % inhibícii krvných doštičiek 2 hodiny po podaní dávky v rovnovážnom stave.

V porovnaní s placebom sa nezaznamenal žiadny klinický prínos tikagreloru v miere výskytu vazo-okluzívnych kríz.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Brilique vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a infarktomyokardu (IM) v anamnéze (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika tikagreloru je lineárna a expozícia tikagreloru a aktívnemu metabolitu (AR-C124910XX) je približne úmerná dávke až po dávku 1 260 mg.

### Absorpcia

K absorpcii tikagreloru dochádza rýchlo, s mediánom  $t_{max}$  približne 1,5 hodiny. Tvorba hlavného cirkulujúceho metabolitu AR-C124910XX (tiež aktívneho) z tikagreloru je rýchla s mediánom  $t_{max}$  približne 2,5 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým dobrovoľníkom je  $C_{max}$  529 ng/ml a AUC 3 451 ng\*h/ml. Pomer metabolit/pôvodné liečivo pre  $C_{max}$  je 0,28 a pre AUC 0,42. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX u pacientov s IM v anamnéze bola vo všeobecnosti podobná farmakokinetike v populácii s AKS. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy štúdie PEGASUS bol medián  $C_{max}$  tikagreloru v rovnovážnom stave 391 ng/ml a AUC 3 801 ng\*h/ml pre dávku 60 mg tikagreloru. Pre dávku 90 mg tikagreloru bola  $C_{max}$  v rovnovážnom stave 627 ng/ml a AUC 6 255 ng\*h/ml.

Priemerná absolútna biologická dostupnosť tikagreloru sa odhadla na 36 %. Príjem potravy s vysokým obsahom tukov mal za následok zvýšenie AUC tikagreloru o 21 % a zníženie  $C_{max}$  aktívneho metabolitu o 22 %, na  $C_{max}$  tikagreloru a na AUC aktívneho metabolitu však nemal žiadny vplyv. Tieto malé zmeny sa považujú za klinicky minimálne významné, preto sa tikagrelor môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tikagrelor ako aj jeho aktívny metabolit sú substrátmi P-gp.

Tikagrelor, vo forme rozdrvených tabliet zmiešaných s vodou, podávaný perorálne alebo nazogastrickou sondou do žalúdka má porovnateľnú biologickú dostupnosť s celými tabletami s ohľadom na AUC a  $C_{max}$  tikagreloru a aktívneho metabolitu. Úvodná expozícia (0,5 a 1 hodinu po podaní dávky) po podaní rozdrvených tabliet tikagreloru zmiešaných s vodou bola vyššia v porovnaní s celými tabletami, pričom neskôr (o 2 až 48 hodín) bol koncentračný profil vo všeobecnosti identický.

### Distribúcia

Distribučný objem tikagreloru v rovnovážnom stave je 87,5 l. Tikagrelor a aktívny metabolit sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (> 99,0 %).

### Biotransformácia

CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus tikagreloru a tvorbu aktívneho metabolitu a ich interakcie s inými substrátmi CYP3A sú v rozmedzí od aktivácie po inhibíciu.

Hlavným metabolitom tikagreloru je AR-C124910XX, ktorý je na základe dôkazu jeho väzby na doštičkový receptor P2Y<sub>12</sub> pre ADP v podmienkach *in vitro* tiež aktívny. Systémová expozícia aktívnemu metabolitu predstavuje približne 30 – 40 % systémovej expozície tikagreloru.

### Eliminácia

Primárnou cestou eliminácie tikagreloru je metabolizácia v pečeni. V prípade podávania rádioizotopom značeného tikagreloru sa zachytí v priemere približne 84 % rádioizotopom značenej dávky (57,8 % v stolici, 26,5 % v moči). Detegované množstvá tikagreloru a aktívneho metabolitu v moči v obidvoch prípadoch predstavovali menej ako 1 % dávky. Primárnou cestou eliminácie aktívneho metabolitu je s najväčšou pravdepodobnosťou biliárna sekrécia. Priemerná hodnota  $t_{1/2}$  pre tikagrelor bola približne 7 hodín a pre aktívny metabolit 8,5 hodín.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

U starších osôb ( $\geq 75$  rokov) s AKS v porovnaní s mladšími pacientmi sa farmakokinetickou analýzou populácie zistilo zvýšenie expozície tikagreloru (približne 25 % pre  $C_{max}$  aj AUC) a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.2).

#### Pediatrická populácia

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 4.2 a 5.1). V štúdií HESTIA 3 sa pacientom vo veku 2 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 12$  až  $\leq 24$  kg podával tikagrelor vo forme dispergovateľných 15 mg tabliet určených deťom v dávke 15 mg dvakrát denne, s telesnou hmotnosťou  $> 24$  až  $\leq 48$  kg v dávke 30 mg dvakrát denne a s telesnou hmotnosťou  $> 48$  kg v dávke 45 mg dvakrát denne. Na základe farmakokinetickej analýzy

populácie bol medián AUC v rozmedzí od 1 095 ng\*h/ml do 1 458 ng\*h/ml a medián  $C_{max}$  v rozmedzí od 143 ng/ml do 206 ng/ml v rovnovážnom stave.

#### Pohlavie

U žien sa v porovnaní s mužmi zaznamenalo zvýšenie expozície tikagreloru a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek bola expozícia tikagreloru približne o 20 % nižšia a expozícia aktívnemu metabolitu približne o 17 % vyššia.

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia na hemodialýze bola hodnota AUC po podaní 90 mg tikagreloru v deň bez dialýzy o 38 % vyššia a  $C_{max}$  o 51 % vyššia v porovnaní s osobami s normálnou renálnou funkciou. Podobné zvýšenie expozície sa pozorovalo po podaní tikagreloru bezprostredne pred dialýzou (49 % a 61 %, v uvedenom poradí), čo svedčí o tom, že tikagrelor nie je dialyzovateľný. Expozícia aktívneho metabolitu sa zvýšila v menšej miere (AUC 13-14 % a  $C_{max}$  17-36 %). Vplyv tikagreloru na inhibíciu agregácie krvných doštičiek (IPA) nezávisel od dialýzy u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia a bol podobný ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

$C_{max}$  tikagreloru bol o 12 % a AUC o 23 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnými zdravými osobami, účinok tikagreloru na IPA bol však u oboch skupín podobný. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov, ktorí mali stredne závažné alebo závažné východiskové zvýšenie jedného alebo viacerých vyšetrení funkcie pečene, boli plazmatické koncentrácie tikagreloru v priemere podobné alebo mierne vyššie v porovnaní s pacientmi bez východiskových zvýšení. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Etnická príslušnosť

Priemerná biologická dostupnosť je u pacientov ázijského pôvodu o 39 % vyššia ako u belochov. Biologická dostupnosť tikagreloru u pacientov, ktorí sami uviedli černošský pôvod bola o 18 % nižšia ako u belochov, v klinických farmakologických štúdiách bola expozícia ( $C_{max}$  a AUC) tikagreloru u Japoncov približne o 40 % (o 20 % po úprave podľa telesnej hmotnosti) vyššia ako u belochov. Expozícia u pacientov, ktorí sami uviedli hispánsky alebo latinskoamerický pôvod bola podobná ako u belochov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje týkajúce sa tikagreloru a jeho hlavného metabolitu nepreukázali neprijateľné riziko nežiaducich účinkov u ľudí na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxického potenciálu.

Pri klinicky relevantných hladinách expozície sa pozorovalo gastrointestinálne podráždenie u niekoľkých druhov zvierat (pozri časť 4.8).

Pri vysokých dávkach tikagreloru sa u samíc potkanov preukázal zvýšený výskyt nádorov maternice (adenokarcinómov) a zvýšený výskyt adenómov pečene. Pravdepodobným mechanizmom vzniku nádorov maternice je hormonálna nerovnováha, ktorá u potkanov môže viesť k vzniku nádorov. Pravdepodobným mechanizmom vzniku adenómov pečene je indukcia enzýmov v pečeni špecifických pre hlodavce. Relevantnosť týchto zistení týkajúcich sa karcinogenity sa preto považuje za nepravdepodobnú pre ľudí.

U potkanov sa pozorovali menej významné vývinové anomálie pri dávkach toxických pre samicu (bezpečnostný pomer 5,1). U králikov sa pozorovalo mierne oneskorenie dozrievania pečene a vývoja skeletu plodu u samíc, ktorým boli podávané vysoké dávky, bez známk materskej toxicity (bezpečnostný pomer 4,5).

Štúdie na potkanoch a králikoch sa preukázali reprodukčnú toxicitu s mierne zníženým nárastom telesnej hmotnosti brezivých samíc a so zníženou životaschopnosťou a zníženou pôrodnou hmotnosťou mláďat s oneskoreným rastom. Tikagrelor spôsoboval nepravidelné cykly (najmä predĺžené cykly) u samíc potkanov, nemal však vplyv na celkovú fertilitu samcov a samíc potkanov. Farmakokinetické štúdie s rádioizotopom značeným tikagrelorom preukázali, že pôvodné liečivo a jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do materského mlieka (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

manitol (E421)  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
stearát horečnatý (E470b)  
sodná soľ karboxymetylškrobu A  
hydroxypropylcelulóza (E463)

#### Obal tablety

oxid titaničitý (E171)  
čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
makrogol 400  
hypromelóza (E464)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

- PVC-PVDC/Al priehľadný blister (so symbolmi slnko/mesiac) obsahujúci 10 tabliet; škatule s obsahom 60 tabliet (6 blistrov) a 180 tabliet (18 blistrov).
- PVC-PVDC/Al priehľadný kalendárový blister (so symbolmi slnko/mesiac) obsahujúci 14 tabliet; škatule s obsahom 14 tabliet (1 blister), 56 tabliet (4 blistre) a 168 tabliet (12 blistrov).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/10/655/007-011

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. december 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júl 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>



## 1. NÁZOV LIEKU

Brilique 90 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhle, bikonvexné, žlté tablety s označením „90“ nad „T“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Brilique podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s

- akútnym koronárnym syndrómom (AKS) alebo
- infarktomyokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikom vzniku aterotrombotickej príhody (pozri časti 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Pacienti užívajúci Brilique majú užívať aj nízku udržiavaciu dávku ASA 75 – 150 mg denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované.

#### Akútny koronárny syndróm

Liečba liekom Brilique sa má začať s jednou 180 mg nárazovou dávkou (dve 90 mg tablety) a potom sa má pokračovať dávkou 90 mg dvakrát denne. Odporúča sa, aby liečba liekom Brilique 90 mg dvakrát denne u pacientov s AKS trvala 12 mesiacov, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby (pozri časť 5.1).

#### Infarkt myokardu v anamnéze

Brilique 60 mg dvakrát denne je odporúčanou dávkou na predĺženú liečbu pacientov s IM v anamnéze aspoň jeden rok a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody (pozri časť 5.1). Liečba by sa mala začať bez prerušenia ako liečba nasledujúca po úvodnej jednoročnej liečbe liekom Brilique 90 mg alebo liečbe iným inhibítorom receptora adenosíntrifosfátu (ADP) u pacientov s AKS s vysokým rizikom aterotrombotickej príhody. Liečbu tiež možno začať až do 2 rokov po IM alebo v priebehu jedného roka po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru pri predĺženej liečbe presahujúcej 3 roky.

Ak je potrebné prestaviť pacientov na liečbu liekom Brilique, prvá dávka sa má podať 24 hodín po poslednej dávke predchádzajúceho protidoštičkového lieku.

### Vynechaná dávka

Tiež je potrebné sa vyvarovať vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku lieku Brilique, má užiť iba jednu tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom čase užitia ďalšej dávky.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a jeho použitie u týchto pacientov je preto kontraindikované (pozri časť 4.3). K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa neodporúča, tikagrelor sa však má používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tikagreloru u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Použitie tikagreloru sa netýka detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 5.1 a 5.2).

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Brilique sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu (tablety) vcelku, sa tablety môžu rozdrviť na jemný prášok a zmiešať v pol pohári vody a ihneď vypiť. Pohár sa má opláchnuť ďalším pol pohárom vody a obsah sa má vypiť. Zmes sa môže podávať aj pomocou nazogastrickej sondy (CH8 alebo širšou). Po podaní zmesi je dôležité prepláchnuť nazogastrickú sondu vodou.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8).
- Aktívne patologické krvácanie.
- Intrakraniálne krvácanie v anamnéze (pozri časť 4.8).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Súbežné podávanie tikagreloru so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom, klaritromycínom, nefazodónom, ritonavírom a atazanavirom) môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Riziko krvácania

Pri použití tikagreloru u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania sa má zväziť prínos z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri klinickom opodstatnení sa má tikagrelor používať s opatnosťou v nasledujúcich skupinách pacientov:

- Pacienti náchylní na krvácanie (napr. kvôli nedávnnému zraneniu, nedávnnému chirurgickému zákroku, poruchám koagulácie, aktívnemu alebo nedávnnemu gastrointestinálnemu krvácaniu) alebo pacienti vystavení zvýšenému riziku úrazu. Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s aktívnym patologickým krvácaním, u pacientov s intrakraniálnym krvácaním v anamnéze a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).
- Pacienti súbežne liečení liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), perorálne antikoagulanty a/alebo fibrinolytiká), v priebehu 24 hodín od podania tikagreloru.

Transfúzia krvných doštičiek nezvrátila protidoštičkový účinok tikagreloru u zdravých dobrovoľníkov a preto pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním. Keďže podávaním tikagreloru spolu s dezmpresínom sa štandardizovaný čas krvácania neskrátil, nie je pravdepodobné, že by bol dezmpresín účinný pri zvládaní klinických krvácajúcich príhod (pozri časť 4.5).

Antifibrinolytická liečba (kyselinou aminokaprónovou alebo kyselinou tranexámovou) a/alebo liečba rekombinantným faktorom VIIa môže zvyšovať hemostázu. Tikagrelor možno znovu začať podávať po tom, ako bola príčina krvácania identifikovaná a je pod kontrolou.

#### Chirurgický zákrok

Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú tikagrelor.

V štúdiu PLATO bol výskyt krvácania u pacientov, ktorí podstúpili koronárny artériový by-pass (coronary artery bypass grafting, CABG), vyšší pri tikagrelore ako pri klopido-grele pri jeho vysadení v priebehu 1 dňa pred chirurgickým zákrokom, ale výskyt veľkého krvácania pri vysadení liečby 2 alebo viac dní pred chirurgickým zákrokom bol podobný ako pri klopido-grele (pozri časť 4.8). Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, tikagrelor sa má vysadiť 5 dní pred chirurgickým zákrokom (pozri časť 5.1).

#### Pacienti s predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou

Pacienti s AKS s predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou môžu byť liečení tikagrelorom až 12 mesiacov (štúdia PLATO).

Do štúdie PEGASUS neboli zahrnutí pacienti s IM v anamnéze a predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Vzhľadom na chýbajúce údaje sa u týchto pacientov liečba presahujúca jeden rok neodporúča.

#### Porucha funkcie pečene

Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3). K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s tikagrelorom u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pacienti s rizikom bradykardických príhod

Holterovo monitorovanie EKG preukázalo zvýšenú frekvenciu väčšinou asymptomatických prípadov ventrikulárnej pauzy počas liečby tikagrelorom v porovnaní s klopido-grelom. Z hlavných štúdií hodnotiacich bezpečnosť a účinnosť tikagreloru boli vyradení pacienti so zvýšeným rizikom bradykardických príhod (napr. pacienti bez kardiostimulátora so syndrómom chorého sínusového uzla, AV blokádu 2. alebo 3. stupňa alebo synkopou súvisiacou s bradykardiou). Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa má preto tikagrelor u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Okrem toho je potrebná opatrnosť aj pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu. V štúdiu PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín), nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.5).

V priebehu podštúdie s Holterovým monitorovaním v štúdiu PLATO sa ventrikulárne pauzy trvajúce  $\geq 3$  sekundy vyskytli u väčšieho počtu pacientov užívajúcich tikagrelor ako pacientov užívajúcich klopido-grel v akútnej fáze ich AKS. Nárast počtu ventrikulárnych páuz pri tikagrelore, odhalených Holterovým monitorovaním, bol u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) vyšší ako u celkového počtu pacientov v štúdiu počas akútnej fázy AKS, avšak nie po 1 mesiaci liečby tikagrelorom alebo v porovnaní s klopido-grelom. Z tejto nerovnováhy však u tejto skupiny pacientov nevyplývali žiadne nežiaduce klinické dôsledky (vrátane synkopy alebo zavedenia kardiostimulátora) (pozri časť 5.1).

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich tikagrelor zaznamenali bradyarytmické príhody a AV blokády (pozri časť 4.8), predovšetkým u pacientov s AKS, kde srdcová ischémia a súbežne podávané lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo ovplyvňujúce vedenie vzruchu sú potenciálne prispievajúce faktory. Pred úpravou liečby sa má zhodnotiť klinický stav pacienta a súbežná liečba ako potenciálne príčiny.

#### Dyspnoe

U pacientov liečených tikagrelorom sa hlásilo dyspnoe. Dyspnoe je zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity a často ustúpi bez potreby ukončenia liečby. Absolútne riziko výskytu dyspnoe pri užívaní tikagreloru môže byť vyššie u pacientov s astmou/chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Tikagrelor sa má používať opatrne u pacientov s astmou a/alebo CHOCHP v anamnéze. Mechanizmus nie je objasnený. Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznášanlivosti sa má liečba tikagrelorom ukončiť. Pre ďalšie informácie pozri časť 4.8.

#### Centrálne spánkové apnoe

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich tikagrelor hlásilo centrálne spánkové apnoe vrátane Cheynovho-Stokesovho dýchania. Pri podozrení na centrálne spánkové apnoe sa má zvážiť ďalšie klinické zhodnotenie.

#### Zvýšenie kreatinínu

Počas liečby tikagrelorom sa môžu zvýšiť hladiny kreatinínu. Mechanizmus nie je objasnený. Funkcia obličiek sa má kontrolovať v súlade s bežnou lekárskou praxou. U pacientov s AKS sa tiež odporúča skontrolovať funkciu obličiek jeden mesiac po začatí liečby tikagrelorom s venovaním osobitnej pozornosti pacientom vo veku  $\geq 75$  rokov, pacientom so stredne ťažkou/ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientom súbežne liečeným blokátorom receptora angiotenzínu (ARB).

#### Zvýšenie kyseliny močovej

Počas liečby tikagrelorom sa môže objaviť hyperurikémia (pozri časť 4.8). U pacientov s hyperurikémiou alebo dnovou artritídou v anamnéze sa odporúča opatrnosť. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť použitiu tikagreloru u pacientov s urátovou nefropatiou.

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní tikagreloru hlásená veľmi zriedkavo. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne fatálny a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

#### Interferencia s funkčnými testami krvných doštičiek používanými na diagnostiku heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT)

V teste heparínom indukovanej aktivácie krvných doštičiek (heparin induced platelet activation, HIPA), ktorý sa používa na diagnostiku HIT, protidoštičkový faktor 4/protilátky proti heparínu v sére pacienta aktivujú za prítomnosti heparínu krvné doštičky zdravých darcov.

U pacientov, ktorým bol podaný tikagrelor, sa zaznamenali falošne negatívne výsledky funkčného testu krvných doštičiek na HIT (vrátane HIPA testu, a nielen jeho). Súvisí to s inhibíciou P2Y<sub>12</sub>-receptora na krvných doštičkách zdravých darcov v teste spôsobenom tikagrelorom v sére/plazme pacienta. Na interpretáciu funkčných HIT testov krvných doštičiek je potrebná informácia o súbežnej liečbe tikagrelorom.

U pacientov, u ktorých sa vyvinula HIT, je potrebné zhodnotiť pomer prínosu a rizika pri pokračovaní v liečbe tikagrelorom, pričom je potrebné vziať do úvahy protrombotický stav HIT a tiež zvýšené riziko krvácania pri súbežnej liečbe antikoagulantami a tikagrelorom.

#### Iné

Na základe vzťahu zaznamenaného v štúdiu PLATO medzi udržiavacou dávkou ASA a relatívnou účinnosťou tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom sa súbežné podávanie tikagreloru a vysokej udržiavacej dávky ASA ( $> 300$  mg) neodporúča (pozri časť 5.1).

### Predčasné ukončenie liečby

Predčasné ukončenie akejkoľvek protidoštičkovej liečby, vrátane lieku Brilique, môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnej (KV) smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody v dôsledku základného ochorenia pacienta. Preto sa treba vyhnúť predčasnému ukončeniu liečby.

### Sodík

Brilique obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tikagrelor je predovšetkým substrátom CYP3A4 a miernym inhibítorom CYP3A4. Tikagrelor je tiež substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a slabým inhibítorom P-gp a môže zvyšovať expozíciu substrátom P-gp.

### Účinky liekov a iných produktov na tikagrelor

#### Inhibítory CYP3A4

- *Silné inhibítory CYP3A4* – pri súbežnom podávaní ketokonazolu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil 2,4-násobne a AUC 7,3-násobne.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu sa znížil o 89 % a AUC o 56 %. Dá sa predpokladať, že účinky iných silných inhibítorov CYP3A4 (klaritromycín, nefazodón, ritonavir a atazanavir) sú podobné a preto je súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4 s tikagrelorom kontraindikované (pozri časť 4.3).
- *Stredne silné inhibítory CYP3A4* – pri súbežnom podávaní diltiazemu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil o 69 % a AUC 2,7-násobne a v prípade aktívneho metabolitu došlo k zníženiu  $C_{max}$  o 38 % a AUC ostala nezmenená. Tikagrelor nemal žiadny vplyv na hladiny diltiazemu v plazme. Podobný účinok možno predpokladať aj u iných stredne silných inhibítorov CYP3A4 (napr. amprenavir, aprepitant, erytromycín a flukonazol) a tiež ich možno podávať súbežne s tikagrelorom.
- Pri dennej konzumácii väčšieho množstva grapefruitovej šťavy (3 x 200 ml) sa pozorovalo 2-násobné zvýšenie expozície tikagreloru. Neočakáva sa, že rozsah tejto zvýšenej expozície bude klinicky významný pre väčšinu pacientov.

#### Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní rifampicínu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru znížil o 73 % a AUC o 86 %.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu ostal nezmenený a AUC sa znížila o 46 %. Dá sa predpokladať, že aj ďalšie induktory CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital) znižujú expozíciu tikagreloru. Súbežné podávanie tikagreloru so silnými induktormi CYP3A4 môže znižovať expozíciu a účinnosť tikagreloru, preto sa má zabrániť ich súbežnému použitiu s tikagrelorom.

#### Cyklosporín (inhibitor P-gp a CYP3A)

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu (600 mg) a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil 2,3-násobne a AUC 2,8-násobne. V prítomnosti cyklosporínu sa AUC aktívneho metabolitu zvýšila o 32 % a  $C_{max}$  sa znížil o 15 %.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa súbežného podávania tikagreloru a ďalších liečiv, ktoré sú tiež silnými inhibítormi P-gp a stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. verapamil, chinidín), ktoré takisto môžu zvyšovať expozíciu tikagreloru. Ak sa takejto kombinácii nie je možné vyhnúť, ich súbežné použitie si vyžaduje opatnosť.

#### Iné

Klinické štúdie farmakologických interakcií preukázali, že súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom a ASA alebo dezmpresínom v porovnaní s podávaním samotného tikagreloru nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tikagreloru alebo jeho aktívneho metabolitu, alebo na agregáciu krvných doštičiek indukovanú ADP. Ak je to klinicky indikované, lieky ovplyvňujúce hemostázu sa majú v kombinácii s tikagrelorom používať opatrne.

Oneskorená a znížená expozícia perorálnym inhibítorom P2Y<sub>12</sub>, vrátane tikagreloru a jeho aktívnemu metabolitu, sa pozorovala u pacientov s AKS liečených morfinom (35 % zníženie expozície tikagreloru). Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a vzťahovať sa aj na iné opioidy. Klinický význam nie je známy, ale údaje naznačujú možnosť zníženej účinnosti tikagreloru u pacientov, ktorým sa súbežne podáva tikagrelor a morfin. U pacientov s AKS, u ktorých nie je možné prerušiť podávanie morfinu a rýchla inhibícia P2Y<sub>12</sub> sa považuje za kruciálnu, sa má zvážiť použitie parenterálneho inhibítora P2Y<sub>12</sub>.

### Účinky tikagreloru na iné lieky

#### Liečivá metabolizované prostredníctvom CYP3A4

- *Simvastatín* – pri súbežnom podávaní tikagreloru a simvastatínu sa C<sub>max</sub> simvastatínu zvýšil o 81 % a AUC o 56 %, C<sub>max</sub> kyseliny simvastatínovej sa zvýšil o 64 % a AUC o 52 %, v niektorých jednotlivých prípadoch boli zvýšenia 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie simvastatínu a potenciálny prínos tejto kombinácie je potrebné zvážiť. Simvastatín nemal žiadny vplyv na hladiny tikagreloru v plazme. Tikagrelor môže mať podobný účinok na lovastatín. Súbežné použitie tikagreloru so simvastatínom alebo lovastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča.
- *Atorvastatín* – pri súbežnom podávaní atorvastatínu a tikagreloru sa C<sub>max</sub> kyseliny atorvastatínovej zvýšil o 23 % a AUC o 36 %. Podobné zvýšenia AUC a C<sub>max</sub> sa pozorovali u všetkých metabolitov kyseliny atorvastatínovej. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.
- Podobný účinok na iné statíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4 nemožno vylúčiť. U pacientov dostávajúcich tikagrelor v štúdií PLATO, ktorí užívali rôzne statíny, nevznikli v súvislosti s bezpečnosťou statínov žiadne obavy u 93 % pacientov v kohorte štúdie PLATO užívajúcej tieto lieky.

Tikagrelor je miernym inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie tikagreloru a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cisaprid alebo námeľové alkaloidy) sa neodporúča, nakoľko tikagrelor môže zvyšovať expozíciu týchto liekov.

#### Substráty P-gp (vrátane digoxínu, cyklosporínu)

Pri súbežnom podávaní tikagreloru sa C<sub>max</sub> digoxínu zvýšil o 75 % a AUC o 28 %. Priemerné hladiny digoxínu pred podaním ďalšej dávky sa pri súbežnom podávaní s tikagrelorom zvýšili približne o 30 %, v niektorých jednotlivých prípadoch maximálne až na 2-násobok. V prítomnosti digoxínu nebola ovplyvnená C<sub>max</sub> a AUC tikagreloru a jeho aktívneho metabolitu. Pri podávaní P-gp-dependentných liečiv s úzkym terapeutickým indexom, ako je digoxín, súbežne s tikagrelorom sa preto odporúča náležité klinické a/alebo laboratórne monitorovanie.

Nebol pozorovaný žiadny vplyv tikagreloru na hladinu cyklosporínu v krvi. Vplyv tikagreloru na ďalšie substráty P-gp sa neskúmal.

#### Liečivá metabolizované CYP2C9

Súbežné podávanie tikagreloru a tolbutamidu nevedlo k zmenám plazmatických hladín žiadneho z liečiv, čo naznačuje, že tikagrelor nie je inhibítorom CYP2C9 a nie je pravdepodobné, že by spôsobil zmeny v metabolizme sprostredkovanom CYP2C9 u liečiv, akými sú warfarín a tolbutamid.

#### Rosuvastatín

Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy a rabdomyolýze.

### Perorálne kontraceptíva

Pri súbežnom podávaní tikagreloru a levonorgestrelu a etinylestradiolu sa expozícia etinylestradiolu zvýšila približne o 20 %, ale k zmenám vo farmakokinetike levonorgestrelu nedošlo. Pri súbežnom podávaní levonorgestrelu a etinylestradiolu s tikagrelorom sa nepredpokladá žiadny klinicky významný vplyv na účinnosť perorálnych kontraceptív.

### Liečivá, ktoré vyvolávajú bradykardiu

Pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu, je potrebná opatrnosť vzhľadom na pozorované prípady zväčša asymptomatickej ventrikulárnej pauzy a bradykardie (pozri časť 4.4). V štúdiu PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín) nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

### Ďalšia súbežná liečba

V klinických štúdiách sa tikagrelor bežne podával spolu s ASA, inhibítormi protónovej pumpy, statínmi, betablokátormi, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a s blokátormi receptorov angiotenzínu dlhodobo, ak si to súbežné ochorenia vyžadovali a tiež s heparínom, nízkomolekulovým heparínom a intravenóznymi inhibítormi GpIIb/IIIa pri krátkodobom podávaní (pozri časť 5.1). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie s týmito liečivami.

Súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom alebo dezmpresínom nemalo žiadny vplyv na aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný koagulačný čas (ACT) alebo na testy faktora Xa. Pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú hemostázu, je však potrebné postupovať s opatrnosťou pre možné farmakodynamické interakcie.

Vzhľadom na hlásenia abnormalít kožného krvácania so SSRI (napr. paroxetín, sertralín a citalopram) sa pri súbežnom podávaní tikagreloru so SSRI odporúča opatrnosť, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby tikagrelorom používať vhodné antikoncepčné metódy na zabránenie gravidity.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tikagreloru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tikagrelor sa neodporúča užívať počas gravidity.

### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tikagreloru a jeho aktívnych metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tikagrelorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Tikagrelor nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc zvierat (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tikagrelor nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby tikagrelorom sa hlásil závrat a zmätenosť. Pacienti, u ktorých sa objavia tieto príznaky, majú byť preto pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil tikagreloru sa hodnotil v dvoch rozsiahlych skúšaní fázy 3 (PLATO a PEGASUS), ktoré zahŕňali viac ako 39 000 pacientov (pozri časť 5.1).

V štúdiu PLATO bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, ako pri klopido-grele (7,4 % oproti 5,4 %). V štúdiu PEGASUS bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, v porovnaní s liečbou samotnou ASA (16,1 % pre 60 mg tikagreloru s ASA oproti 8,5 % pre liečbu samotnou ASA). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených tikagrelorom boli krvácanie a dyspnoe (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách s tikagrelorom alebo v období po uvedení lieku na trh sa zistili a hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie (tabuľka 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov (TOS) MedDRA. V rámci každej TOS sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 – Nežiaduce reakcie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (TOS)**

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>			krvácanie nádoru <sup>a</sup>	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	krvácavá porucha <sup>b</sup>			trombotická trombocytopenická purpura <sup>c</sup>
<i>Poruchy imunitného systému</i>			precitlivenosť vrátane angioedému <sup>c</sup>	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hyperurikémia <sup>d</sup>	dna/dnová artritída		
<i>Psychické poruchy</i>			zmätenosť	
<i>Poruchy nervového systému</i>		závrat, synkopa, bolesť hlavy	intrakraniálne krvácanie <sup>m</sup>	
<i>Poruchy oka</i>			krvácanie do oka <sup>e</sup>	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		vertigo	krvácanie do ucha	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				bradyarytmia, AV blokáda <sup>c</sup>
<i>Poruchy ciev</i>		hypotenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dyspnoe	krvácanie do dýchacích ciest <sup>f</sup>		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		gastrointestinálne krvácanie <sup>g</sup> , hnačka, nauzea, dyspepsia, zápcha	retroperitoneálne krvácanie	



TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		podkožné alebo kožné krvácanie <sup>h</sup> , vyrážka, pruritus		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			krvácanie do svalu <sup>i</sup>	
Poruchy obličiek a močových ciest		krvácanie do močových ciest <sup>j</sup>		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			krvácanie do reprodukčného systému <sup>k</sup>	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený kreatinín v krvi <sup>d</sup>		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		krvácanie po zákroku, poúrazové krvácanie <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> napr. krvácanie z nádoru močového mechúra, nádoru žalúdka, nádoru hrubého čreva

<sup>b</sup> napr. zvýšený sklon k tvorbe krvných podliatin, spontánny hematóm, hemoragická diatéza

<sup>c</sup> Identifikované v období po uvedení lieku na trh.

<sup>d</sup> Frekvencie odvodené z laboratórných pozorovaní (Zvýšenia kyseliny močovej > horná hranica normálu oproti východiskovej hodnote, pod alebo v rámci referenčného rozmedzia. Zvýšenia kreatinínu > 50 % oproti východiskovej hodnote.), a nie neprepočítané frekvencie hlásených nežiaducich udalostí.

<sup>e</sup> napr. krvácanie do spojovky, sietnice, vnútroočné krvácanie

<sup>f</sup> napr. epistaxa, hemoptýza

<sup>g</sup> napr. krvácanie ďasien, rektálne krvácanie, krvácanie žalúdočného vredu

<sup>h</sup> napr. ekchymóza, krvácanie do kože, petechie

<sup>i</sup> napr. hemartróza, krvácanie do svalu

<sup>j</sup> napr. hematúria, hemoragická cystitída

<sup>k</sup> napr. vaginálne krvácanie, hematospermia, postmenopauzálne krvácanie

<sup>l</sup> napr. kontúzia, poúrazový hematóm, poúrazové krvácanie

<sup>m</sup> napr. spontánne, súvisiace s liečebným postupom alebo traumatické intrakraniálne krvácanie

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Krvácanie

#### Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdiu PLATO

V tabuľke 2 sú uvedené celkové výsledky miery krvácania v štúdiu PLATO.

**Tabuľka 2 – Analýza celkových krvávacích príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 12. mesiaci (štúdia PLATO)**

	tikagrelor 90 mg dvakrát denne N=9235	klopidogrel N=9186	p-hodnota*
Veľké krvácania podľa PLATO celkovo	11,6	11,2	0,4336
Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácania podľa PLATO	5,8	5,8	0,6988
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s CABG	4,5	3,8	0,0264
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	3,1	2,3	0,0058
Veľké + malé krvácania podľa PLATO celkovo	16,1	14,6	0,0084
Veľké + malé krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	5,9	4,3	<0,0001

Veľké krvácania definované podľa kritérií TIMI	7,9	7,7	0,5669
Veľké + malé krvácania definované podľa kritérií TIMI	11,4	10,9	0,3272

**Definície kategórií krvácania:**

**Veľké fatálne/ život ohrozujúce krvácanie:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o viac ako 50 g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov alebo fatálne alebo intrakraniálne alebo intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca; alebo hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov alebo chirurgickú intervenciu.

**Veľké iné:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l alebo s transfúziou 2 až 3 jednotiek erytrocytov; alebo významne vysilujúce krvácanie.

**Malé krvácanie:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo intrakraniálne krvácanie.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l.

\**p*-hodnota vypočítaná na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou

Tikagrelor a klopidogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO, veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI (tabuľka 2). V porovnaní s klopidogrelom sa však pri tikagrelore vyskytlo spolu viac veľkých a malých krvácaní podľa definície PLATO. Niekoľko pacientov v štúdií PLATO malo fatálne krvácania: 20 (0,2 %) pri tikagrelore a 23 (0,3 %) pri klopidogrele (pozri časť 4.4).

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, geografické územie, súbežné ochorenia, súbežná liečba a anamnéza pacienta, vrátane prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo prekonaného prechodného ischemického záchvatu, neboli prediktívne z hľadiska celkového výskytu krvácaní, ani z hľadiska výskytu veľkého krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s liečebným postupom. Preto pre žiaden podtyp krvácania nebola konkrétna skupina identifikovaná ako riziková.

**Krvácanie súvisiace s CABG:**

V štúdií PLATO sa u 42 % z 1 584 pacientov (12 % kohorty), ktorí podstúpili zákrok CABG, vyskytlo veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa definície PLATO, bez rozdielu medzi liečebnými skupinami. Fatálne krvácanie súvisiace s CABG sa vyskytlo v každej liečebnej skupine u 6 pacientov (pozri časť 4.4).

**Krvácanie nesúvisiace s CABG a krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom:**

Tikagrelor a klopidogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s CABG, ale výskyt veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI a výskyt veľkého a malého krvácania podľa kritérií TIMI bol častejší pri tikagrelore. Rovnako, po vylúčení všetkých krvácaní súvisiacich s liečebným postupom, sa viac krvácaní vyskytlo pri tikagrelore ako pri klopidogrele (tabuľka 2). Ukončenie liečby pre krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom bolo častejšie pri tikagrelore (2,9 %) ako pri klopidogrele (1,2 %;  $p < 0,001$ ).

**Intrakraniálne krvácanie:**

V skupine s tikagrelorom sa vyskytlo viac intrakraniálnych krvácaní nesúvisiacich s liečebným postupom ( $n = 27$  krvácaní u 26 pacientov, 0,3 %) ako v skupine s klopidogrelom ( $n = 14$  krvácaní, 0,2 %), z ktorých bolo fatálnych 11 v skupine s tikagrelorom a 1 v skupine s klopidogrelom.

V celkovom výskyte fatálnych krvácaní nebol žiadny rozdiel.

*Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdií PEGASUS*

V tabuľke 3 sú uvedené celkové výsledky udalostí súvisiacich s krvácaním v štúdií PEGASUS.

**Tabuľka 3 – Analýza celkových krvávacích príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 36. mesiaci (štúdia PEGASUS)**

	<b>tikagrelor 60 mg dvakrát denne + ASA N = 6 958</b>		<b>samotná ASA N = 6 996</b>	
<b>Koncový ukazovateľ bezpečnosti</b>	<b>KM %</b>	<b>Pomer rizika (95 % IS)</b>	<b>KM %</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Kategórie krvácania podľa kritérií TIMI</b>				
Veľké krvácania podľa TIMI	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatálne	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Iné veľké krvácania podľa TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania podľa TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania alebo krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
<b>Kategórie krvácania podľa definície PLATO</b>				
Veľké krvácania podľa PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatálne/život ohrozujúce	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Iné veľké krvácania podľa PLATO	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania podľa PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

**Definície kategórií krvácania:**

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO klinicky zjavné prejavy hemorágie spojené s poklesom hemoglobínu (Hgb)  $\geq 50$  g/l, alebo 15 % pokles hematokritu (Hct) v prípade nedostupnosti údajov o Hgb.

**Fatálne krvácanie:** Krvávacá príhoda, ktorá viedla priamo k smrti v priebehu 7 dní.

**ICH:** Intrakraniálne krvácanie.

**Iné veľké krvácanie podľa TIMI:** Veľké non-fatálne krvácanie podľa TIMI iné než ICH.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l.

**Krvácanie vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI:** Vyžadujúce zásah, ALEBO vedúce k hospitalizácii, ALEBO vyžadujúce vyšetrenie.

**Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa PLATO:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca, ALEBO s hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov/inotropík alebo chirurgickú intervenciu, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov.

**Iné veľké krvácanie podľa PLATO:** Významne vysilujúce krvácanie, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l alebo s transfúziou 2 - 3 jednotiek erytrocytov.

**Malé krvácanie podľa PLATO:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

V štúdiu PEGASUS bol výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri tikagrelore v dávke 60 mg dvakrát denne vyšší ako pri samotnej ASA. Nepozorovalo sa zvýšené riziko fatálneho krvácania a pozorovalo sa len menej významné zvýšenie výskytu intrakraniálneho krvácania v porovnaní s liečbou samotnou ASA. V štúdiu sa vyskytlo niekoľko fatálnych krvávacích príhod, 11 (0,3 %) pri 60 mg tikagreloru a 12 (0,3 %) pri liečbe samotnou ASA. Pozorované zvýšené riziko výskytu veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri 60 mg tikagreloru bolo zapríčinené predovšetkým vyššou frekvenciou výskytu iného veľkého krvácania podľa kritérií TIMI zastúpeného udalosťami v gastrointestinálnej TOS.

Podobne zvýšený výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI bol pozorovaný aj pri kategóriách krvácania zahŕňajúcich veľké alebo malé krvácania podľa kritérií TIMI, veľké krvácania podľa definície PLATO a veľké alebo malé krvácania podľa definície PLATO (pozri tabuľku 3). Ukončenie liečby pre krvácanie bolo častejšie pri 60 mg tikagreloru (6,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA (1,5 %). Väčšina týchto krvácaní bola menej závažná (klasifikované ako krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa kritérií TIMI), napr. epistaxa, tvorba krvných podliatin a hematómov.

Profil krvácania pri 60 mg tikagreloru bol pre udalosti veľkého krvácania podľa kritérií TIMI, veľkého alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI a veľkého krvácania podľa definície PLATO konzistentný v rámci viacerých vopred definovaných podskupín (napr. podľa veku, pohlavia, hmotnosti, rasy, geografického regiónu, súbežných ochorení, súbežnej liečby a anamnézy).

**Intrakraniálne krvácanie:**

Pre 60 mg tikagreloru a liečbu samotnou ASA sa hlásili podobné miery výskytu spontánneho intrakraniálneho krvácania (n = 13, 0,2 % v oboch liečebných skupinách). Pri liečbe 60 mg tikagreloru (n = 15, 0,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA (n = 10, 0,1 %) sa preukázalo menej významné zvýšenie výskytu poúrazového intrakraniálneho krvácania a intrakraniálneho krvácania súvisiaceho s liečebným postupom. Pri 60 mg tikagreloru sa vyskytlo 6 fatálnych prípadov intrakraniálneho krvácania a pri liečbe samotnou ASA 5 prípadov. Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch liečebných skupinách nízky vzhľadom na to, že populácia štúdie sa vyznačovala významnou mierou komorbidít a KV rizikových faktorov.

#### Dyspnoe

Pacienti liečení Brilique hlásili dyspnoe, pocit sťaženého dýchania. V štúdií PLATO nežiaduce udalosti týkajúce sa dyspnoe (dyspnoe, kľudové dyspnoe, námahové dyspnoe, paroxyzmálne nočné dyspnoe a nočné dyspnoe) hlásili u 13,8 % pacientov liečených s tikagrelorom a u 7,8 % pacientov liečených s klopidoogrelom. V štúdií PLATO u 2,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor a u 0,6 % pacientov užívajúcich klopidoogrel skúšajúci považovali dyspnoe za príčinu súvisiacu s liečbou a málo prípadov bolo závažných (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidoogrel) (pozri časť 4.4). Väčšina hlásených príznakov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity a väčšinou sa hlásili ako jedna epizóda krátko po začatí liečby.

V porovnaní s klopidoogrelom bolo u pacientov s astmou/CHOCHP, ktorí boli liečení tikagrelorom, zvýšené riziko výskytu nezávažného dyspnoe (3,29 % v prípade tikagreloru oproti 0,53 % v prípade klopidoogrelu) a závažného dyspnoe (0,38 % v prípade tikagreloru oproti 0,0 % v prípade klopidoogrelu). V absolútnom vyjadrení bolo toto riziko vyššie ako v celej populácii pacientov v štúdií PLATO. Tikagrelor sa musí užívať opatrne u pacientov s anamnézou astmy a/alebo CHOCHP (pozri časť 4.4).

Približne 30 % všetkých prípadov dyspnoe sa upravilo v priebehu 7 dní. Štúdie PLATO sa zúčastnili pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním, CHOCHP alebo astmou pred začatím skúšania; títo pacienti a starší pacienti hlásili najčastejšie dyspnoe. Kvôli dyspnoe sa liečba tikagrelorom vysadila u 0,9 % pacientov a liečba klopidoogrelom u 0,1 % pacientov. Vyšší výskyt dyspnoe pri tikagrelore nesúvisí s novým alebo zhoršujúcim sa srdcovým alebo pľúcny ochorením (pozri časť 4.4). Tikagrelor nemá vplyv na výsledky testov funkcie pľúc.

V štúdií PEGASUS sa dyspnoe hlásilo u 14,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne a u 5,5 % pacientov užívajúcich samotnú ASA. Rovnako ako v štúdií PLATO, väčšina hlásených prípadov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí hlásili dýchavičnosť boli starší a mali na začiatku častejšie dýchavičnosť, CHOCHP alebo astmu.

#### Výšetrenia

Zvýšenie kyseliny močovej: V štúdií PLATO došlo k zvýšeniu kyseliny močovej v sére nad hornú hranicu normálu u 22 % pacientov dostávajúcich tikagrelor, v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich klopidoogrel. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty 9,1 % pre 90 mg tikagreloru, 8,8 % pre 60 mg tikagreloru a 5,5 % pre placebo. Priemerná hladina kyseliny močovej v sére sa pri tikagrelore zvýšila približne o 15 % v porovnaní so zvýšením približne o 7,5 % pri klopidoogrele a po

ukončení léčby sa znížila približne o 7 % v prípade tikagreloru, v prípade klopidoogrelu sa však žiadne zníženie nezistilo. V štúdií PEGASUS sa zistilo reverzibilné zvýšenie priemerných hladín kyseliny močovej v sére o 6,3 % pre 90 mg tikagreloru a 5,6 % pre 60 mg tikagreloru, v porovnaní s 1,5 % znížením v skupine s placebo. V štúdií PLATO bola frekvencia novej artritídy 0,2 % pri tikagrelore oproti 0,1 % pri klopidoogrele. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty frekvencie dny/dnovej artritídy 1,6 % pre 90 mg tikagreloru, 1,5 % pre 60 mg tikagreloru a 1,1 % pre placebo.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Tikagrelor je v jednorazových dávkach až do 900 mg dobre znášaný. Gastrointestinálna toxicita bola určujúcim faktorom v štúdií zameranej na zvyšovanie jednorazovej dávky. Iné klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri predávkovaní, zahŕňajú dyspnoe a ventrikulárne pauzy (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa môžu objaviť vyššie uvedené potenciálne nežiaduce reakcie a je potrebné zvážiť monitorovanie EKG.

V súčasnosti nie je známe žiadne antidotum na zvrátenie účinkov tikagreloru a tikagrelor nie je dialyzovateľný (pozri časť 5.2). Liečba predávkovania sa má riadiť štandardnou lekárskou praxou na miestnej úrovni. Predpokladaným účinkom nadmerných dávok tikagreloru je predĺžené trvanie rizika krvácania, ktoré súvisí s inhibíciou krvných doštičiek. Transfúzia krvných doštičiek pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním (pozri časť 4.4). Ak dôjde ku krvácaniu, je potrebné prijať ďalšie príslušné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC24

#### Mechanizmus účinku

Brilique obsahuje tikagrelor patriaci do chemickej skupiny cyklopentyltriazolopyrimidínov (CPTP), ktorý je perorálnym, priamo pôsobiacim, selektívnym antagonistom, reverzibilne sa viažucim na receptor P2Y<sub>12</sub>, ktorý zabraňuje aktivácii a agregácii krvných doštičiek sprostredkovanou ADP a závislej na P2Y<sub>12</sub>. Tikagrelor nezabraňuje väzbe ADP, ale po naviazaní na receptor P2Y<sub>12</sub> zabraňuje signálnej transdukcii indukovanou ADP. Vzhľadom na to, že krvné doštičky sa podieľajú na vzniku a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotických ochorení, preukázalo sa, že inhibícia funkcie krvných doštičiek znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod, ako je smrť, IM alebo cievná mozgová príhoda.

Tikagrelor tiež zvyšuje lokálne hladiny endogénneho adenosínu inhibíciou rovnovážnych nukleozidových transportérov-1 (ENT-1).

Zistilo sa, že tikagrelor u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS zvyrazňuje nasledujúce účinky indukované adenosínom: vazodilatácia (merané zvýšením koronárneho prietoku krvi u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS; bolesť hlavy), inhibícia funkcie krvných doštičiek (v plnej ľudskej krvi *in vitro*) a dyspnoe. Súvislosť medzi pozorovanými zvýšeniami adenosínu a klinickými výsledkami (napr. morbidita-mortalita) však nebola jasne vysvetlená.

## Farmakodynamické účinky

### Nástup účinku

Tikagrelor u pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou (CAD) užívajúcich ASA vykazuje rýchly nástup farmakologického účinku, čo sa preukázalo priemernou inhibíciou agregácie krvných doštičiek (IPA) tikagrelorom po 0,5 hodiny od podania nárazovej dávky 180 mg približne 41 %, s maximálnym účinkom na IPA 89 % po 2 – 4 hodinách od podania dávky a tento účinok pretrvával 2 – 8 hodín. U 90 % pacientov bol finálny rozsah IPA po 2 hodinách od podania dávky > 70 %.

### Odznievanie účinku

Pri plánovanom zákroku CABG existuje zvýšené riziko krvácania pre tikagrelor oproti klopidoogrelu, pokiaľ je liečba vysadená v kratšej dobe ako 96 hodín pred zákrokom.

### Údaje týkajúce sa prechodu na inú liečbu

Prechod z liečby klopidoogrelom v dávke 75 mg na tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne má za následok absolútne zvýšenie IPA o 26,4 % a prechod z liečby tikagrelorom na klopidoogrel má za následok absolútne zníženie IPA o 24,5 %. Pacientov možno prestaviť z liečby klopidoogrelom na tikagrelor bez akéhokoľvek prerušenia protidoštičkového účinku (pozri časť 4.2).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti tikagreloru je odvodený z dvoch skúšaní fázy 3:

- Štúdia PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], porovnávajúca tikagrelor oproti klopidoogrelu, oba podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.
- Štúdia PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], porovnávajúca tikagrelor v kombinácii s ASA oproti liečbe samotnou ASA.

### Štúdia PLATO (akútny koronárny syndróm)

Do štúdie PLATO bolo zahrnutých 18 624 pacientov, u ktorých v priebehu ostatných 24 hodín došlo k nástupu príznakov nestabilnej anginy pectoris (unstable angina, UA), infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI) alebo infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI), a ktorí spoiatku dostávali medikamentóznú liečbu alebo sa u nich vykonala perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) alebo CABG.

### Klinická účinnosť

Pri dennom podávaní ASA preukázal tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne v prevencii výskytu združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody, lepší účinok ako klopidoogrel v dávke 75 mg denne, na tomto rozdiel sa podieľal najmä výskyt KV smrti a IM. Pacienti dostali 300 mg nárazovú dávku klopidoogrelu (prípadne 600 mg v prípade PCI) alebo 180 mg tikagreloru.

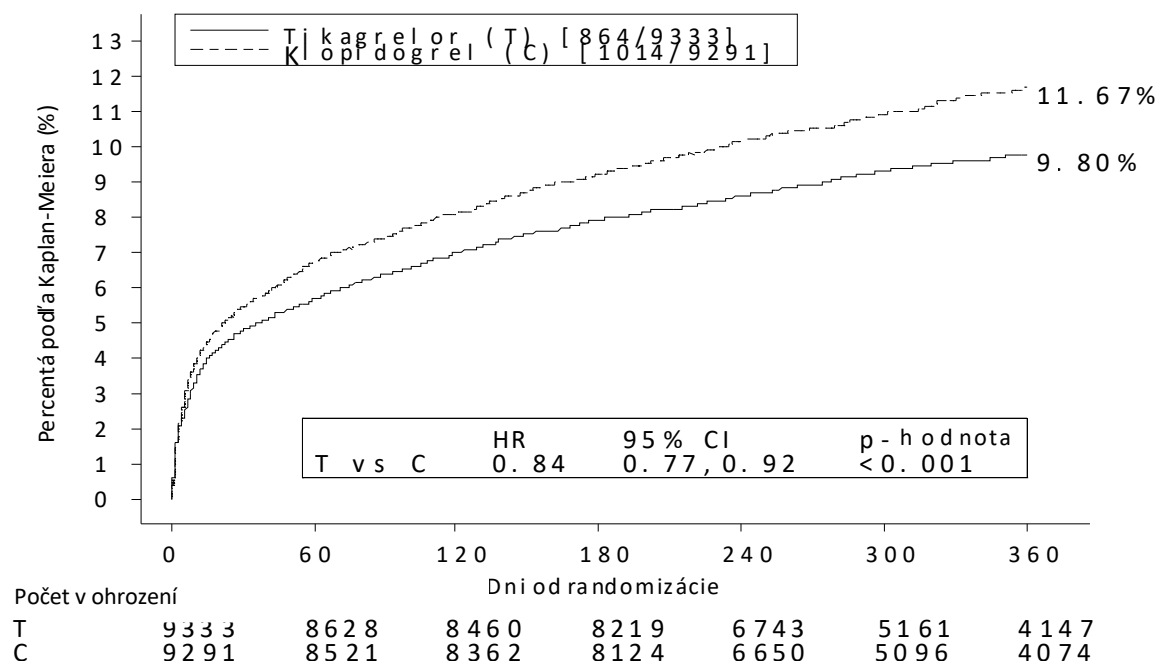
Výsledok liečby sa prejavil skoro (zníženie absolútneho rizika [ARR] 0,6 % a zníženie relatívneho rizika [RRR] 12 % po 30 dňoch) a účinok liečby ostal rovnaký po celé obdobie 12 mesiacov, ARR/rok bolo 1,9 % a RRR 16 %. To naznačuje, že je vhodné liečiť pacientov tikagrelorom 90 mg dvakrát denne až 12 mesiacov (pozri časť 4.2). Liečbou 54 pacientov s AKS tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 aterosklerotickej príhode; liečbou 91 pacientov tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 KV smrti (pozri obrázok 1 a tabuľku 4).

Účinok liečby tikagrelorom sa popri klopidoogrele ukazuje ako konzistentný v rámci rôznych podskupín pacientov, vrátane členenia podľa hmotnosti, pohlavia, diabetu v anamnéze, prechodného ischemického záchvatu alebo nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo revaskularizácie, súbežnej liečby zahŕňajúcej liečbu heparínmi, inhibítormi GpIIb/IIIa a inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5), podľa diagnózy, u ktorej sa sledovali koncové ukazovatele (STEMI, NSTEMI alebo UA) a podľa zámeru liečebného postupu pri randomizácii (invazívny alebo medikamentózny).

Pozorovala sa málo významná súčinnosť liečby a geografického územia, pričom podľa pomeru rizika (HR) pre primárny koncový ukazovateľ zo svetového hľadiska vychádza priaznivejšie účinnosť tikagreloru s výnimkou Severnej Ameriky, kde vychádza priaznivejšie účinnosť klopidoogrelu, ktorá predstavovala približne 10 % celkovej skúmanej populácie (p-hodnota interakcie = 0,045). Výskumné analýzy poukázali na možnú súvislosť s dávkou ASA tak, že znížená účinnosť tikagreloru sa pozorovala pri zvyšujúcich sa dávkach ASA. Pri dlhodobom podávaní ASA s tikagrelorom má byť rozmedzie dennej dávky 75 - 150 mg (pozri časť 4.2 a 4.4).

Obrázok 1 vyjadruje odhad rizika prvého výskytu akejkoľvek udalosti zahrnutej do združeného koncového ukazovateľa účinnosti.

**Obrázok 1 Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievnej mozgovej príhody (štúdia PLATO)**



Tikagrelor v porovnaní s klopidoogrelom znížil výskyt primárneho združeného koncového ukazovateľa rovnako u pacientov s UA/NSTEMI ako aj u pacientov so STEMI (tabuľka 4). Liečbu liekom Brilique 90 mg dvakrát denne spolu s nízkou dávkou ASA možno teda použiť u pacientov s AKS (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]); vrátane pacientov, ktorí dostávajú medikamentóznú liečbu a pacientov, u ktorých sa vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo koronárny artériový by-pass (CABG).

**Tabuľka 4 – Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PLATO)**

	<b>tikagrelor 90 mg dvakrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 333</b>	<b>klopidogrel 75 mg jedenkrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/rok)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95 % IS)</b>	<b>p-hodnota</b>
KV smrť/IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
So zámerom invazívneho zákroku	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
So zámerom medikamentóznej liečby	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV smrť	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (s vylúčením tichého IM) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Cievna mozgová príhoda	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Úmrtnosť zo všetkých príčin, IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV smrť, IM celkovo, cievna mozgová príhoda, SRI, RI, TIA alebo iná ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Úmrtnosť zo všetkých príčin	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitívna trombóza stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = zníženie absolútneho rizika; RRR = zníženie relatívneho rizika = (1 - pomer rizika) x 100 %. Hodnoty s negatívnym RRR naznačujú zvýšenie relatívneho rizika.

<sup>b</sup>S vylúčením tichého IM.

<sup>c</sup>SRI = ťažká rekurentná ischémia (serious recurrent ischaemia); RI = rekurentná ischémia (recurrent ischaemia); TIA = prechodný ischemický záchvat (transient ischaemic attack); ATE = arteriálna trombotická príhoda. IM celkovo zahŕňa tichý IM, s dátumom, kedy bol zistený.

<sup>d</sup>Nominálna hladina významnosti (significance value); všetky ostatné sú formálne štatisticky významné vopred definovaným hierarchickým testovaním.

#### *Genetická podštúdia štúdie PLATO*

Genotypizáciou CYP2C19 a ABCB1 u 10 285 pacientov v štúdiu PLATO sa zistili súvislosti medzi skupinami genotypu a výsledkami štúdie PLATO. Lepší účinok tikagreloru oproti klopidogrelu v znížení výskytu závažných KV príhod nebol významne ovplyvnený genotypom CYP2C19 alebo ABCB1 pacienta. Podobne ako v celej štúdiu PLATO sa celkový výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO pri tikagrelore a klopidogrele neodlišoval, bez ohľadu na genotyp CYP2C19 alebo ABCB1. Výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO nesúvisiacich s CABG bol pri tikagrelore v porovnaní s klopidogrelom zvýšený u pacientov s jednou alebo viacerými nefunkčnými alelami CYP2C19, ale podobný ako pri klopidogrele u pacientov bez nefunkčnej alely.



### *Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti*

Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti (KV smrť, IM, cievna mozgová príhoda alebo veľké krvácanie podľa definície PLATO celkovo) naznačuje, že klinický prínos účinnosti tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom nie je kompenzovaný udalosťami súvisiacimi s veľkým krvácaním (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92;  $p = 0,0257$ ) v priebehu 12 mesiacov od AKS.

### *Klinická bezpečnosť*

Podštúdia s Holterovým monitorovaním:

Na sledovanie výskytu ventrikulárnych páуз a iných epizód arytmií počas štúdie PLATO skúšajúci vykonali Holterovo monitorovanie u podskupiny takmer 3 000 pacientov, z ktorých približne 2 000 malo záznam aj v akútnej fáze ich AKS a aj po jednom mesiaci. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt ventrikulárnych páуз  $\geq 3$  sekundy. Ventrikulárne pauzy sa u pacientov v akútnej fáze vyskytovali častejšie pri tikagrelore (6,0 %) ako pri klopidogrele (3,5 %); a po 1 mesiaci to bolo 2,2 % pri tikagrelore a 1,6 % pri klopidogrele (pozri časť 4.4). Nárast výskytu ventrikulárnych páуз v akútnej fáze AKS bol v skupine s tikagrelorom výraznejší u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) v anamnéze (9,2 % oproti 5,4 % u pacientov bez CHF v anamnéze; v skupine s klopidogrelom to bolo 4,0 % u pacientov s CHF v anamnéze oproti 3,6 % u pacientov bez CHF v anamnéze). Tento rozdiel sa po 1 mesiaci nevyskytoval: 2,0 % oproti 2,1 % pri tikagrelore pre pacientov s a bez CHF v anamnéze a 3,8 % oproti 1,4 % pri klopidogrele. Tento rozdiel nesúvisel so žiadnymi nežiaducimi klinickými dôsledkami (vrátane zavedenia kardiostimulátora) v tejto populácii pacientov.

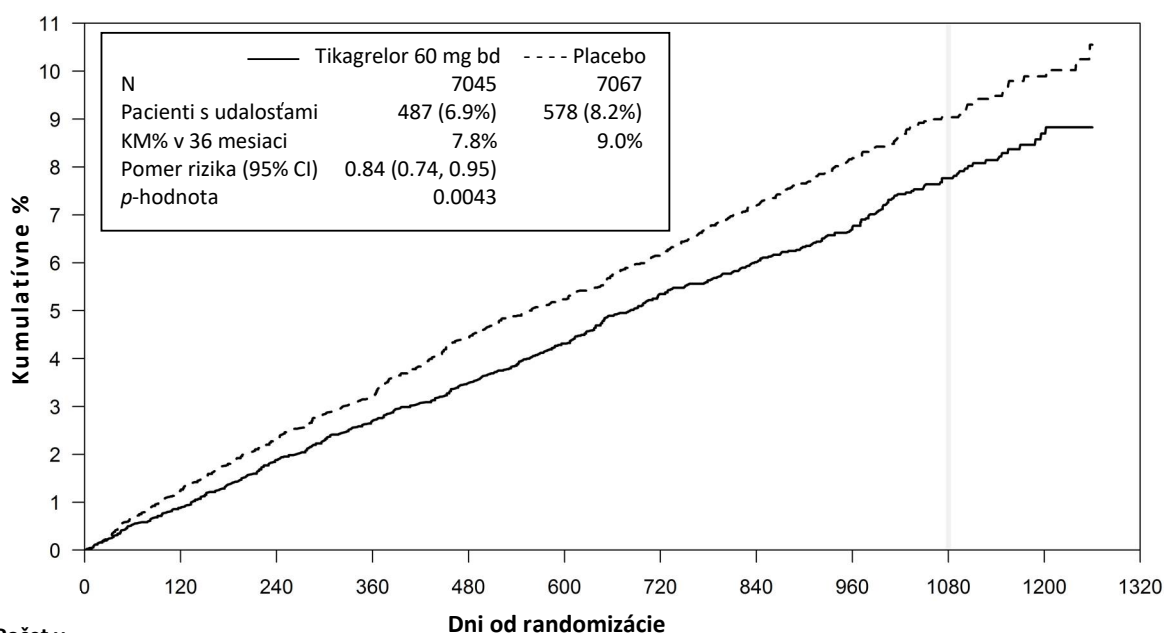
### Štúdia PEGASUS (anamnéza infarktu myokardu)

Štúdia PEGASUS TIMI-54 bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s paralelnou skupinou a s dĺžkou určenou počtom udalostí potrebných pre štatistické vyhodnotenie (event-driven), zahŕňajúca 21 162 pacientov, ktorá hodnotila prevenciu aterosklerotických príhod pri tikagrelore podávanom v 2 dávkach (buď 90 mg dvakrát denne alebo 60 mg dvakrát denne) v kombinácii s nízkou dávkou ASA (75 – 150 mg), v porovnaní s liečbou samotnou ASA u pacientov s IM v anamnéze a ďalšími rizikovými faktormi aterosklerózy.

Pacienti boli vhodní na zaradenie do štúdie, ak boli vo veku 50 rokov alebo starší, mali IM v anamnéze (1 až 3 roky pred randomizáciou) a mali aspoň jeden z nasledujúcich rizikových faktorov aterosklerózy: vek  $\geq 65$  rokov, diabetes mellitus vyžadujúci liečbu, druhý predchádzajúci IM, potvrdenú CAD postihujúcu viaceré cievy alebo chronickú dysfunkciu obličiek v non-terminálnom štádiu.

Pacienti neboli vhodní na zaradenie do štúdie, ak sa u nich počas obdobia štúdie plánoval použitie antagonisty receptorov P2Y<sub>12</sub>, dipyridamol, cilostazol alebo antikoagulačná liečba; ak mali krvácajúcu poruchu alebo ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo intrakraniálne krvácanie v anamnéze, nádor centrálného nervového systému alebo abnormalitu intrakraniálnych ciev; ak mali v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov gastrointestinálne krvácanie alebo veľký chirurgický zákrok v priebehu predchádzajúcich 30 dní.

**Obrázok 2 – Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievej mozgovaj príhody (štúdia PEGASUS)**



Počet v riziku	Dni od randomizácie										
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

**Tabuľka 5 – Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PEGASUS)**

Charakteristika	tikagrelor 60 mg dvakrát denne + ASA N = 7 045			samotná ASA N = 7 067		p-hodnota
	Pacienti s udalosťami	KM %	HR (95 % IS)	Pacienti s udalosťami	KM %	
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>						
Združený pre KV smrť/IM/cievnu mozgovú príhodu	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
KV smrť	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IM	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Cievna mozgová príhoda	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
<b>Sekundárny koncový ukazovateľ</b>						
KV smrť	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Úmrtnosť zo všetkých príčin	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Pomer rizika (HR) a p-hodnota sú vypočítané osobitne pre tikagrelor oproti liečbe samotnou ASA na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou. Percentá KM vypočítané po 36 mesiacoch.

Poznámka: počty prvých udalostí pre zložky KV smrť, IM a cieвна mozgová príhoda sú skutočné počty prvých udalostí pre každú zo zložiek a nesčítavajú sa do počtu udalostí v združenom koncovom ukazovateli.

(s) Predstavuje štatistickú významnosť (significance).

IS = interval spoľahlivosti; KV = kardiovaskulárna; HR = pomer rizika; KM = Kaplanov-Meierov odhad; IM = infarkt myokardu;

N = počet pacientov.

Oba režimy s tikagrelorom, 60 mg dvakrát denne a 90 mg dvakrát denne, v kombinácii s ASA preukázali lepší účinok v prevencii aterotrombotických príhod v porovnaní so samotnou ASA (združený koncový ukazovateľ: KV smrť, IM a cieвна mozgová príhoda), s konzistentným účinkom liečby počas celého obdobia štúdie a dosiahnutím RRR 16 % a ARR 1,27 % pre 60 mg tikagreloru a RRR 15 % a ARR 1,19 % pre 90 mg tikagreloru.

Hoci bol profil účinnosti 90 mg a 60 mg dávky podobný, bolo dokázané, že nižšia dávka je lepšie znášaná a má lepší bezpečnostný profil v súvislosti s rizikom krvácania a dyspnoe. Preto sa na prevenciu aterotrombotických príhod (KV smrť, IM a cieвна mozgová príhoda) u pacientov s IM v anamnéze a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody odporúča iba Brilique 60 mg dvakrát denne podávaný súbežne s ASA.

V porovnaní so samotnou ASA, tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ KV smrti, IM a cievej mozgovej príhody. Každá zo zložiek prispela k zníženiu primárneho združeného koncového ukazovateľa (RRR KV smrti 17 %, RRR IM 16 % a RRR cievej mozgovej príhody 25 %).

RRR pre združený koncový ukazovateľ od 1. do 360. dňa (RRR 17 %) a od 361. dňa ďalej (RRR 16 %) bolo podobné. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru za 3 roky predĺženej liečby.

Nebol nájdený žiadny dôkaz o prínose (neprišlo k zníženiu primárneho koncového ukazovateľa zloženého z KV úmrtia, infarktu myokardu a cievej mozgovej príhody, ale zvýšeniu závažného krvácania), pri užívaní tikagrelor 60 mg dvakrát denne u klinicky stabilných pacientov > 2 roky od infarktu myokardu alebo viac ako jeden rok po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP (pozri tiež časť 4.2).

#### *Klinická bezpečnosť*

Počet prerušení liečby s tikagrelorom 60 mg kvôli krvácaniu a dýchavičnosti bola vyššia u pacientov > 75 rokov (42 %) ako u mladších pacientov (rozmedzie: 23-31 %), s rozdielom v porovnaní s placebom vyšším ako 10 % (42 % vs. 29 %), u pacientov > 75 rokov.

#### Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií fázy III s paralelnými skupinami (HESTIA 3) bolo 193 pediatrických pacientov (vo veku 2 rokov do menej ako 18 rokov) s kosáčikovitou anémiou randomizovaných na užívanie placebo alebo tikagreloru v dávkach od 15 mg do 45 mg dvakrát denne v závislosti od telesnej hmotnosti. Tikagrelor viedol k strednej inhibícii krvných doštičiek 35 % pred podaním dávky a 56 % inhibícii krvných doštičiek 2 hodiny po podaní dávky v rovnovážnom stave.

V porovnaní s placebom sa nezaznamenal žiadny klinický prínos tikagreloru v miere výskytu vazo-okluzívnych kríz.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Brilique vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a infarktomyokardu (IM) v anamnéze (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika tikagreloru je lineárna a expozícia tikagreloru a aktívnemu metabolitu (AR-C124910XX) je približne úmerná dávke až po dávku 1 260 mg.

### Absorpcia

K absorpcii tikagreloru dochádza rýchlo, s mediánom  $t_{max}$  približne 1,5 hodiny. Tvorba hlavného cirkulujúceho metabolitu AR-C124910XX (tiež aktívneho) z tikagreloru je rýchla s mediánom  $t_{max}$  približne 2,5 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým dobrovoľníkom je  $C_{max}$  529 ng/ml a AUC 3 451 ng\*h/ml. Pomer metabolit/pôvodné liečivo pre  $C_{max}$  je 0,28 a pre AUC 0,42. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX u pacientov s IM v anamnéze bola vo všeobecnosti podobná farmakokinetike v populácii s AKS. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy štúdie PEGASUS bol medián  $C_{max}$  tikagreloru v rovnovážnom stave 391 ng/ml a AUC 3 801 ng\*h/ml pre dávku 60 mg tikagreloru. Pre dávku 90 mg tikagreloru bola  $C_{max}$  v rovnovážnom stave 627 ng/ml a AUC 6 255 ng\*h/ml.

Priemerná absolútna biologická dostupnosť tikagreloru sa odhadla na 36 %. Príjem potravy s vysokým obsahom tukov mal za následok zvýšenie AUC tikagreloru o 21 % a zníženie  $C_{max}$  aktívneho metabolitu o 22 %, na  $C_{max}$  tikagreloru a na AUC aktívneho metabolitu však nemal žiadny vplyv. Tieto malé zmeny sa považujú za klinicky minimálne významné, preto sa tikagrelor môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tikagrelor ako aj jeho aktívny metabolit sú substrátmi P-gp.

Tikagrelor, vo forme rozdrvených tabliet zmiešaných s vodou, podávaný perorálne alebo nazogastrickou sondou do žalúdka má porovnateľnú biologickú dostupnosť s celými tabletami s ohľadom na AUC a  $C_{max}$  tikagreloru a aktívneho metabolitu. Úvodná expozícia (0,5 a 1 hodinu po podaní dávky) po podaní rozdrvených tabliet tikagreloru zmiešaných s vodou bola vyššia v porovnaní s celými tabletami, pričom neskôr (o 2 až 48 hodín) bol koncentračný profil vo všeobecnosti identický.

### Distribúcia

Distribučný objem tikagreloru v rovnovážnom stave je 87,5 l. Tikagrelor a aktívny metabolit sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (> 99,0 %).

### Biotransformácia

CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus tikagreloru a tvorbu aktívneho metabolitu a ich interakcie s inými substrátmi CYP3A sú v rozmedzí od aktivácie po inhibíciu.

Hlavným metabolitom tikagreloru je AR-C124910XX, ktorý je na základe dôkazu jeho väzby na doštičkový receptor P2Y<sub>12</sub> pre ADP v podmienkach *in vitro* tiež aktívny. Systémová expozícia aktívnemu metabolitu predstavuje približne 30 – 40 % systémovej expozície tikagreloru.

### Eliminácia

Primárnou cestou eliminácie tikagreloru je metabolizácia v pečeni. V prípade podávania rádioizotopom značeného tikagreloru sa zachytí v priemere približne 84 % rádioizotopom značenej dávky (57,8 % v stolici, 26,5 % v moči). Detegované množstvá tikagreloru a aktívneho metabolitu v moči v obidvoch prípadoch predstavovali menej ako 1 % dávky. Primárnou cestou eliminácie aktívneho metabolitu je s najväčšou pravdepodobnosťou biliárna sekrécia. Priemerná hodnota  $t_{1/2}$  pre tikagrelor bola približne 7 hodín a pre aktívny metabolit 8,5 hodín.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

U starších osôb ( $\geq 75$  rokov) s AKS v porovnaní s mladšími pacientmi sa farmakokinetickou analýzou populácie zistilo zvýšenie expozície tikagreloru (približne 25 % pre  $C_{max}$  aj AUC) a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.2).

#### Pediatrická populácia

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 4.2 a 5.1).

V štúdiu HESTIA 3 sa pacientom vo veku 2 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 12$  až  $\leq 24$  kg podával tikagrelor vo forme dispergovateľných 15 mg tabliet určených deťom v dávke 15 mg dvakrát denne, s telesnou hmotnosťou  $> 24$  až  $\leq 48$  kg v dávke 30 mg dvakrát denne a s telesnou hmotnosťou  $> 48$  kg v dávke 45 mg dvakrát denne. Na základe farmakokinetickej analýzy

populácie bol medián AUC v rozmedzí od 1 095 ng\*h/ml do 1 458 ng\*h/ml a medián  $C_{max}$  v rozmedzí od 143 ng/ml do 206 ng/ml v rovnovážnom stave.

#### Pohlavie

U žien sa v porovnaní s mužmi zaznamenalo zvýšenie expozície tikagreloru a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek bola expozícia tikagreloru približne o 20 % nižšia a expozícia aktívnemu metabolitu približne o 17 % vyššia.

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia na hemodialýze bola hodnota AUC po podaní 90 mg tikagreloru v deň bez dialýzy o 38 % vyššia a  $C_{max}$  o 51 % vyššia v porovnaní s osobami s normálnou renálnou funkciou. Podobné zvýšenie expozície sa pozorovalo po podaní tikagreloru bezprostredne pred dialýzou (49 % a 61 %, v uvedenom poradí), čo svedčí o tom, že tikagrelor nie je dialyzovateľný. Expozícia aktívneho metabolitu sa zvýšila v menšej miere (AUC 13-14 % a  $C_{max}$  17-36 %). Vplyv tikagreloru na inhibíciu agregácie krvných doštičiek (IPA) nezávisel od dialýzy u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia a bol podobný ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

$C_{max}$  tikagreloru bol o 12 % a AUC o 23 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnými zdravými osobami, účinok tikagreloru na IPA bol však u oboch skupín podobný. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov, ktorí mali stredne závažné alebo závažné východiskové zvýšenie jedného alebo viacerých vyšetrení funkcie pečene, boli plazmatické koncentrácie tikagreloru v priemere podobné alebo mierne vyššie v porovnaní s pacientmi bez východiskových zvýšení. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Etnická príslušnosť

Priemerná biologická dostupnosť je u pacientov ázijského pôvodu o 39 % vyššia ako u belochov. Biologická dostupnosť tikagreloru u pacientov, ktorí sami uviedli černošský pôvod bola o 18 % nižšia ako u belochov, v klinických farmakologických štúdiách bola expozícia ( $C_{max}$  a AUC) tikagreloru u Japoncov približne o 40 % (o 20 % po úprave podľa telesnej hmotnosti) vyššia ako u belochov. Expozícia u pacientov, ktorí sami uviedli hispánsky alebo latinskoamerický pôvod bola podobná ako u belochov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje týkajúce sa tikagreloru a jeho hlavného metabolitu nepreukázali neprijateľné riziko nežiaducich účinkov u ľudí na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxického potenciálu.

Pri klinicky relevantných hladinách expozície sa pozorovalo gastrointestinálne podráždenie u niekoľkých druhov zvierat (pozri časť 4.8).

Pri vysokých dávkach tikagreloru sa u samíc potkanov preukázal zvýšený výskyt nádorov maternice (adenokarcinómov) a zvýšený výskyt adenómov pečene. Pravdepodobným mechanizmom vzniku nádorov maternice je hormonálna nerovnováha, ktorá u potkanov môže viesť k vzniku nádorov. Pravdepodobným mechanizmom vzniku adenómov pečene je indukcia enzýmov v pečeni špecifických pre hlodavce. Relevantnosť týchto zistení týkajúcich sa karcinogenity sa preto považuje za nepravdepodobnú pre ľudí.

U potkanov sa pozorovali menej významné vývinové anomálie pri dávkach toxických pre samicu (bezpečnostný pomer 5,1). U králikov sa pozorovalo mierne oneskorenie dozrievania pečene a vývoja skeletu plodu u samíc, ktorým boli podávané vysoké dávky, bez známk materskej toxicity (bezpečnostný pomer 4,5).

Štúdie na potkanoch a králikoch sa preukázali reprodukčnú toxicitu s mierne zníženým nárastom telesnej hmotnosti brezivých samíc a so zníženou životaschopnosťou a zníženou pôrodnou hmotnosťou mláďat s oneskoreným rastom. Tikagrelor spôsoboval nepravidelné cykly (najmä predĺžené cykly) u samíc potkanov, nemal však vplyv na celkovú fertilitu samcov a samíc potkanov. Farmakokinetické štúdie s rádioizotopom značeným tikagrelorom preukázali, že pôvodné liečivo a jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do materského mlieka (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

manitol (E421)  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
stearát horečnatý (E470b)  
sodná soľ karboxymetylškrobu A  
hydroxypropylcelulóza (E463)

#### Obal tablety

mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
makrogol 400  
hypromelóza (E464)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

- PVC-PVDC/Al priehľadný blister (so symbolmi slnko/mesiac) obsahujúci 10 tabliet; škatule s obsahom 60 tabliet (6 blistrov) a 180 tabliet (18 blistrov).
- PVC-PVDC/Al priehľadný kalendárový blister (so symbolmi slnko/mesiac) obsahujúci 14 tabliet; škatule s obsahom 14 tabliet (1 blister), 56 tabliet (4 blistre) a 168 tabliet (12 blistrov).
- PVC-PVDC/hliníkový priehľadný blister s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivé dávky, obsahujúci 10 tabliet; škatule s obsahom 100 x 1 tabliet (10 blistrov).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/10/655/001-006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. december 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júl 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

Brilique 90 mg orodispergovateľné tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

Okrúhle, ploché, biele až bledoružové orodispergovateľné tablety so skosenými hranami s označením „90“ nad „TI“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Brilique podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s

- akútnym koronárnym syndrómom (AKS) alebo
- infarktom myokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikom vzniku aterotrombotickej príhody (pozri časti 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Pacienti užívajúci Brilique majú užívať aj nízku udržiavaciu dávku ASA 75 – 150 mg denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované.

#### Akútny koronárny syndróm

Liečba liekom Brilique sa má začať s jednou 180 mg nárazovou dávkou (dve 90 mg tablety) a potom sa má pokračovať dávkou 90 mg dvakrát denne. Odporúča sa, aby liečba liekom Brilique 90 mg dvakrát denne u pacientov s AKS trvala 12 mesiacov, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby (pozri časť 5.1).

#### Infarkt myokardu v anamnéze

Brilique 60 mg dvakrát denne je odporúčanou dávkou na predĺženú liečbu pacientov s IM v anamnéze aspoň jeden rok a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody (pozri časť 5.1). Liečba by sa mala začať bez prerušenia ako liečba nasledujúca po úvodnej jednoročnej liečbe liekom Brilique 90 mg alebo liečbe iným inhibítorom receptora adenosínodifosfátu (ADP) u pacientov s AKS s vysokým rizikom aterotrombotickej príhody. Liečbu tiež možno začať až do 2 rokov po IM alebo v priebehu jedného roka po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru pri predĺženej liečbe presahujúcej 3 roky.

Ak je potrebné prestaviť pacientov na liečbu liekom Brilique, prvá dávka sa má podať 24 hodín po poslednej dávke predchádzajúceho protidoštičkového lieku.



### Vynechaná dávka

Tiež je potrebné sa vyvarovať vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku lieku Brilique, má užiť iba jednu tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom čase užitia ďalšej dávky.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a jeho použitie u týchto pacientov je preto kontraindikované (pozri časť 4.3). K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa neodporúča, tikagrelor sa však má používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tikagreloru u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Použitie tikagreloru sa netýka detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 5.1 a 5.2).

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Brilique sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Orodispergovateľné tablety sa môžu používať ako alternatíva filmom obalených tabliet Brilique 90 mg pre pacientov, ktorí majú problémy s prehĺtaním tabliet vcelku alebo pre pacientov, ktorí dávajú prednosť orodispergovateľným tabletám. Tableta sa má položiť na jazyk, kde sa v slinách rýchlo rozpustí. Potom sa môže prehltnúť s vodou alebo bez vody (pozri časť 5.2). Tableta sa môže tiež rozpustiť vo vode a podávať nazogastrickou sondou (CH8 alebo širšou). Po podaní zmesi je dôležité prepláchnuť nazogastrickú sondu vodou. Orodispergovateľné tablety so silou 60 mg nie sú k dispozícii.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8).
- Aktívne patologické krvácanie.
- Intrakraniálne krvácanie v anamnéze (pozri časť 4.8).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Súbežné podávanie tikagreloru so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom, klaritromycínom, nefazodónom, ritonavírom a atazanavirom) môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Riziko krvácania

Pri použití tikagreloru u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania sa má zvážiť prínos z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri klinickom opodstatnení sa má tikagrelor používať s opatnosťou v nasledujúcich skupinách pacientov:

- Pacienti náchylní na krvácanie (napr. kvôli nedávnomu zraneniu, nedávnomu chirurgickému zákroku, poruchám koagulácie, aktívnemu alebo nedávnomu gastrointestinálnemu krvácaniu) alebo pacienti vystavení zvýšenému riziku úrazu. Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s aktívnym patologickým krvácaním, u pacientov s intrakraniálnym krvácaním v anamnéze a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

- Pacienti súbežne liečení liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), perorálne antikoagulanciá a/alebo fibrinolytiká), v priebehu 24 hodín od podania tikagreloru.

Transfúzia krvných doštičiek nezvrátila protidoštičkový účinok tikagreloru u zdravých dobrovoľníkov a preto pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním. Keďže podávaním tikagreloru spolu s dezmpresínom sa štandardizovaný čas krvácania neskrátil, nie je pravdepodobné, že by bol dezmpresín účinný pri zvládaní klinických krvácajúcich príhod (pozri časť 4.5).

Antifibrinolytická liečba (kyselinou aminokaprónovou alebo kyselinou tranexámovou) a/alebo liečba rekombinantným faktorom VIIa môže zvyšovať hemostázu. Tikagrelor možno znovu začať podávať po tom, ako bola príčina krvácania identifikovaná a je pod kontrolou.

#### Chirurgický zákrok

Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú tikagrelor.

V štúdiu PLATO bol výskyt krvácania u pacientov, ktorí podstúpili koronárny artériový by-pass (coronary artery bypass grafting, CABG), vyšší pri tikagrelore ako pri klopidogrele pri jeho vysadení v priebehu 1 dňa pred chirurgickým zákrokom, ale výskyt veľkého krvácania pri vysadení liečby 2 alebo viac dní pred chirurgickým zákrokom bol podobný ako pri klopidogrele (pozri časť 4.8). Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, tikagrelor sa má vysadiť 5 dní pred chirurgickým zákrokom (pozri časť 5.1).

#### Pacienti s predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou

Pacienti s AKS s predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou môžu byť liečení tikagrelorom až 12 mesiacov (štúdia PLATO).

Do štúdie PEGASUS neboli zahrnutí pacienti s IM v anamnéze a predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Vzhľadom na chýbajúce údaje sa u týchto pacientov liečba presahujúca jeden rok neodporúča.

#### Porucha funkcie pečene

Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3). K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s tikagrelorom u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pacienti s rizikom bradykardických príhod

Holterovo monitorovanie EKG preukázalo zvýšenú frekvenciu väčšinou asymptomatických prípadov ventrikulárnej pauzy počas liečby tikagrelorom v porovnaní s klopidogrelom. Z hlavných štúdií hodnotiacich bezpečnosť a účinnosť tikagreloru boli vyradení pacienti so zvýšeným rizikom bradykardických príhod (napr. pacienti bez kardiostimulátora so syndrómom chorého sínusového uzla, AV blokádu 2. alebo 3. stupňa alebo synkopou súvisiacou s bradykardiou). Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa má preto tikagrelor u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Okrem toho je potrebná opatrnosť aj pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu. V štúdiu PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátory, 33 % blokátoxy kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín), nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.5).

V priebehu podštúdie s Holterovým monitorovaním v štúdiu PLATO sa ventrikulárne pauzy trvajúce  $\geq 3$  sekundy vyskytli u väčšieho počtu pacientov užívajúcich tikagrelor ako pacientov užívajúcich klopidogrel v akútnej fáze ich AKS. Nárast počtu ventrikulárnych páuz pri tikagrelore, odhalených Holterovým monitorovaním, bol u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) vyšší ako u celkového počtu pacientov v štúdiu počas akútnej fázy AKS, avšak nie po 1 mesiaci liečby tikagrelorom alebo v porovnaní s klopidogrelom. Z tejto nerovnováhy však u tejto skupiny pacientov

nevyplývali žiadne nežiaduce klinické dôsledky (vrátane synkopy alebo zavedenia kardiostimulátora) (pozri časť 5.1).

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich tikagrelor zaznamenali bradyarytmické príhody a AV blokády (pozri časť 4.8), predovšetkým u pacientov s AKS, kde srdcová ischémia a súbežne podávané lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo ovplyvňujúce vedenie vzruchu sú potenciálne prispievajúce faktory. Pred úpravou liečby sa má zhodnotiť klinický stav pacienta a súbežná liečba ako potenciálne príčiny.

#### Dyspnoe

U pacientov liečených tikagrelorom sa hlásilo dyspnoe. Dyspnoe je zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity a často ustúpi bez potreby ukončenia liečby. Absolútne riziko výskytu dyspnoe pri užívaní tikagreloru môže byť vyššie u pacientov s astmou/chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Tikagrelor sa má používať opatrne u pacientov s astmou a/alebo CHOCHP v anamnéze. Mechanizmus nie je objasnený. Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznášanlivosti sa má liečba tikagrelorom ukončiť. Pre ďalšie informácie pozri časť 4.8.

#### Centrálne spánkové apnoe

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich tikagrelor hlásilo centrálne spánkové apnoe vrátane Cheynovho-Stokesovho dýchania. Pri podozrení na centrálne spánkové apnoe sa má zvážiť ďalšie klinické zhodnotenie.

#### Zvýšenie kreatinínu

Počas liečby tikagrelorom sa môžu zvýšiť hladiny kreatinínu. Mechanizmus nie je objasnený. Funkcia obličiek sa má kontrolovať v súlade s bežnou lekárskou praxou. U pacientov s AKS sa tiež odporúča skontrolovať funkciu obličiek jeden mesiac po začatí liečby tikagrelorom s venovaním osobitnej pozornosti pacientom vo veku  $\geq 75$  rokov, pacientom so stredne ťažkou/ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientom súbežne liečeným blokátorom receptora angiotenzínu (ARB).

#### Zvýšenie kyseliny močovej

Počas liečby tikagrelorom sa môže objaviť hyperurikémia (pozri časť 4.8). U pacientov s hyperurikémiou alebo dnovou artritídou v anamnéze sa odporúča opatrnosť. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť použitiu tikagreloru u pacientov s urátovou nefropatiou.

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní tikagreloru hlásená veľmi zriedkavo. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne fatálny a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

#### Interferencia s funkčnými testami krvných doštičiek používanými na diagnostiku heparinom indukovanej trombocytopénie (HIT)

V teste heparinom indukovanej aktivácie krvných doštičiek (heparin induced platelet activation, HIPA), ktorý sa používa na diagnostiku HIT, protidoštičkový faktor 4/protilátky proti heparínu v sére pacienta aktivujú za prítomnosti heparínu krvné doštičky zdravých darcov.

U pacientov, ktorým bol podaný tikagrelor, sa zaznamenali falošne negatívne výsledky funkčného testu krvných doštičiek na HIT (vrátane HIPA testu, a nielen jeho). Súvisí to s inhibíciou P2Y<sub>12</sub>-receptora na krvných doštičkách zdravých darcov v teste spôsobenom tikagrelorom v sére/plazme pacienta. Na interpretáciu funkčných HIT testov krvných doštičiek je potrebná informácia o súbežnej liečbe tikagrelorom.

U pacientov, u ktorých sa vyvinula HIT, je potrebné zhodnotiť pomer prínosu a rizika pri pokračovaní v liečbe tikagrelorom, pričom je potrebné vziať do úvahy protrombotický stav HIT a tiež zvýšené riziko krvácania pri súbežnej liečbe antikoagulantami a tikagrelorom.

## Iné

Na základe vzťahu zaznamenaného v štúdiu PLATO medzi udržiavacou dávkou ASA a relatívnou účinnosťou tikagreloru v porovnaní s klopidoogrelom sa súbežné podávanie tikagreloru a vysokej udržiavacej dávky ASA (> 300 mg) neodporúča (pozri časť 5.1).

## Predčasné ukončenie liečby

Predčasné ukončenie akejkoľvek protidoštičkovej liečby, vrátane lieku Brilique, môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnej (KV) smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody v dôsledku základného ochorenia pacienta. Preto sa treba vyhnúť predčasnému ukončeniu liečby.

## Sodík

Brilique obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tikagrelor je predovšetkým substrátom CYP3A4 a miernym inhibítorom CYP3A4. Tikagrelor je tiež substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a slabým inhibítorom P-gp a môže zvyšovať expozíciu substrátom P-gp.

### Účinky liekov a iných produktov na tikagrelor

#### Inhibitory CYP3A4

- *Silné inhibitory CYP3A4* – pri súbežnom podávaní ketokonazolu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil 2,4-násobne a AUC 7,3-násobne.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu sa znížil o 89 % a AUC o 56 %. Dá sa predpokladať, že účinky iných silných inhibítorov CYP3A4 (klaritromycín, nefazodón, ritonavir a atazanavir) sú podobné a preto je súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4 s tikagrelorom kontraindikované (pozri časť 4.3).
- *Stredne silné inhibitory CYP3A4* – pri súbežnom podávaní diltiazemu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil o 69 % a AUC 2,7-násobne a v prípade aktívneho metabolitu došlo k zníženiu  $C_{max}$  o 38 % a AUC ostala nezmenená. Tikagrelor nemal žiadny vplyv na hladiny diltiazemu v plazme. Podobný účinok možno predpokladať aj u iných stredne silných inhibítorov CYP3A4 (napr. amprenavir, aprepitant, erytromycín a flukonazol) a tiež ich možno podávať súbežne s tikagrelorom.
- Pri dennej konzumácii väčšieho množstva grapefruitovej šťavy (3 x 200 ml) sa pozorovalo 2-násobné zvýšenie expozície tikagreloru. Neočakáva sa, že rozsah tejto zvýšenej expozície bude klinicky významný pre väčšinu pacientov.

#### Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní rifampicínu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru znížil o 73 % a AUC o 86 %.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu ostal nezmenený a AUC sa znížila o 46 %. Dá sa predpokladať, že aj ďalšie induktory CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital) znižujú expozíciu tikagreloru. Súbežné podávanie tikagreloru so silnými induktormi CYP3A4 môže znižovať expozíciu a účinnosť tikagreloru, preto sa má zabrániť ich súbežnému použitiu s tikagrelorom.

#### Cyklosporín (inhibitor P-gp a CYP3A)

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu (600 mg) a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšil 2,3-násobne a AUC 2,8-násobne. V prítomnosti cyklosporínu sa AUC aktívneho metabolitu zvýšila o 32 % a  $C_{max}$  sa znížil o 15 %.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa súbežného podávania tikagreloru a ďalších liečiv, ktoré sú tiež silnými inhibítormi P-gp a stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. verapamil, chinidín), ktoré takisto môžu zvyšovať expozíciu tikagreloru. Ak sa takejto kombinácii nie je možné vyhnúť, ich súbežné použitie si vyžaduje opatrnosť.

### Iné

Klinické štúdie farmakologických interakcií preukázali, že súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom a ASA alebo dezmozpresínom v porovnaní s podávaním samotného tikagreloru nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tikagreloru alebo jeho aktívneho metabolitu, alebo na agregáciu krvných doštičiek indukovanú ADP. Ak je to klinicky indikované, lieky ovplyvňujúce hemostázu sa majú v kombinácii s tikagrelorom používať opatrne.

Oneskorená a znížená expozícia perorálnym inhibítorom P2Y<sub>12</sub>, vrátane tikagreloru a jeho aktívnemu metabolitu, sa pozorovala u pacientov s AKS liečených morfínom (35 % zníženie expozície tikagreloru). Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a vzťahovať sa aj na iné opioidy. Klinický význam nie je známy, ale údaje naznačujú možnosť zníženej účinnosti tikagreloru u pacientov, ktorým sa súbežne podáva tikagrelor a morfín. U pacientov s AKS, u ktorých nie je možné prerušiť podávanie morfínu a rýchla inhibícia P2Y<sub>12</sub> sa považuje za kruciálnu, sa má zvážiť použitie parenterálneho inhibítora P2Y<sub>12</sub>.

### Účinky tikagreloru na iné lieky

#### Liečivá metabolizované prostredníctvom CYP3A4

- *Simvastatín* – pri súbežnom podávaní tikagreloru a simvastatínu sa C<sub>max</sub> simvastatínu zvýšil o 81 % a AUC o 56 %, C<sub>max</sub> kyseliny simvastatínovej sa zvýšil o 64 % a AUC o 52 %, v niektorých jednotlivých prípadoch boli zvýšenia 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie simvastatínu a potenciálny prínos tejto kombinácie je potrebné zvážiť. Simvastatín nemal žiadny vplyv na hladiny tikagreloru v plazme. Tikagrelor môže mať podobný účinok na lovastatín. Súbežné použitie tikagreloru so simvastatínom alebo lovastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča.
- *Atorvastatín* – pri súbežnom podávaní atorvastatínu a tikagreloru sa C<sub>max</sub> kyseliny atorvastatínovej zvýšil o 23 % a AUC o 36 %. Podobné zvýšenia AUC a C<sub>max</sub> sa pozorovali u všetkých metabolitov kyseliny atorvastatínovej. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.
- Podobný účinok na iné statíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4 nemožno vylúčiť. U pacientov dostávajúcich tikagrelor v štúdiu PLATO, ktorí užívali rôzne statíny, nevznikli v súvislosti s bezpečnosťou statínov žiadne obavy u 93 % pacientov v kohorte štúdie PLATO užívajúcej tieto lieky.

Tikagrelor je miernym inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie tikagreloru a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cisaprid alebo námeľové alkaloidy) sa neodporúča, nakoľko tikagrelor môže zvyšovať expozíciu týchto liekov.

#### Substráty P-gp (vrátane digoxínu, cyklosporínu)

Pri súbežnom podávaní tikagreloru sa C<sub>max</sub> digoxínu zvýšil o 75 % a AUC o 28 %. Priemerné hladiny digoxínu pred podaním ďalšej dávky sa pri súbežnom podávaní s tikagrelorom zvýšili približne o 30 %, v niektorých jednotlivých prípadoch maximálne až na 2-násobok. V prítomnosti digoxínu nebola ovplyvnená C<sub>max</sub> a AUC tikagreloru a jeho aktívneho metabolitu. Pri podávaní P-gp-dependentných liečiv s úzkym terapeutickým indexom, ako je digoxín, súbežne s tikagrelorom sa preto odporúča náležité klinické a/alebo laboratórne monitorovanie.

Nebol pozorovaný žiadny vplyv tikagreloru na hladinu cyklosporínu v krvi. Vplyv tikagreloru na ďalšie substráty P-gp sa neskúmal.

#### Liečivá metabolizované CYP2C9

Súbežné podávanie tikagreloru a tolbutamidu nevedlo k zmenám plazmatických hladín žiadneho z liečiv, čo naznačuje, že tikagrelor nie je inhibítorom CYP2C9 a nie je pravdepodobné, že by spôsobil zmeny v metabolizme sprostredkovanom CYP2C9 u liečiv, akými sú warfarín a tolbutamid.

#### Rosuvastatín

Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy a rabdomyolýze.

#### Perorálne kontraceptíva

Pri súbežnom podávaní tikagreloru a levonorgestrelu a etinylestradiolu sa expozícia etinylestradiolu zvýšila približne o 20 %, ale k zmenám vo farmakokinetike levonorgestrelu nedošlo. Pri súbežnom podávaní levonorgestrelu a etinylestradiolu s tikagrelorom sa nepredpokladá žiadny klinicky významný vplyv na účinnosť perorálnych kontraceptív.

#### Liečivá, ktoré vyvolávajú bradykardiu

Pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu, je potrebná opatrnosť vzhľadom na pozorované prípady zväčša asymptomatickej ventrikulárnej pauzy a bradykardie (pozri časť 4.4). V štúdií PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín) nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

#### Ďalšia súbežná liečba

V klinických štúdiách sa tikagrelor bežne podával spolu s ASA, inhibítormi protónovej pumpy, statínmi, betablokátormi, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a s blokátormi receptorov angiotenzínu dlhodobo, ak si to súbežné ochorenia vyžadovali a tiež s heparínom, nízkomolekulovým heparínom a intravenóznymi inhibítormi GpIIb/IIIa pri krátkodobom podávaní (pozri časť 5.1). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie s týmito liečivami.

Súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom alebo dezmpresínom nemalo žiadny vplyv na aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný koagulačný čas (ACT) alebo na testy faktora Xa. Pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú hemostázu, je však potrebné postupovať s opatrnosťou pre možné farmakodynamické interakcie.

Vzhľadom na hlásenia abnormalít kožného krvácania so SSRI (napr. paroxetín, sertralín a citalopram) sa pri súbežnom podávaní tikagreloru so SSRI odporúča opatrnosť, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby tikagrelorom používať vhodné antikoncepčné metódy na zabránenie gravidity.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tikagreloru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tikagrelor sa neodporúča užívať počas gravidity.

### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tikagreloru a jeho aktívnych metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu tikagrelorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Tikagrelor nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc zvierat (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tikagrelor nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby tikagrelorom sa hlásil závrat a zmätenosť. Pacienti, u ktorých sa objavia tieto príznaky, majú byť preto pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil tikagreloru sa hodnotil v dvoch rozsiahlych skúšaní fázy 3 (PLATO a PEGASUS), ktoré zahŕňali viac ako 39 000 pacientov (pozri časť 5.1).

V štúdiu PLATO bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, ako pri klopidogrele (7,4 % oproti 5,4 %). V štúdiu PEGASUS bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, v porovnaní s liečbou samotnou ASA (16,1 % pre 60 mg tikagreloru s ASA oproti 8,5 % pre liečbu samotnou ASA). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených tikagrelorom boli krvácanie a dyspnoe (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách s tikagrelorom alebo v období po uvedení lieku na trh sa zistili a hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie (tabuľka 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov (TOS) MedDRA. V rámci každej TOS sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 – Nežiaduce reakcie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (TOS)**

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>			krvácanie nádoru <sup>a</sup>	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	krvácavá porucha <sup>b</sup>			trombotická trombocytopenická purpura <sup>c</sup>
<i>Poruchy imunitného systému</i>			precitlivosť vrátane angioedému <sup>c</sup>	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hyperurikémia <sup>d</sup>	dna/dnová artritída		
<i>Psychické poruchy</i>			zmätenosť	
<i>Poruchy nervového systému</i>		závrat, synkopa, bolesť hlavy	intrakraniálne krvácanie <sup>m</sup>	
<i>Poruchy oka</i>			krvácanie do oka <sup>e</sup>	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		vertigo	krvácanie do ucha	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				bradyarytmia, AV blokáda <sup>c</sup>
<i>Poruchy ciev</i>		hypotenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dyspnoe	krvácanie do dýchacích ciest <sup>f</sup>		

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu		gastrointestinálne krvácanie <sup>g</sup> , hnačka, nauzea, dyspepsia, zápcha	retroperitoneálne krvácanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		podkožné alebo kožné krvácanie <sup>h</sup> , vyrážka, pruritus		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			krvácanie do svalu <sup>i</sup>	
Poruchy obličiek a močových ciest		krvácanie do močových ciest <sup>j</sup>		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			krvácanie do reprodukčného systému <sup>k</sup>	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený kreatinín v krvi <sup>d</sup>		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		krvácanie po zákroku, poúrazové krvácanie <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> napr. krvácanie z nádoru močového mechúra, nádoru žalúdka, nádoru hrubého čreva

<sup>b</sup> napr. zvýšený sklon k tvorbe krvných podliatin, spontánny hematóm, hemoragická diatéza

<sup>c</sup> Identifikované v období po uvedení lieku na trh.

<sup>d</sup> Frekvencie odvodené z laboratórných pozorovaní (Zvýšenia kyseliny močovej > horná hranica normálu oproti východiskovej hodnote, pod alebo v rámci referenčného rozmedzia. Zvýšenia kreatinínu > 50 % oproti východiskovej hodnote.), a nie neprepočítané frekvencie hlásených nežiaducich udalostí.

<sup>e</sup> napr. krvácanie do spojovky, sietnice, vnútroočné krvácanie

<sup>f</sup> napr. epistaxa, hemoptyza

<sup>g</sup> napr. krvácanie d'asien, rektálne krvácanie, krvácanie žalúdočného vredu

<sup>h</sup> napr. ekchymóza, krvácanie do kože, petechie

<sup>i</sup> napr. hemartróza, krvácanie do svalu

<sup>j</sup> napr. hematúria, hemoragická cystitída

<sup>k</sup> napr. vaginálne krvácanie, hematospermia, postmenopauzálne krvácanie

<sup>l</sup> napr. kontúzia, poúrazový hematóm, poúrazové krvácanie

<sup>m</sup> napr. spontánne, súvisiace s liečebným postupom alebo traumatické intrakraniálne krvácanie

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Krvácanie

#### Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdiu PLATO

V tabuľke 2 sú uvedené celkové výsledky miery krvácania v štúdiu PLATO.

**Tabuľka 2 – Analýza celkových krvácajúcich príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 12. mesiaci (štúdia PLATO)**

	tikagrelor 90 mg dvakrát denne N=9235	klopidogrel N=9186	p-hodnota*
Veľké krvácania podľa PLATO celkovo	11,6	11,2	0,4336
Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácania podľa PLATO	5,8	5,8	0,6988
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s CABG	4,5	3,8	0,0264
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	3,1	2,3	0,0058



Veľké + malé krvácania podľa PLATO celkovo	16,1	14,6	0,0084
Veľké + malé krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	5,9	4,3	<0,0001
Veľké krvácania definované podľa kritérií TIMI	7,9	7,7	0,5669
Veľké + malé krvácania definované podľa kritérií TIMI	11,4	10,9	0,3272

**Definície kategórií krvácania:**

**Veľké fatálne/ život ohrozujúce krvácanie:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o viac ako 50 g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov alebo fatálne alebo intrakraniálne alebo intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca; alebo hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov alebo chirurgickú intervenciu.

**Veľké iné:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l alebo s transfúziou 2 až 3 jednotiek erytrocytov; alebo významne vysiľujúce krvácanie.

**Malé krvácanie:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo intrakraniálne krvácanie.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l.

\**p*-hodnota vypočítaná na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou

Tikagrelor a klopidoogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO, veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI (tabuľka 2). V porovnaní s klopidoogrelom sa však pri tikagrelore vyskytlo spolu viac veľkých a malých krvácaní podľa definície PLATO. Niekoľko pacientov v štúdií PLATO malo fatálne krvácania: 20 (0,2 %) pri tikagrelore a 23 (0,3 %) pri klopidoogrele (pozri časť 4.4).

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, geografické územie, súbežné ochorenia, súbežná liečba a anamnéza pacienta, vrátane prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo prekonaného prechodného ischemického záchvatu, neboli prediktívne z hľadiska celkového výskytu krvácaní, ani z hľadiska výskytu veľkého krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s liečebným postupom. Preto pre žiaden podtyp krvácania nebola konkrétna skupina identifikovaná ako riziková.

**Krvácanie súvisiace s CABG:**

V štúdií PLATO sa u 42 % z 1 584 pacientov (12 % kohorty), ktorí podstúpili zákrok CABG, vyskytlo veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa definície PLATO, bez rozdielu medzi liečebnými skupinami. Fatálne krvácanie súvisiace s CABG sa vyskytlo v každej liečebnej skupine u 6 pacientov (pozri časť 4.4).

**Krvácanie nesúvisiace s CABG a krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom:**

Tikagrelor a klopidoogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s CABG, ale výskyt veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI a výskyt veľkého a malého krvácania podľa kritérií TIMI bol častejší pri tikagrelore. Rovnako, po vylúčení všetkých krvácaní súvisiacich s liečebným postupom, sa viac krvácaní vyskytlo pri tikagrelore ako pri klopidoogrele (tabuľka 2). Ukončenie liečby pre krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom bolo častejšie pri tikagrelore (2,9 %) ako pri klopidoogrele (1,2 %;  $p < 0,001$ ).

**Intrakraniálne krvácanie:**

V skupine s tikagrelorom sa vyskytlo viac intrakraniálnych krvácaní nesúvisiacich s liečebným postupom ( $n = 27$  krvácaní u 26 pacientov, 0,3 %) ako v skupine s klopidoogrelom ( $n = 14$  krvácaní, 0,2 %), z ktorých bolo fatálnych 11 v skupine s tikagrelorom a 1 v skupine s klopidoogrelom.

V celkovom výskyte fatálnych krvácaní nebol žiadny rozdiel.

*Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdií PEGASUS*

V tabuľke 3 sú uvedené celkové výsledky udalostí súvisiacich s krvácaním v štúdií PEGASUS.

**Tabuľka 3 – Analýza celkových krvávacích príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 36. mesiaci (štúdia PEGASUS)**

	<b>tikagrelor 60 mg dvakrát denne + ASA N = 6 958</b>		<b>samotná ASA N = 6 996</b>	
<b>Koncový ukazovateľ bezpečnosti</b>	<b>KM %</b>	<b>Pomer rizika (95 % IS)</b>	<b>KM %</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Kategórie krvácania podľa kritérií TIMI</b>				
Veľké krvácania podľa TIMI	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatálne	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Iné veľké krvácania podľa TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania podľa TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania alebo krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
<b>Kategórie krvácania podľa definície PLATO</b>				
Veľké krvácania podľa PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatálne/život ohrozujúce	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Iné veľké krvácania podľa PLATO	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
Veľké alebo malé krvácania podľa PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

**Definície kategórií krvácania:**

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO klinicky zjavné prejavy hemorágie spojené s poklesom hemoglobínu (Hgb)  $\geq 50$  g/l, alebo 15 % pokles hematokritu (Hct) v prípade nedostupnosti údajov o Hgb.

**Fatálne krvácanie:** Krvávacá príhoda, ktorá viedla priamo k smrti v priebehu 7 dní.

**ICH:** Intrakraniálne krvácanie.

**Iné veľké krvácanie podľa TIMI:** Veľké non-fatálne krvácanie podľa TIMI iné než ICH.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l.

**Krvácanie vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI:** Vyžadujúce zásah, ALEBO vedúce k hospitalizácii, ALEBO vyžadujúce vyšetrenie.

**Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa PLATO:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca, ALEBO s hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov/inotropík alebo chirurgickú intervenciu, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov.

**Iné veľké krvácanie podľa PLATO:** Významne vysilujúce krvácanie, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l alebo s transfúziou 2 - 3 jednotiek erytrocytov.

**Malé krvácanie podľa PLATO:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

V štúdiu PEGASUS bol výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri tikagrelore v dávke 60 mg dvakrát denne vyšší ako pri samotnej ASA. Nepozorovalo sa zvýšené riziko fatálneho krvácania a pozorovalo sa len menej významné zvýšenie výskytu intrakraniálneho krvácania v porovnaní s liečbou samotnou ASA. V štúdiu sa vyskytlo niekoľko fatálnych krvávacích príhod, 11 (0,3 %) pri 60 mg tikagreloru a 12 (0,3 %) pri liečbe samotnou ASA. Pozorované zvýšené riziko výskytu veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri 60 mg tikagreloru bolo zapríčinené predovšetkým vyššou frekvenciou výskytu iného veľkého krvácania podľa kritérií TIMI zastúpeného udalosťami v gastrointestinálnej TOS.

Podobne zvýšený výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI bol pozorovaný aj pri kategóriách krvácania zahŕňajúcich veľké alebo malé krvácania podľa kritérií TIMI, veľké krvácania podľa definície PLATO a veľké alebo malé krvácania podľa definície PLATO (pozri tabuľku 3). Ukončenie liečby pre krvácanie bolo častejšie pri 60 mg tikagreloru (6,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA (1,5 %). Väčšina týchto krvácaní bola menej závažná (klasifikované ako krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa kritérií TIMI), napr. epistaxa, tvorba krvných podliatin a hematómov.

Profil krvácania pri 60 mg tikagreloru bol pre udalosti veľkého krvácania podľa kritérií TIMI, veľkého alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI a veľkého krvácania podľa definície PLATO konzistentný v rámci viacerých vopred definovaných podskupín (napr. podľa veku, pohlavia, hmotnosti, rasy, geografického regiónu, súbežných ochorení, súbežnej liečby a anamnézy).

**Intrakraniálne krvácanie:**

Pre 60 mg tikagreloru a liečbu samotnou ASA sa hlásili podobné miery výskytu spontánneho intrakraniálneho krvácania (n = 13, 0,2 % v oboch liečebných skupinách). Pri liečbe 60 mg tikagreloru (n = 15, 0,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA (n = 10, 0,1 %) sa preukázalo menej významné zvýšenie výskytu poúrazového intrakraniálneho krvácania a intrakraniálneho krvácania súvisiaceho s liečebným postupom. Pri 60 mg tikagreloru sa vyskytlo 6 fatálnych prípadov intrakraniálneho krvácania a pri liečbe samotnou ASA 5 prípadov. Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch liečebných skupinách nízky vzhľadom na to, že populácia štúdie sa vyznačovala významnou mierou komorbidít a KV rizikových faktorov.

### Dyspnoe

Pacienti liečení tikagrelorom hlásili dyspnoe, pocit sťaženého dýchania. V štúdií PLATO nežiaduce udalosti týkajúce sa dyspnoe (dyspnoe, kľudové dyspnoe, námahové dyspnoe, paroxyzmálne nočné dyspnoe a nočné dyspnoe) hlásili u 13,8 % pacientov liečených s tikagrelorom a u 7,8 % pacientov liečených s klopidogrelom. V štúdií PLATO u 2,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor a u 0,6 % pacientov užívajúcich klopidogrel skúšajúci považovali dyspnoe za príčinu súvisiacu s liečbou a málo prípadov bolo závažných (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (pozri časť 4.4). Väčšina hlásených príznakov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity a väčšinou sa hlásili ako jedna epizóda krátko po začatí liečby.

V porovnaní s klopidogrelom bolo u pacientov s astmou/CHOCHP, ktorí boli liečení tikagrelorom, zvýšené riziko výskytu nezávažného dyspnoe (3,29 % v prípade tikagreloru oproti 0,53 % v prípade klopidogrelu) a závažného dyspnoe (0,38 % v prípade tikagreloru oproti 0,0 % v prípade klopidogrelu). V absolútnom vyjadrení bolo toto riziko vyššie ako v celej populácii pacientov v štúdií PLATO. Tikagrelor sa musí užívať opatrne u pacientov s anamnézou astmy a/alebo CHOCHP (pozri časť 4.4).

Približne 30 % všetkých prípadov dyspnoe sa upravilo v priebehu 7 dní. Štúdie PLATO sa zúčastnili pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním, CHOCHP alebo astmou pred začatím skúšania; títo pacienti a starší pacienti hlásili najčastejšie dyspnoe. Kvôli dyspnoe sa liečba tikagrelorom vysadila u 0,9 % pacientov a liečba klopidogrelom u 0,1 % pacientov. Vyšší výskyt dyspnoe pri tikagrelore nesúvisí s novým alebo zhoršujúcim sa srdcovým alebo pľúcnym ochorením (pozri časť 4.4). Tikagrelor nemá vplyv na výsledky testov funkcie pľúc.

V štúdií PEGASUS sa dyspnoe hlásilo u 14,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne a u 5,5 % pacientov užívajúcich samotnú ASA. Rovnako ako v štúdií PLATO, väčšina hlásených prípadov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí hlásili dýchavičnosť boli starší a mali na začiatku častejšie dýchavičnosť, CHOCHP alebo astmu.

### Vyšetrenia

**Zvýšenie kyseliny močovej:** V štúdií PLATO došlo k zvýšeniu kyseliny močovej v sére nad hornú hranicu normálu u 22 % pacientov dostávajúcich tikagrelor, v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich klopidogrel. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty 9,1 % pre 90 mg tikagreloru, 8,8 % pre 60 mg tikagreloru a 5,5 % pre placebo. Priemerná hladina kyseliny močovej v sére sa pri tikagrelore zvýšila približne o 15 % v porovnaní so zvýšením približne o 7,5 % pri klopidogrele a po

ukončení léčby sa znížila približne o 7 % v prípade tikagreloru, v prípade klopidoogrelu sa však žiadne zníženie nezistilo. V štúdií PEGASUS sa zistilo reverzibilné zvýšenie priemerných hladín kyseliny močovej v sére o 6,3 % pre 90 mg tikagreloru a 5,6 % pre 60 mg tikagreloru, v porovnaní s 1,5 % znížením v skupine s placebom. V štúdií PLATO bola frekvencia novej artritídy 0,2 % pri tikagrelore oproti 0,1 % pri klopidoogrele. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty frekvencie dny/dnovej artritídy 1,6 % pre 90 mg tikagreloru, 1,5 % pre 60 mg tikagreloru a 1,1 % pre placebo.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

### **4.9 Predávkovanie**

Tikagrelor je v jednorazových dávkach až do 900 mg dobre znášaný. Gastrointestinálna toxicita bola určujúcim faktorom v štúdií zameranej na zvyšovanie jednorazovej dávky. Iné klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri predávkovaní, zahŕňajú dyspnoe a ventrikulárne pauzy (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa môžu objaviť vyššie uvedené potenciálne nežiaduce reakcie a je potrebné zvážiť monitorovanie EKG.

V súčasnosti nie je známe žiadne antidotum na zvrátenie účinkov tikagreloru a tikagrelor nie je dialyzovateľný (pozri časť 5.2). Liečba predávkovania sa má riadiť štandardnou lekárskou praxou na miestnej úrovni. Predpokladaným účinkom nadmerných dávok tikagreloru je predĺžené trvanie rizika krvácania, ktoré súvisí s inhibíciou krvných doštičiek. Transfúzia krvných doštičiek pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním (pozri časť 4.4). Ak dôjde ku krvácaniu, je potrebné prijať ďalšie príslušné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC24

#### Mechanizmus účinku

Brilique obsahuje tikagrelor patriaci do chemickej skupiny cyklopentyltriazolopyrimidínov (CPTP), ktorý je perorálnym, priamo pôsobiacim, selektívnym antagonistom, reverzibilne sa viažucim na receptor P2Y<sub>12</sub>, ktorý zabraňuje aktivácii a agregácii krvných doštičiek sprostredkovanou ADP a závislej na P2Y<sub>12</sub>. Tikagrelor nezabraňuje väzbe ADP, ale po naviazaní na receptor P2Y<sub>12</sub> zabraňuje signálnej transdukcii indukovanou ADP. Vzhľadom na to, že krvné doštičky sa podieľajú na vzniku a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotických ochorení, preukázalo sa, že inhibícia funkcie krvných doštičiek znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod, ako je smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda.

Tikagrelor tiež zvyšuje lokálne hladiny endogénneho adenosínu inhibíciou rovnovážnych nukleozidových transportérov-1 (ENT-1).

Zistilo sa, že tikagrelor u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS zvyrazňuje nasledujúce účinky indukované adenosínom: vazodilatácia (merané zvýšením koronárneho prietoku krvi u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS; bolesť hlavy), inhibícia funkcie krvných doštičiek (v plnej ľudskej krvi *in vitro*) a dyspnoe. Súvislosť medzi pozorovanými zvýšeniami adenosínu a klinickými výsledkami (napr. morbidita-mortalita) však nebola jasne vysvetlená.

## Farmakodynamické účinky

### Nástup účinku

Tikagrelor u pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou (CAD) užívajúcich ASA vykazuje rýchly nástup farmakologického účinku, čo sa preukázalo priemernou inhibíciou agregácie krvných doštičiek (IPA) tikagrelorom po 0,5 hodiny od podania nárazovej dávky 180 mg približne 41 %, s maximálnym účinkom na IPA 89 % po 2 – 4 hodinách od podania dávky a tento účinok pretrvával 2 – 8 hodín. U 90 % pacientov bol finálny rozsah IPA po 2 hodinách od podania dávky > 70 %.

### Odznievanie účinku

Pri plánovanom zákroku CABG existuje zvýšené riziko krvácania pre tikagrelor oproti klopidoogrelu, pokiaľ je liečba vysadená v kratšej dobe ako 96 hodín pred zákrokom.

### Údaje týkajúce sa prechodu na inú liečbu

Prechod z liečby klopidoogrelom v dávke 75 mg na tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne má za následok absolútne zvýšenie IPA o 26,4 % a prechod z liečby tikagrelorom na klopidoogrel má za následok absolútne zníženie IPA o 24,5 %. Pacientov možno prestaviť z liečby klopidoogrelom na tikagrelor bez akéhokoľvek prerušenia protidoštičkového účinku (pozri časť 4.2).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti tikagreloru je odvodený z dvoch skúšaní fázy 3:

- Štúdia PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], porovnávajúca tikagrelor oproti klopidoogrelu, oba podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.
- Štúdia PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], porovnávajúca tikagrelor v kombinácii s ASA oproti liečbe samotnou ASA.

### Štúdia PLATO (akútny koronárny syndróm)

Do štúdie PLATO bolo zahrnutých 18 624 pacientov, u ktorých v priebehu ostatných 24 hodín došlo k nástupu príznakov nestabilnej anginy pectoris (unstable angina, UA), infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI) alebo infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI), a ktorí spoiatku dostávali medikamentóznú liečbu alebo sa u nich vykonala perkutánná koronárna intervencia (PCI) alebo CABG.

### Klinická účinnosť

Pri dennom podávaní ASA preukázal tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne v prevencii výskytu združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody, lepší účinok ako klopidoogrel v dávke 75 mg denne, na tomto rozdiel sa podieľal najmä výskyt KV smrti a IM. Pacienti dostali 300 mg nárazovú dávku klopidoogrelu (prípadne 600 mg v prípade PCI) alebo 180 mg tikagreloru.

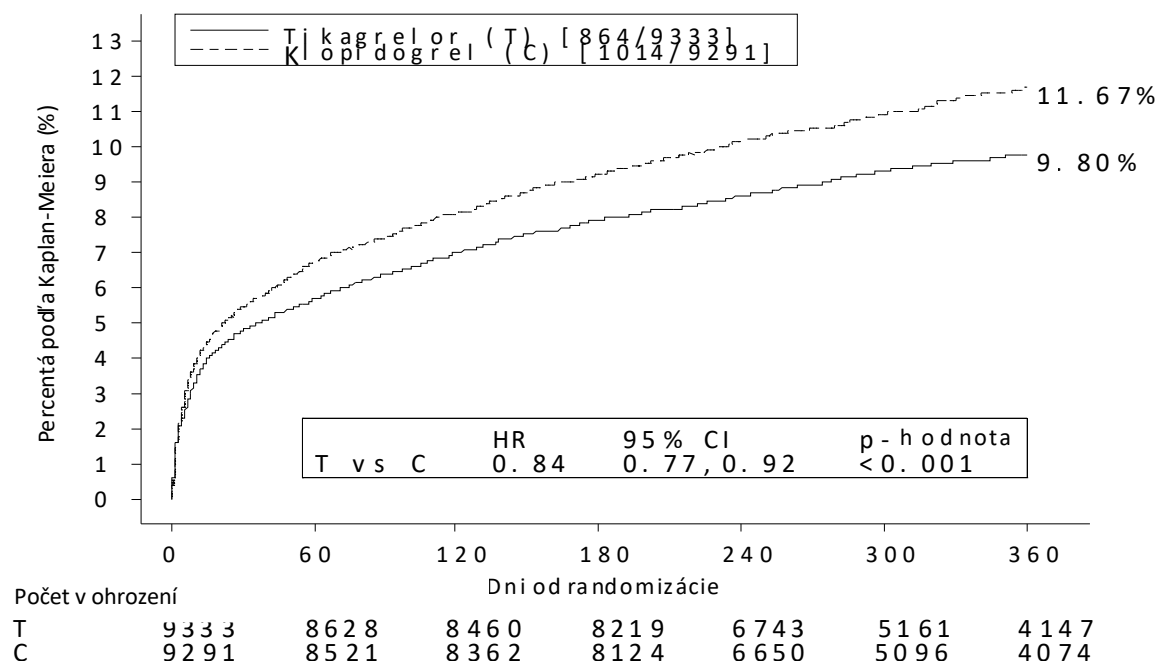
Výsledok liečby sa prejavil skoro (zníženie absolútneho rizika [ARR] 0,6 % a zníženie relatívneho rizika [RRR] 12 % po 30 dňoch) a účinok liečby ostal rovnaký po celé obdobie 12 mesiacov, ARR/rok bolo 1,9 % a RRR 16 %. To naznačuje, že je vhodné liečiť pacientov tikagrelorom 90 mg dvakrát denne až 12 mesiacov (pozri časť 4.2). Liečbou 54 pacientov s AKS tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 aterotrombotickej príhode; liečbou 91 pacientov tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 KV smrti (pozri obrázok 1 a tabuľku 4).

Účinok liečby tikagrelorom sa popri klopidoogrele ukazuje ako konzistentný v rámci rôznych podskupín pacientov, vrátane členenia podľa hmotnosti, pohlavia, diabetu v anamnéze, prechodného ischemického záchvatu alebo nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo revaskularizácie, súbežnej liečby zahŕňajúcej liečbu heparínmi, inhibítormi GpIIb/IIIa a inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5), podľa diagnózy, u ktorej sa sledovali koncové ukazovatele (STEMI, NSTEMI alebo UA) a podľa zámeru liečebného postupu pri randomizácii (invazívny alebo medikamentózny).

Pozorovala sa málo významná súčinnosť liečby a geografického územia, pričom podľa pomeru rizika (HR) pre primárny koncový ukazovateľ zo svetového hľadiska vychádza priaznivejšie účinnosť tikagreloru s výnimkou Severnej Ameriky, kde vychádza priaznivejšie účinnosť klopidoogrelu, ktorá predstavovala približne 10 % celkovej skúmanej populácie (p-hodnota interakcie = 0,045). Výskumné analýzy poukázali na možnú súvislosť s dávkou ASA tak, že znížená účinnosť tikagreloru sa pozorovala pri zvyšujúcich sa dávkach ASA. Pri dlhodobom podávaní ASA s tikagrelorom má byť rozmedzie dennej dávky 75 - 150 mg (pozri časť 4.2 a 4.4).

Obrázok 1 vyjadruje odhad rizika prvého výskytu akejkoľvek udalosti zahrnutej do združeného koncového ukazovateľa účinnosti.

**Obrazok 1 Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievej mozgovej príhody (štúdia PLATO)**



Tikagrelor v porovnaní s klopidoogrelom znížil výskyt primárneho združeného koncového ukazovateľa rovnako u pacientov s UA/NSTEMI ako aj u pacientov so STEMI (tabuľka 4). Liečbu liekom Brilique 90 mg dvakrát denne spolu s nízkou dávkou ASA možno teda použiť u pacientov s AKS (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]); vrátane pacientov, ktorí dostávajú medikamentóznú liečbu a pacientov, u ktorých sa vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo koronárny artériový by-pass (CABG).

**Tabuľka 4 – Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PLATO)**

	<b>tikagrelor 90 mg dvakrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 333</b>	<b>klopidogrel 75 mg jedenkrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/rok)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95 % IS)</b>	<b>p-hodnota</b>
KV smrť/IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
So zámerom invazívneho zákroku	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
So zámerom medikamentózne liečby	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV smrť	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (s vylúčením tichého IM) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Cievna mozgová príhoda	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Úmrtnosť zo všetkých príčin, IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV smrť, IM celkovo, cievna mozgová príhoda, SRI, RI, TIA alebo iná ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Úmrtnosť zo všetkých príčin	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitívna trombóza stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = zníženie absolútneho rizika; RRR = zníženie relatívneho rizika = (1 - pomer rizika) x 100 %. Hodnoty s negatívnym RRR naznačujú zvýšenie relatívneho rizika.

<sup>b</sup>S vylúčením tichého IM.

<sup>c</sup>SRI = ťažká rekurentná ischemia (serious recurrent ischaemia); RI = rekurentná ischemia (recurrent ischaemia); TIA = prechodný ischemický záchvat (transient ischaemic attack); ATE = arteriálna trombotická príhoda. IM celkovo zahŕňa tichý IM, s dátumom, kedy bol zistený.

<sup>d</sup>Nominálna hladina významnosti (significance value); všetky ostatné sú formálne štatisticky významné vopred definovaným hierarchickým testovaním.

#### *Genetická podštúdia štúdie PLATO*

Genotypizáciou CYP2C19 a ABCB1 u 10 285 pacientov v štúdiu PLATO sa zistili súvislosti medzi skupinami genotypu a výsledkami štúdie PLATO. Lepší účinok tikagreloru oproti klopidogrelu v znížení výskytu závažných KV príhod nebol významne ovplyvnený genotypom CYP2C19 alebo ABCB1 pacienta. Podobne ako v celej štúdiu PLATO sa celkový výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO pri tikagrelore a klopidogrele neodlišoval, bez ohľadu na genotyp CYP2C19 alebo ABCB1. Výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO nesúvisiacich s CABG bol pri tikagrelore

v porovnaní s klopidogrelom zvýšený u pacientov s jednou alebo viacerými nefunkčnými alelami CYP2C19, ale podobný ako pri klopidogrele u pacientov bez nefunkčnej alely.

#### *Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti*

Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti (KV smrť, IM, cievna mozgová príhoda alebo veľké krvácanie podľa definície PLATO celkovo) naznačuje, že klinický prínos účinnosti tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom nie je kompenzovaný udalosťami súvisiacimi s veľkým krvácaním (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92;  $p = 0,0257$ ) v priebehu 12 mesiacov od AKS.

#### *Klinická bezpečnosť*

Podštúdia s Holterovým monitorovaním:

Na sledovanie výskytu ventrikulárnych páуз a iných epizód arytmií počas štúdie PLATO skúšajúci vykonali Holterovo monitorovanie u podskupiny takmer 3 000 pacientov, z ktorých približne 2 000 malo záznam aj v akútnej fáze ich AKS a aj po jednom mesiaci. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt ventrikulárnych páуз  $\geq 3$  sekundy. Ventrikulárne pauzy sa u pacientov v akútnej fáze vyskytovali častejšie pri tikagrelore (6,0 %) ako pri klopidogrele (3,5 %); a po 1 mesiaci to bolo 2,2 % pri tikagrelore a 1,6 % pri klopidogrele (pozri časť 4.4). Nárast výskytu ventrikulárnych páуз v akútnej fáze AKS bol v skupine s tikagrelorom výraznejší u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) v anamnéze (9,2 % oproti 5,4 % u pacientov bez CHF v anamnéze; v skupine s klopidogrelom to bolo 4,0 % u pacientov s CHF v anamnéze oproti 3,6 % u pacientov bez CHF v anamnéze). Tento rozdiel sa po 1 mesiaci nevyskytoval: 2,0 % oproti 2,1 % pri tikagrelore pre pacientov s a bez CHF v anamnéze a 3,8 % oproti 1,4 % pri klopidogrele. Tento rozdiel nesúvisel so žiadnymi nežiaducimi klinickými dôsledkami (vrátane zavedenia kardiostimulátora) v tejto populácii pacientov.

#### *Štúdia PEGASUS (anamnéza infarktu myokardu)*

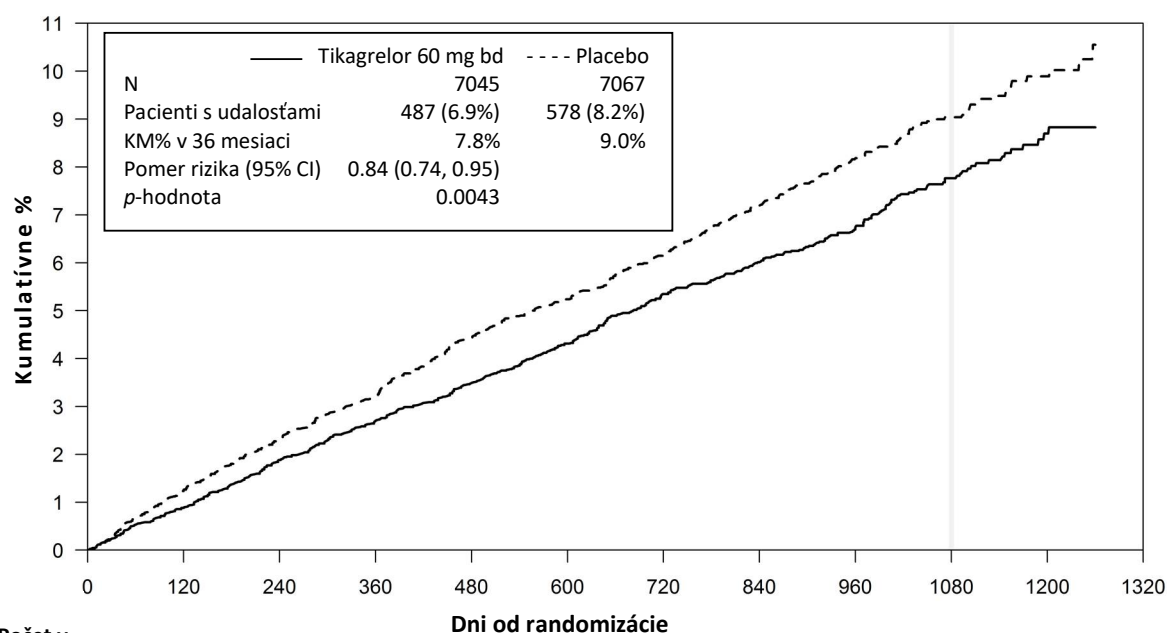
Štúdia PEGASUS TIMI-54 bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s paralelnou skupinou a s dĺžkou určenou počtom udalostí potrebných pre štatistické vyhodnotenie (event-driven), zahŕňajúca 21 162 pacientov, ktorá hodnotila prevenciu aterotrombotických príhod pri tikagrelore podávanom v 2 dávkach (buď 90 mg dvakrát denne alebo 60 mg dvakrát denne) v kombinácii s nízkou dávkou ASA (75 – 150 mg), v porovnaní s liečbou samotnou ASA u pacientov s IM v anamnéze a ďalšími rizikovými faktormi aterotrombózy.

Pacienti boli vhodní na zaradenie do štúdie, ak boli vo veku 50 rokov alebo starší, mali IM v anamnéze (1 až 3 roky pred randomizáciou) a mali aspoň jeden z nasledujúcich rizikových faktorov aterotrombózy: vek  $\geq 65$  rokov, diabetes mellitus vyžadujúci liečbu, druhý predchádzajúci IM, potvrdenú CAD postihujúcu viaceré cievy alebo chronickú dysfunkciu obličiek v non-terminálnom štádiu.

Pacienti neboli vhodní na zaradenie do štúdie, ak sa u nich počas obdobia štúdie plánoval použitie antagonistu receptorov P2Y<sub>12</sub>, dipyridamol, cilostazol alebo antikoagulačná liečba; ak mali krvávacú poruchu alebo ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo intrakraniálne krvácanie v anamnéze, nádor centrálného nervového systému alebo abnormalitu intrakraniálnych ciev; ak mali v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov gastrointestinálne krvácanie alebo veľký chirurgický zákrok v priebehu predchádzajúcich 30 dní.



**Obrázok 2 – Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievej mozgovaj príhody (štúdia PEGASUS)**



Počet v riziku	Dni od randomizácie										
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

**Tabuľka 5 – Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PEGASUS)**

Charakteristika	tikagrelor 60 mg dvakrát denne + ASA N = 7 045			samotná ASA N = 7 067		p-hodnota
	Pacienti s udalosťami	KM %	HR (95 % IS)	Pacienti s udalosťami	KM %	
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>						
Združený pre KV smrť/IM/cievnu mozgovú príhodu	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
KV smrť	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IM	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Cievna mozgová príhoda	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
<b>Sekundárny koncový ukazovateľ</b>						
KV smrť	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Úmrtnosť zo všetkých príčin	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Pomer rizika (HR) a p-hodnota sú vypočítané osobitne pre tikagrelor oproti liečbe samotnou ASA na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou. Percentá KM vypočítané po 36 mesiacoch.

Poznámka: počty prvých udalostí pre zložky KV smrť, IM a cieвна mozgová príhoda sú skutočné počty prvých udalostí pre každú zo zložiek a nesčítavajú sa do počtu udalostí v združenom koncovom ukazovateli.

(s) Predstavuje štatistickú významnosť (significance).

IS = interval spoľahlivosti; KV = kardiovaskulárna; HR = pomer rizika; KM = Kaplanov-Meierov odhad; IM = infarkt myokardu;

N = počet pacientov.

Oba režimy s tikagrelorom, 60 mg dvakrát denne a 90 mg dvakrát denne, v kombinácii s ASA preukázali lepší účinok v prevencii aterotrombotických príhod v porovnaní so samotnou ASA (združený koncový ukazovateľ: KV smrť, IM a cieвна mozgová príhoda), s konzistentným účinkom liečby počas celého obdobia štúdie a dosiahnutím RRR 16 % a ARR 1,27 % pre 60 mg tikagreloru a RRR 15 % a ARR 1,19 % pre 90 mg tikagreloru.

Hoci bol profil účinnosti 90 mg a 60 mg dávky podobný, bolo dokázané, že nižšia dávka je lepšie znášaná a má lepší bezpečnostný profil v súvislosti s rizikom krvácania a dyspnoe. Preto sa na prevenciu aterotrombotických príhod (KV smrť, IM a cieвна mozgová príhoda) u pacientov s IM v anamnéze a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody odporúča iba Brilique 60 mg dvakrát denne podávaný súbežne s ASA.

V porovnaní so samotnou ASA, tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ KV smrti, IM a cievej mozgovej príhody. Každá zo zložiek prispela k zníženiu primárneho združeného koncového ukazovateľa (RRR KV smrti 17 %, RRR IM 16 % a RRR cievej mozgovej príhody 25 %).

RRR pre združený koncový ukazovateľ od 1. do 360. dňa (RRR 17 %) a od 361. dňa ďalej (RRR 16 %) bolo podobné. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru za 3 roky predĺženej liečby.

Nebol nájdený žiadny dôkaz o prínose (neprišlo k zníženiu primárneho koncového ukazovateľa zloženého z KV úmrtia, infarktu myokardu a cievej mozgovej príhody, ale zvýšeniu závažného krvácania), pri užívaní tikagrelor 60 mg dvakrát denne u klinicky stabilných pacientov > 2 roky od infarktu myokardu alebo viac ako jeden rok po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP (pozri tiež časť 4.2).

#### *Klinická bezpečnosť*

Počet prerušení liečby s tikagrelorom 60 mg kvôli krvácaniu a dýchavičnosti bola vyššia u pacientov > 75 rokov (42 %) ako u mladších pacientov (rozmedzie: 23-31 %), s rozdielom v porovnaní s placebom vyšším ako 10 % (42 % vs. 29 %), u pacientov > 75 rokov.

#### Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií fázy III s paralelnými skupinami (HESTIA 3) bolo 193 pediatrických pacientov (vo veku 2 rokov do menej ako 18 rokov) s kosáčikovitou anémiou randomizovaných na užívanie placebo alebo tikagreloru v dávkach od 15 mg do 45 mg dvakrát denne v závislosti od telesnej hmotnosti. Tikagrelor viedol k strednej inhibícii krvných doštičiek 35 % pred podaním dávky a 56 % inhibícii krvných doštičiek 2 hodiny po podaní dávky v rovnovážnom stave.

V porovnaní s placebom sa nezaznamenal žiadny klinický prínos tikagreloru v miere výskytu vazo-okluzívnych kríz.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Brilique vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a infarktomyokardu (IM) v anamnéze (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika tikagreloru je lineárna a expozícia tikagreloru a aktívnemu metabolitu (AR-C124910XX) je približne úmerná dávke až po dávku 1 260 mg.

### Absorpcia

K absorpcii tikagreloru dochádza rýchlo, s mediánom  $t_{max}$  približne 1,5 hodiny. Tvorba hlavného cirkulujúceho metabolitu AR-C124910XX (tiež aktívneho) z tikagreloru je rýchla s mediánom  $t_{max}$  približne 2,5 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým dobrovoľníkom je  $C_{max}$  529 ng/ml a AUC 3 451 ng\*h/ml. Pomer metabolit/pôvodné liečivo pre  $C_{max}$  je 0,28 a pre AUC 0,42. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX u pacientov s IM v anamnéze bola vo všeobecnosti podobná farmakokinetike v populácii s AKS. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy štúdie PEGASUS bol medián  $C_{max}$  tikagreloru v rovnovážnom stave 391 ng/ml a AUC 3 801 ng\*h/ml pre dávku 60 mg tikagreloru. Pre dávku 90 mg tikagreloru bola  $C_{max}$  v rovnovážnom stave 627 ng/ml a AUC 6 255 ng\*h/ml.

Priemerná absolútna biologická dostupnosť tikagreloru sa odhadla na 36 %. Príjem potravy s vysokým obsahom tukov mal za následok zvýšenie AUC tikagreloru o 21 % a zníženie  $C_{max}$  aktívneho metabolitu o 22 %, na  $C_{max}$  tikagreloru a na AUC aktívneho metabolitu však nemal žiadny vplyv. Tieto malé zmeny sa považujú za klinicky minimálne významné, preto sa tikagrelor môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tikagrelor ako aj jeho aktívny metabolit sú substrátmi P-gp.

Orodispergovateľné tablety tikagreloru rozpustené v slinách a prehltnuté bez vody alebo suspendované vo vode a podávané nazogastrickou sondou do žalúdka boli bioekvivalentné s filmom obalenými tabletami vcelku (AUC a  $C_{max}$  v rozmedzí 80-125 % pre tikagrelor a aktívny metabolit). Po rozpustení dispergovateľnej tablety v slinách a prehltnutí s vodou bola AUC tikagreloru rovnaká, zatiaľ čo  $C_{max}$  bola približne o 15 % nižšia ako pre filmom obalenú tabletu. Pozorovaný malý rozdiel v  $C_{max}$  pravdepodobne nemá klinický význam.

### Distribúcia

Distribučný objem tikagreloru v rovnovážnom stave je 87,5 l. Tikagrelor a aktívny metabolit sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (> 99,0 %).

### Biotransformácia

CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus tikagreloru a tvorbu aktívneho metabolitu a ich interakcie s inými substrátmi CYP3A sú v rozmedzí od aktivácie po inhibíciu.

Hlavným metabolitom tikagreloru je AR-C124910XX, ktorý je na základe dôkazu jeho väzby na doštičkový receptor P2Y<sub>12</sub> pre ADP v podmienkach *in vitro* tiež aktívny. Systémová expozícia aktívnemu metabolitu predstavuje približne 30 – 40 % systémovej expozície tikagreloru.

### Eliminácia

Primárnou cestou eliminácie tikagreloru je metabolizácia v pečeni. V prípade podávania rádioizotopom značeného tikagreloru sa zachytí v priemere približne 84 % rádioizotopom značenej dávky (57,8 % v stolici, 26,5 % v moči). Detegované množstvá tikagreloru a aktívneho metabolitu v moči v oboch prípadoch predstavovali menej ako 1 % dávky. Primárnou cestou eliminácie aktívneho metabolitu je s najväčšou pravdepodobnosťou biliárna sekrécia. Priemerná hodnota  $t_{1/2}$  pre tikagrelor bola približne 7 hodín a pre aktívny metabolit 8,5 hodín.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

U starších osôb ( $\geq 75$  rokov) s AKS v porovnaní s mladšími pacientmi sa farmakokinetickou analýzou populácie zistilo zvýšenie expozície tikagreloru (približne 25 % pre  $C_{max}$  aj AUC) a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.2).

#### Pediatrická populácia

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 4.2 a 5.1). V štúdiu HESTIA 3 sa pacientom vo veku 2 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 12$  až  $\leq 24$  kg podával tikagrelor vo forme dispergovateľných 15 mg tabliet určených deťom v dávke 15 mg dvakrát denne, s telesnou hmotnosťou  $> 24$  až  $\leq 48$  kg v dávke 30 mg dvakrát denne a s telesnou hmotnosťou  $> 48$  kg v dávke 45 mg dvakrát denne. Na základe farmakokinetickej analýzy

populácie bol medián AUC v rozmedzí od 1 095 ng\*h/ml do 1 458 ng\*h/ml a medián  $C_{max}$  v rozmedzí od 143 ng/ml do 206 ng/ml v rovnovážnom stave.

#### Pohlavie

U žien sa v porovnaní s mužmi zaznamenalo zvýšenie expozície tikagreloru a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek bola expozícia tikagreloru približne o 20 % nižšia a expozícia aktívnemu metabolitu približne o 17 % vyššia.

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia na hemodialýze bola hodnota AUC po podaní 90 mg tikagreloru v deň bez dialýzy o 38 % vyššia a  $C_{max}$  o 51 % vyššia v porovnaní s osobami s normálnou renálnou funkciou. Podobné zvýšenie expozície sa pozorovalo po podaní tikagreloru bezprostredne pred dialýzou (49 % a 61 %, v uvedenom poradí), čo svedčí o tom, že tikagrelor nie je dialyzovateľný. Expozícia aktívnemu metabolitu sa zvýšila v menšej miere (AUC 13-14 % a  $C_{max}$  17-36 %). Vplyv tikagreloru na inhibíciu agregácie krvných doštičiek (IPA) nezávisel od dialýzy u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia a bol podobný ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

$C_{max}$  tikagreloru bol o 12 % a AUC o 23 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnými zdravými osobami, účinok tikagreloru na IPA bol však u oboch skupín podobný. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov, ktorí mali stredne závažné alebo závažné východiskové zvýšenie jedného alebo viacerých vyšetrení funkcie pečene, boli plazmatické koncentrácie tikagreloru v priemere podobné alebo mierne vyššie v porovnaní s pacientmi bez východiskových zvýšení. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Etnická príslušnosť

Priemerná biologická dostupnosť je u pacientov ázijského pôvodu o 39 % vyššia ako u belochov. Biologická dostupnosť tikagreloru u pacientov, ktorí sami uviedli černošský pôvod bola o 18 % nižšia ako u belochov, v klinických farmakologických štúdiách bola expozícia ( $C_{max}$  a AUC) tikagreloru u Japoncov približne o 40 % (o 20 % po úprave podľa telesnej hmotnosti) vyššia ako u belochov. Expozícia u pacientov, ktorí sami uviedli hispánsky alebo latinskoamerický pôvod bola podobná ako u belochov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje týkajúce sa tikagreloru a jeho hlavného metabolitu nepreukázali neprijateľné riziko nežiaducich účinkov u ľudí na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxického potenciálu.

Pri klinicky relevantných hladinách expozície sa pozorovalo gastrointestinálne podráždenie u niekoľkých druhov zvierat (pozri časť 4.8).

Pri vysokých dávkach tikagreloru sa u samíc potkanov preukázal zvýšený výskyt nádorov maternice (adenokarcinómov) a zvýšený výskyt adenómov pečene. Pravdepodobným mechanizmom vzniku nádorov maternice je hormonálna nerovnováha, ktorá u potkanov môže viesť k vzniku nádorov. Pravdepodobným mechanizmom vzniku adenómov pečene je indukcia enzýmov v pečeni špecifických pre hlodavce. Relevantnosť týchto zistení týkajúcich sa karcinogenity sa preto považuje za nepravdepodobnú pre ľudí.

U potkanov sa pozorovali menej významné vývinové anomálie pri dávkach toxických pre samicu (bezpečnostný pomer 5,1). U králikov sa pozorovalo mierne oneskorenie dozrievania pečene a vývoja skeletu plodu u samíc, ktorým boli podávané vysoké dávky, bez známkov materskej toxicity (bezpečnostný pomer 4,5).

Štúdie na potkanoch a králikoch sa preukázali reprodukčnú toxicitu s mierne zníženým nárastom telesnej hmotnosti brezivých samíc a so zníženou životaschopnosťou a zníženou pôrodnou hmotnosťou mláďat s oneskoreným rastom. Tikagrelor spôsoboval nepravidelné cykly (najmä predĺžené cykly) u samíc potkanov, nemal však vplyv na celkovú fertilitu samcov a samíc potkanov. Farmakokinetické štúdie s rádioizotopom značeným tikagrelorom preukázali, že pôvodné liečivo a jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do materského mlieka (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol (E421)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
krospovidón (E1202)  
xylitol (E967)  
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341)  
stearyl-fumarát sodný  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
bezvodý koloidný oxid kremičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blister s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky s 8 alebo 10 tabletami; škatule s 10 x 1 tabletami (1 blister), škatule s 56 x 1 tabletami (7 blistrov) a škatule s 60 x 1 tabletami (6 blistrov).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/10/655/012-014

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. december 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júl 2015

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 60 mg filmom obalené tablety  
tikagrelor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg tikagreloru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

brilique 60 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 60 mg tablety  
tikagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

symbol slnko/mesiac

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**KALENDÁROVÝ BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 60 mg tablety  
tikagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po Ut St Št Pia So Ne  
symbol slnko/mesiac

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 90 mg filmom obalené tablety  
tikagrelor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
100 x 1 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/10/655/001 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/655/002 180 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/655/003 14 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/655/004 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/655/005 168 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/655/006 100 x 1 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

brilique 90 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER S PERFORÁCIOU UMOŽŇUJÚCOU ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 90 mg tablety  
tikagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 90 mg tablety  
tikagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

symbol slnko/mesiac

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**KALENDÁROVÝ BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 90 mg tablety  
tikagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po Ut St Št Pia So Ne  
symbol slnko/mesiac

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 90 mg orodispergovateľné tablety  
tikagrelor

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 x 1 orodispergovateľných tabliet  
56 x 1 orodispergovateľných tabliet  
60 x 1 orodispergovateľných tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/10/655/012 10 x 1 orodispergovateľných tabliet  
EU/1/10/655/013 56 x 1 orodispergovateľných tabliet  
EU/1/10/655/014 60 x 1 orodispergovateľných tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

brilique 90 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER S PERFORÁCIOU UMOŽŇUJÚCOU ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Brilique 90 mg orodispergovateľné tablety  
tikagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Brilique 60 mg filmom obalené tablety tikagrelor

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Brilique a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brilique
3. Ako užívať Brilique
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Brilique
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Brilique a na čo sa používa

##### Čo je Brilique

Brilique obsahuje liečivo nazývané tikagrelor. Patrí do skupiny liečiv nazývaných protidoštičkové liečivá.

##### Na čo sa Brilique používa

Brilique v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (iné protidoštičkové liečivo) sa má používať len u dospelých. Dostali ste tento liek, pretože ste mali:

- srdcový infarkt, pred viac ako rokom.

Znižuje u vás riziko ďalšieho srdcového infarktu, cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia na ochorenie postihujúce vaše srdce alebo krvné cievy.

##### Ako Brilique účinkuje

Brilique pôsobí na bunky nazývané „krvné doštičky“ (tiež nazývané trombocyty). Tieto veľmi malé krvné bunky sa podieľajú na zastavení krvácania tým, že vzájomným zhlukovaním vyplnia drobné otvory v krvných cievach, ktoré sú porezané alebo poškodené.

Krvné doštičky však môžu tvoriť zrazeniny aj vo vnútri ochorením poškodených krvných ciev v srdci a v mozgu. To môže byť veľmi nebezpečné, pretože:

- zrazenina môže úplne prerušiť zásobovanie krvou, čo môže spôsobiť srdcový infarkt (infarkt myokardu) alebo cievnu mozgovú príhodu, alebo
- zrazenina môže čiastočne upchať krvné cievy vedúce do srdca, čím znižuje prívod krvi do srdca a môže spôsobovať bolesť na hrudníku, ktorej intenzita sa mení (nazývaná „nestabilná angina pectoris“).

Brilique pomáha zabraňovať zhlukovaniu krvných doštičiek. Týmto sa znižuje riziko tvorby krvnej zrazeniny, ktorá by mohla brániť prietoku krvi.



## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brilique

### Neužívajte Brilique:

- ak ste alergický na tikagrelor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak v súčasnosti krvácate.
- ak ste mali cievnu mozgovú príhodu spôsobenú krvácaním do mozgu.
- ak máte ťažké ochorenie pečene.
- ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:
  - ketokonazol (používaný na liečbu hubových infekcií)
  - klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií)
  - nefazodón (antidepresívum)
  - ritonavir a atazanavir (používané na liečbu infekcie HIV a liečbu AIDS)

Neužívajte Brilique, ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, predtým ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Brilique, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak je u vás zvýšené riziko krvácania z dôvodu:
  - nedávneho ťažkého zranenia
  - nedávneho chirurgického zákroku (vrátane stomatologického, porozprávajte sa o tom so svojim zubným lekárom)
  - ochorenia, ktoré ovplyvňuje zrážanlivosť krvi
  - nedávneho krvácania zo žalúdka alebo čreva (ako napríklad pri žalúdočnom vrede alebo „polypoch“ v hrubom čreve).
- ak je u vás plánovaný chirurgický zákrok (vrátane stomatologického) kedykoľvek v priebehu užívania Brilique. Je to z dôvodu zvýšeného rizika krvácania. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Brilique 5 dní pred zákrokom.
- ak máte neobvykle pomalý tep srdca (obvykle nižší ako 60 úderov za minútu) a nemáte zavedený prístroj, ktorý stimuluje vaše srdce (kardiostimulátor).
- ak máte astmu alebo iné problémy s pľúcami alebo ťažkosti s dýchaním.
- ak sa u vás vyvinie nepravidelné dýchanie ako je zrýchlenie, spomalenie alebo krátke pauzy v dýchaní. Váš lekár rozhodne, či potrebujete ďalšie vyšetrenie.
- ak ste mali akékoľvek problémy s pečeňou alebo ste v minulosti mali akékoľvek ochorenie, ktoré postihlo vašu pečeň.
- ak ste mali krvné testy, ktoré ukázali vyššie než zvyčajné množstvo kyseliny močovej.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), predtým ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užívate Brilique aj heparín:

- Váš lekár vám možno odoberie vzorku krvi na diagnostické vyšetrenie, ak existuje podozrenie na zriedkavú poruchu krvných doštičiek spôsobenú heparínom. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, že užívate Brilique aj heparín, pretože Brilique môže ovplyvňovať diagnostické vyšetrenie.

### Deti a dospelí

Brilique sa neodporúča podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

### Iné lieky a Brilique

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Brilique môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Brilique.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:

- rosuvastatín (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)

- viac ako 40 mg simvastatínu alebo lovastatínu denne (používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)
- rifampicín (antibiotikum)
- fenytoín, karbamazepín a fenobarbital (používané na kontrolu záchvatov)
- digoxín (používaný na liečbu srdcového zlyhávania)
- cyklosporín (používaný na zníženie obranných mechanizmov vášho tela)
- chinidín a diltiazem (používané na liečbu neobvyklého srdcového rytmu)
- betablokátory a verapamil (používané na liečbu vysokého krvného tlaku)
- morfín a iné opioidy (používané na liečbu silnej bolesti)

Obzvlášť informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, ktoré zvyšujú riziko krvácania:

- „perorálne antikoagulanciá“ často označované ako „lieky na zriedenie krvi“, ktoré zahŕňajú warfarín.
- nesteroidové protizápalové lieky (skrátene NSAID), ktoré sa často používajú na zmiernenie bolesti, ako sú ibuprofén a naproxén.
- selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (skrátene SSRI) užívané ako antidepresíva, ako sú paroxetín, sertralín a citalopram.
- ďalšie lieky, ako sú ketokonazol (používaný na liečbu hubových infekcií), klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií), nefazodón (antidepresívum), ritonavir a atazanavir (používané na liečbu infekcie HIV a liečbu AIDS), cisaprid (používaný na liečbu pálenia záhy), námeľové alkaloidy (používané na liečbu migrény a bolesti hlavy).

Informujte svojho lekára aj o tom, že vzhľadom na užívanie Brilique môžete mať zvýšené riziko krvácania, ak vám lekár predpíše fibrinolytiká, často označované ako „lieky používané na rozpúšťanie krvných zrazenín“, ako sú streptokináza alebo altepláza.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo ak môžete otehotnieť, užívanie Brilique sa neodporúča. Počas užívania tohto lieku majú ženy používať spoľahlivé antikoncepčné metódy na zabránenie otehotnenia.

Predtým ako začnete užívať tento liek, povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania Brilique v tomto období.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Brilique ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Buďte opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak počas užívania Brilique pociťujete závrat alebo zmätenosť.

### **Obsah sodíka**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Brilique**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko lieku užiť**

- Zvyčajná dávka je jedna 60 mg tableta dvakrát denne. Pokračujte v užívaní Brilique tak dlho, ako vám nariadil lekár.

- Tento liek užívajte každý deň približne v rovnakom čase (napr. jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer).

### **Užívanie Brilique s ďalšími liekmi na zrážanie krvi**

Váš lekár vám zvyčajne povie, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú. Toto liečivo sa nachádza v mnohých liekoch určených na zabránenie tvorby zrazenín. Váš lekár určí, akú dávku máte užívať (zvyčajne v rozmedzí 75 - 150 mg denne).

### **Ako užívať Brilique**

- Tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Ak sa pozriete na blister, môžete si overiť, kedy ste naposledy užili tabletu Brilique. Je na ňom nakreslené slnko (pre rannú dávku) a mesiac (pre večernú dávku). Podľa tohto zistíte, či ste dávku užili.

### **Ak máte problémy s prehĺtaním tablety**

Ak máte problémy s prehĺtaním tablety, môžete ju rozdrviť a zmiešať s vodou nasledovne:

- Rozdrvte tabletu na jemný prášok.
- Nasypte prášok do pohára, ktorý je do polovice naplnený vodou.
- Zamiešajte a ihneď vypite.
- Vypláchnite prázdny pohár ďalším pol pohárom vody a vypite ho, aby ste sa uistili, že v pohári nezostali zvyšky lieku.

Ak ste hospitalizovaný v nemocnici, môžu vám tabletu podať zmiešanú s vodou a podávať sondou cez nos (nazogastrická sonda).

### **Ak užijete viac Brilique, ako máte**

Ak užijete viac Brilique, ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo bezodkladne choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou. Môže vám hroziť zvýšené riziko krvácania.

### **Ak zabudnete užiť Brilique**

- Ak zabudnete užiť dávku lieku, užite nasledujúcu dávku ako zvyčajne.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v tom istom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Brilique**

Neprestaňte užívať Brilique predtým, ako sa poradíte so svojim lekárom. Tento liek užívajte pravidelne a tak dlho, ako vám ho lekár predpisuje. Ak prestanete Brilique užívať, môže sa u vás zvýšiť riziko ďalšieho infarktu alebo cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia na ochorenie postihujúce vaše srdce alebo krvné cievy.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Brilique ovplyvňuje zrážanie krvi, väčšina vedľajších účinkov preto súvisí s krvácaním. Ku krvácaniu môže dôjsť v ktorejkoľvek časti tela. Niektoré krvácanie je časté (ako tvorba krvných podliatin a krvácanie z nosa). Silné krvácanie je menej časté, ale môže byť život ohrozujúce.

**Okamžite vyhľadajte lekára, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho – môžete potrebovať neodkladnú liečbu:**

- **Krvácanie do mozgu alebo vo vnútri lebky je menej častý vedľajší účinok a môže spôsobiť prejavy cievnej mozgovej príhody ako sú:**

- náhla strata citlivosti alebo slabosť rúk, nôh alebo tváre, najmä ak postihuje iba jednu stranu tela
  - náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo ťažkosť s porozumením reči iných osôb
  - náhle problémy s chôdzou alebo strata rovnováhy alebo koordinácie
  - náhly pocit závratu alebo náhla silná bolesť hlavy bez známej príčiny
- **Prejavy krvácania ako sú:**
    - krvácanie, ktoré je silné alebo ktoré neviete zastaviť
    - nezvyčajné krvácanie alebo krvácanie, ktoré trvá dlho
    - ružový, červený alebo hnedý moč
    - vracanie červenej krvi alebo zvratky pripomínajúce „kávovú usadeninu“
    - červená alebo čierna stolica (pripomínajúca decht)
    - vykašliavanie alebo vracanie krvných zrazenín
- **Mdloby (synkopa)**
    - dočasná strata vedomia pre náhly pokles prúdenia krvi do mozgu (časté)
- **Prejavy problému so zrážanlivosťou krvi nazývaného trombotická trombocytopenická purpura (TTP) ako sú:**
    - horúčka, fialové škvrny (nazývané purpura) na koži alebo v ústach, ktoré môžu a nemusia byť sprevádzané zožltnutím pokožky alebo očí (žltáčka), nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo zmätenosťou

**Poradíte sa so svojim lekárom, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:**

- **Pocit dýchavičnosti – je veľmi častý.** Môže byť spôsobený vaším srdcovým ochorením alebo inou príčinou alebo môže byť vedľajším účinkom Brilique. Dýchavičnosť súvisiaca s Brilique je vo všeobecnosti mierna a charakterizovaná ako náhle, nečakané lapanie po dychu vyskytujúce sa zvyčajne v pokoji a môže sa objaviť počas prvých týždňov liečby a u mnohých pacientov môže vymiznúť. Ak máte pocit, že sa vaša dýchavičnosť zhoršuje alebo pretrváva dlhý čas, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či si tento stav vyžaduje liečbu alebo ďalšie vyšetrenia.

**Ďalšie možné vedľajšie účinky**

**Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi (pozorovaná vo vyšetreniach krvi)
- krvácanie spôsobené poruchami krvi

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- krvné podliatiny
- bolesť hlavy
- pocit závratu alebo pocit točenia hlavy
- hnačka alebo porucha trávenia
- pocit na vracanie (nevoľnosť)
- zápcha
- vyrážka
- svrbenie
- silná bolesť a opuch kĺbov – sú to prejavy dny
- pocit závratu alebo omámenia, alebo zahmlené videnie – sú to prejavy nízkeho krvného tlaku
- krvácanie z nosa
- krvácanie po chirurgickom zákroku alebo krvácanie po porezaní (napríklad počas holenia) a z rán vo väčšom rozsahu ako je bežné
- krvácanie z výstelky žalúdka (vred)
- krvácajúce d'asná

### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- alergická reakcia – vyrážka, svrbenie alebo opuchnutá tvár, alebo opuchnuté pery/jazyk môžu byť prejavy alergickej reakcie
- zmätenosť
- problémy so zrakom spôsobené krvou v oku
- krvácanie z pošvy väčšieho rozsahu alebo krvácanie objavujúce sa v čase mimo bežného (menštruačného) krvácania
- krvácanie do kĺbov a svalov spôsobujúce bolestivý opuch
- krv v uchu
- vnútorné krvácanie, ktoré môže spôsobiť závrat alebo pocit omámenia

### **Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

- nezvyčajne nízky tep srdca (zvyčajne nižší ako 60 úderov za minútu)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Brilique**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Brilique obsahuje**

- Liečivo je tikagrelor. Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg tikagreloru.

- Ďalšie zložky sú:

*Jadro tablety:* manitol (E421), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná soľ karboxymetylškrobu A, hydroxypropylcelulóza (E463), stearát horečnatý (E470b).

*Filmový obal tablety:* hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, čierny oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

### **Ako vyzerá Brilique a obsah balenia**

Filmom obalená tableta (tableta): tablety sú okrúhle, obojstranne vypuklé, ružové filmom obalené tablety s označením „60“ nad „T“ na jednej strane.

Brilique je dostupný v:

- štandardných blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v škatuliach s obsahom 60 a 180 tabliet.
- kalendárových blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v škatuliach s obsahom 14, 56 a 168 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

Výrobca:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## Písomná informácia pre používateľa

### Brilique 90 mg filmom obalené tablety tikagrelor

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Brilique a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brilique
3. Ako užívať Brilique
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Brilique
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Brilique a na čo sa používa

##### Čo je Brilique

Brilique obsahuje liečivo nazývané tikagrelor. Patrí do skupiny liečiv nazývaných protidoštičkové liečivá.

##### Na čo sa Brilique používa

Brilique v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (iné protidoštičkové liečivo) sa má používať len u dospelých. Dostali ste tento liek, pretože ste mali:

- srdcový infarkt, alebo
- nestabilnú anginu pectoris (angina pectoris alebo bolesť na hrudníku, ktorá nie je dostatočne pod kontrolou).

Znižuje u vás riziko ďalšieho srdcového infarktu, cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia na ochorenie postihujúce vaše srdce alebo krvné cievy.

##### Ako Brilique účinkuje

Brilique pôsobí na bunky nazývané „krvné doštičky“ (tiež nazývané trombocyty). Tieto veľmi malé krvné bunky sa podieľajú na zastavení krvácania tým, že vzájomným zhlukovaním vyplnia drobné otvory v krvných cievach, ktoré sú porezané alebo poškodené.

Krvné doštičky však môžu tvoriť zrazeniny aj vo vnútri ochorením poškodených krvných ciev v srdci a v mozgu. To môže byť veľmi nebezpečné, pretože:

- zrazenina môže úplne prerušiť zásobovanie krvou, čo môže spôsobiť srdcový infarkt (infarkt myokardu) alebo cievnu mozgovú príhodu, alebo
- zrazenina môže čiastočne upchať krvné cievy vedúce do srdca, čím znižuje prívod krvi do srdca a môže spôsobiť bolesť na hrudníku, ktorej intenzita sa mení (nazývaná „nestabilná angina pectoris“).

Brilique pomáha zabráňovať zhlukovaniu krvných doštičiek. Týmto sa znižuje riziko tvorby krvnej zrazeniny, ktorá by mohla brániť prietoku krvi.



## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brilique

### Neužívajte Brilique:

- ak ste alergický na tikagrelor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak v súčasnosti krvácate.
- ak ste mali cievnu mozgovú príhodu spôsobenú krvácaním do mozgu.
- ak máte ťažké ochorenie pečene.
- ak užívate ktorúkoľvek z nasledujúcich liečiv:
  - ketokonazol (používaný na liečbu hubových infekcií)
  - klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií)
  - nefazodón (antidepresívum)
  - ritonavir a atazanavir (používané na liečbu infekcie HIV a liečbu AIDS)

Neužívajte Brilique, ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, predtým ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Brilique, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak je u vás zvýšené riziko krvácania z dôvodu:
  - nedávneho ťažkého zranenia
  - nedávneho chirurgického zákroku (vrátane stomatologického, porozprávajte sa o tom so svojim zubným lekárom)
  - ochorenia, ktoré ovplyvňuje zrážanlivosť krvi
  - nedávneho krvácania zo žalúdka alebo čreva (ako napríklad pri žalúdočnom vrede alebo „polypoch“ v hrubom čreve).
- ak je u vás plánovaný chirurgický zákrok (vrátane stomatologického) kedykoľvek v priebehu užívania Brilique. Je to z dôvodu zvýšeného rizika krvácania. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Brilique 5 dní pred zákrokom.
- ak máte neobvykle pomalý tep srdca (obvykle nižší ako 60 úderov za minútu) a nemáte zavedený prístroj, ktorý stimuluje vaše srdce (kardiostimulátor).
- ak máte astmu alebo iné problémy s pľúcami alebo ťažkosti s dýchaním.
- ak sa u vás vyvinie nepravidelné dýchanie ako je zrýchlenie, spomalenie alebo krátke pauzy v dýchaní. Váš lekár rozhodne, či potrebujete ďalšie vyšetrenie.
- ak ste mali akékoľvek problémy s pečeňou alebo ste v minulosti mali akékoľvek ochorenie, ktoré postihlo vašu pečeň.
- ak ste mali krvné testy, ktoré ukázali vyššie než zvyčajné množstvo kyseliny močovej.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), predtým ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užívate Brilique aj heparín:

- Váš lekár vám možno odoberie vzorku krvi na diagnostické vyšetrenie, ak existuje podozrenie na zriedkavú poruchu krvných doštičiek spôsobenú heparínom. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, že užívate Brilique aj heparín, pretože Brilique môže ovplyvňovať diagnostické vyšetrenie.

### Deti a dospelí

Brilique sa neodporúča podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

### Iné lieky a Brilique

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Brilique môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Brilique.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate ktorúkoľvek z nasledujúcich liečiv:

- rosuvastatín (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)

- viac ako 40 mg simvastatínu alebo lovastatínu denne (používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)
- rifampicín (antibiotikum)
- fenytoín, karbamazepín a fenobarbital (používané na kontrolu záchvatov)
- digoxín (používaný na liečbu srdcového zlyhávania)
- cyklosporín (používaný na zníženie obranných mechanizmov vášho tela)
- chinidín a diltiazem (používané na liečbu neobvyklého srdcového rytmu)
- betablokátory a verapamil (používané na liečbu vysokého krvného tlaku)
- morfín a iné opioidy (používané na liečbu silnej bolesti)

Obzvlášť informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, ktoré zvyšujú riziko krvácania:

- „perorálne antikoagulanciá“ často označované ako „lieky na zriedenie krvi“, ktoré zahŕňajú warfarín.
- nesteroidové protizápalové lieky (skrátene NSAID), ktoré sa často používajú na zmiernenie bolesti, ako sú ibuprofén a naproxén.
- selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (skrátene SSRI) užívané ako antidepresíva, ako sú paroxetín, sertralín a citalopram.
- ďalšie lieky, ako sú ketokonazol (používaný na liečbu hubových infekcií), klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií), nefazodón (antidepresívum), ritonavir a atazanavir (používané na liečbu infekcie HIV a liečbu AIDS), cisaprid (používaný na liečbu pálenia záhy), námeľové alkaloidy (používané na liečbu migrény a bolesti hlavy).

Informujte svojho lekára aj o tom, že vzhľadom na užívanie Brilique môžete mať zvýšené riziko krvácania, ak vám lekár predpíše fibrinolytiká, často označované ako „lieky používané na rozpúšťanie krvných zrazenín“, ako sú streptokináza alebo altepláza.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo ak môžete otehotnieť, užívanie Brilique sa neodporúča. Počas užívania tohto lieku majú ženy používať spoľahlivé antikoncepčné metódy na zabránenie otehotnenia.

Predtým ako začnete užívať tento liek, povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania Brilique v tomto období.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Brilique ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Buďte opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak počas užívania Brilique pociťujete závrat alebo zmätenosť.

### **Obsah sodíka**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Brilique**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko lieku užiť**

- Začiatková dávka predstavuje 2 tablety podané naraz (nárazová dávka 180 mg). Táto dávka sa vám zvyčajne podá v nemocnici.

- Po tejto začiatkovej dávke je zvyčajná dávka jedna 90 mg tableta dvakrát denne až do 12 mesiacov, pokiaľ lekár nerozhodne inak.
- Tento liek užívajte každý deň približne v rovnakom čase (napr. jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer).

### **Užívanie Brilique s ďalšími liekmi na zrážanie krvi**

Váš lekár vám zvyčajne povie, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú. Toto liečivo sa nachádza v mnohých liekoch určených na zabránenie tvorby zrazenín. Váš lekár určí, akú dávku máte užívať (zvyčajne v rozmedzí 75 - 150 mg denne).

### **Ako užívať Brilique**

- Tabletu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Ak sa pozriete na blister, môžete si overiť, kedy ste naposledy užili tabletu Brilique. Je na ňom nakreslené slnko (pre rannú dávku) a mesiac (pre večernú dávku). Podľa tohto zistíte, či ste dávku užili.

### **Ak máte problémy s prehltnutím tablety**

Ak máte problémy s prehltnutím tablety, môžete ju rozdrviť a zmiešať s vodou nasledovne:

- Rozdrvte tabletu na jemný prášok.
- Nasypte prášok do pohára, ktorý je do polovice naplnený vodou.
- Zamiešajte a ihneď vypite.
- Vypláchnite prázdny pohár ďalším pol pohárom vody a vypite ho, aby ste sa uistili, že v pohári nezostali zvyšky lieku.

Ak ste hospitalizovaný v nemocnici, môžu vám tabletu podať zmiešanú s vodou a podávať sondou cez nos (nazogastrická sonda).

### **Ak užijete viac Brilique, ako máte**

Ak užijete viac Brilique, ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo bezodkladne choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou. Môže vám hroziť zvýšené riziko krvácania.

### **Ak zabudnete užiť Brilique**

- Ak zabudnete užiť dávku lieku, užite nasledujúcu dávku ako zvyčajne.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v tom istom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Brilique**

Neprestaňte užívať Brilique predtým, ako sa poradíte so svojim lekárom. Tento liek užívajte pravidelne a tak dlho, ako vám ho lekár predpisuje. Ak prestanete Brilique užívať, môže sa u vás zvýšiť riziko ďalšieho infarktu alebo cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia na ochorenie postihujúce vaše srdce alebo krvné cievy.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Brilique ovplyvňuje zrážanie krvi, väčšina vedľajších účinkov preto súvisí s krvácaním. Ku krvácaniu môže dôjsť v ktorejkoľvek časti tela. Niektoré krvácanie je časté (ako tvorba krvných podliatin a krvácanie z nosa). Silné krvácanie je menej časté, ale môže byť život ohrozujúce.

**Okamžite vyhľadajte lekára, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho – môžete potrebovať neodkladnú liečbu:**

- **Krvácanie do mozgu alebo vo vnútri lebky je menej častý vedľajší účinok a môže spôsobiť prejavy cievnej mozgovej príhody ako sú:**
  - náhla strata citlivosti alebo slabosť rúk, nôh alebo tváre, najmä ak postihuje iba jednu stranu tela
  - náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo ťažkosťami s porozumením reči iných osôb
  - náhle problémy s chôdzou alebo strata rovnováhy alebo koordinácie
  - náhly pocit závratu alebo náhla silná bolesť hlavy bez známej príčiny
- **Prejavy krvácania ako sú:**
  - krvácanie, ktoré je silné alebo ktoré neviete zastaviť
  - nezvyčajné krvácanie alebo krvácanie, ktoré trvá dlho
  - ružový, červený alebo hnedý moč
  - vracanie červenej krvi alebo zvratky pripomínajúce „kávovú usadeninu“
  - červená alebo čierna stolica (pripomínajúca decht)
  - vykašliavanie alebo vracanie krvných zrazenín
- **Mdloby (synkopa)**
  - dočasná strata vedomia pre náhly pokles prúdenia krvi do mozgu (časté)
- **Prejavy problému so zrážanlivosťou krvi nazývaného trombotická trombocytopenická purpura (TTP) ako sú:**
  - horúčka, fialové škvrny (nazývané purpura) na koži alebo v ústach, ktoré môžu a nemusia byť sprevádzané zožltnutím pokožky alebo očí (žltacka), nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo zmätenosťou.

**Poradíte sa so svojím lekárom, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:**

- **Pocit dýchavičnosti – je veľmi častý.** Môže byť spôsobený vašim srdcovým ochorením alebo inou príčinou alebo môže byť vedľajším účinkom Brilique. Dýchavičnosť súvisiaca s Brilique je vo všeobecnosti mierna a charakterizovaná ako náhle, nečakané lapanie po dychu vyskytujúce sa zvyčajne v pokoji a môže sa objaviť počas prvých týždňov liečby a u mnohých pacientov môže vymiznúť. Ak máte pocit, že sa vaša dýchavičnosť zhoršuje alebo pretrváva dlhý čas, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či si tento stav vyžaduje liečbu alebo ďalšie vyšetrenia.

**Ďalšie možné vedľajšie účinky**

**Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi (pozorovaná vo vyšetreniach krvi)
- krvácanie spôsobené poruchami krvi

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- krvné podliatiny
- bolesť hlavy
- pocit závratu alebo pocit točenia hlavy
- hnačka alebo porucha trávenia
- pocit na vracanie (nevoľnosť)
- zápcha
- vyrážka
- svrbenie
- silná bolesť a opuch kĺbov – sú to prejavy dny
- pocit závratu alebo omámenia, alebo zahmlené videnie – sú to prejavy nízkeho krvného tlaku
- krvácanie z nosa
- krvácanie po chirurgickom zákroku alebo krvácanie po porezaní (napríklad počas holenia) a z rán vo väčšom rozsahu ako je bežné

- krvácanie z výstelky žalúdka (vred)
- krvácajúce d'asna

#### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- alergická reakcia – vyrážka, svrbenie alebo opuchnutá tvár, alebo opuchnuté pery/jazyk môžu byť prejavy alergickej reakcie
- zmätenosť
- problémy so zrakom spôsobené krvou v oku
- krvácanie z pošvy väčšieho rozsahu alebo krvácanie objavujúce sa v čase mimo bežného (menštruačného) krvácania
- krvácanie do kĺbov a svalov spôsobujúce bolestivý opuch
- krv v uchu
- vnútorné krvácanie, ktoré môže spôsobiť závrat alebo pocit omámenia

#### **Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

- nezvyčajne nízky tep srdca (zvyčajne nižší ako 60 úderov za minútu)

#### **Hlásenie vedľ'ajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľ'ajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľ'ajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľ'ajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľ'ajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Brilique**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Brilique obsahuje**

- Liečivo je tikagrelor. Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

- Ďalšie zložky sú:

*Jadro tablety:* manitol (E421), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná soľ karboxymetylškrobu A, hydroxypropylcelulóza (E463), stearát horečnatý (E470b).

*Filmový obal tablety:* hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), mastenec, makrogol 400, žltý oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Brilique a obsah balenia**

Filmom obalená tableta (tableta): tablety sú okrúhle, obojstranne vypuklé, žlté filmom obalené tablety s označením „90“ nad „T“ na jednej strane.

Brilique je dostupný v:

- štandardných blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v škatuliach s obsahom 60 a 180 tabliet.
- kalendárových blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v škatuliach s obsahom 14, 56 a 168 tabliet.
- blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivéj dávky v škatuli s obsahom 100 x 1 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

Výrobca:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 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.  
Τηλ: +30 2 106871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

#### **România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## Písomná informácia pre používateľa

### Brilique 90 mg orodispergovateľné tablety tikagrelor

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Brilique a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brilique
3. Ako užívať Brilique
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Brilique
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Brilique a na čo sa používa**

##### **Čo je Brilique**

Brilique obsahuje liečivo nazývané tikagrelor. Patrí do skupiny liečiv nazývaných protidoštičkové liečivá.

##### **Na čo sa Brilique používa**

Brilique v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (iné protidoštičkové liečivo) sa má používať len u dospelých. Dostali ste tento liek, pretože ste mali:

- srdcový infarkt, alebo
- nestabilnú anginu pectoris (angina pectoris alebo bolesť na hrudníku, ktorá nie je dostatočne pod kontrolou).

Znižuje u vás riziko ďalšieho srdcového infarktu, cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia na ochorenie postihujúce vaše srdce alebo krvné cievy.

##### **Ako Brilique účinkuje**

Brilique pôsobí na bunky nazývané „krvné doštičky“ (tiež nazývané trombocyty). Tieto veľmi malé krvné bunky sa podieľajú na zastavení krvácania tým, že vzájomným zhlukovaním vyplnia drobné otvory v krvných cievach, ktoré sú porezané alebo poškodené.

Krvné doštičky však môžu tvoriť zrazeniny aj vo vnútri ochorením poškodených krvných ciev v srdci a v mozgu. To môže byť veľmi nebezpečné, pretože:

- zrazenina môže úplne prerušiť zásobovanie krvou, čo môže spôsobiť srdcový infarkt (infarkt myokardu) alebo cievnu mozgovú príhodu, alebo
- zrazenina môže čiastočne upchať krvné cievy vedúce do srdca, čím znižuje prívod krvi do srdca a môže spôsobiť bolesť na hrudníku, ktorej intenzita sa mení (nazývaná „nestabilná angina pectoris“).

Brilique pomáha zabraňovať zhlukovaniu krvných doštičiek. Týmto sa znižuje riziko tvorby krvnej zrazeniny, ktorá by mohla brániť prietoku krvi.



## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Brilique

### Neužívajte Brilique:

- ak ste alergický na tikagrelor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak v súčasnosti krvácate.
- ak ste mali cievnu mozgovú príhodu spôsobenú krvácaním do mozgu.
- ak máte ťažké ochorenie pečene.
- ak užívate ktorúkoľvek z nasledujúcich liečiv:
  - ketokonazol (používaný na liečbu hubových infekcií)
  - klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií)
  - nefazodón (antidepresívum)
  - ritonavir a atazanavir (používané na liečbu infekcie HIV a liečbu AIDS)

Neužívajte Brilique, ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, predtým ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Brilique, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak je u vás zvýšené riziko krvácania z dôvodu:
  - nedávneho ťažkého zranenia
  - nedávneho chirurgického zákroku (vrátane stomatologického, porozprávajte sa o tom so svojim zubným lekárom)
  - ochorenia, ktoré ovplyvňuje zrážanlivosť krvi
  - nedávneho krvácania zo žalúdka alebo čreva (ako napríklad pri žalúdočnom vrede alebo „polypoch“ v hrubom čreve).
- ak je u vás plánovaný chirurgický zákrok (vrátane stomatologického) kedykoľvek v priebehu užívania Brilique. Je to z dôvodu zvýšeného rizika krvácania. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Brilique 5 dní pred zákrokom.
- ak máte neobvykle pomalý tep srdca (obvykle nižší ako 60 úderov za minútu) a nemáte zavedený prístroj, ktorý stimuluje vaše srdce (kardiostimulátor).
- ak máte astmu alebo iné problémy s pľúcami alebo ťažkosti s dýchaním.
- ak sa u vás vyvinie nepravidelné dýchanie ako je zrýchlenie, spomalenie alebo krátke pauzy v dýchaní. Váš lekár rozhodne, či potrebujete ďalšie vyšetrenie.
- ak ste mali akékoľvek problémy s pečeňou alebo ste v minulosti mali akékoľvek ochorenie, ktoré postihlo vašu pečeň.
- ak ste mali krvné testy, ktoré ukázali vyššie než zvyčajné množstvo kyseliny močovej.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), predtým ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užívate Brilique aj heparín:

- Váš lekár vám možno odoberie vzorku krvi na diagnostické vyšetrenie, ak existuje podozrenie na zriedkavú poruchu krvných doštičiek spôsobenú heparínom. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, že užívate Brilique aj heparín, pretože Brilique môže ovplyvňovať diagnostické vyšetrenie.

### Deti a dospievajúci

Brilique sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

### Iné lieky a Brilique

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Brilique môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov a niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Brilique.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate ktorúkoľvek z nasledujúcich liečiv:

- rosuvastatín (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)

- viac ako 40 mg simvastatínu alebo lovastatínu denne (používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)
- rifampicín (antibiotikum)
- fenytoín, karbamazepín a fenobarbital (používané na kontrolu záchvatov)
- digoxín (používaný na liečbu srdcového zlyhávania)
- cyklosporín (používaný na zníženie obranných mechanizmov vášho tela)
- chinidín a diltiazem (používané na liečbu neobvyklého srdcového rytmu)
- betablokátory a verapamil (používané na liečbu vysokého krvného tlaku)
- morfín a iné opioidy (používané na liečbu silnej bolesti)

Obzvlášť informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, ktoré zvyšujú riziko krvácania:

- „perorálne antikoagulanciá“ často označované ako „lieky na zriedenie krvi“, ktoré zahŕňajú warfarín.
- nesteroidové protizápalové lieky (skrátene NSAID), ktoré sa často používajú na zmiernenie bolesti, ako sú ibuprofén a naproxén.
- selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (skrátene SSRI) užívané ako antidepresíva, ako sú paroxetín, sertralín a citalopram.
- ďalšie lieky, ako sú ketokonazol (používaný na liečbu hubových infekcií), klaritromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií), nefazodón (antidepresívum), ritonavir a atazanavir (používané na liečbu infekcie HIV a liečbu AIDS), cisaprid (používaný na liečbu pálenia záhy), námeľové alkaloidy (používané na liečbu migrény a bolesti hlavy).

Informujte svojho lekára aj o tom, že vzhľadom na užívanie Brilique môžete mať zvýšené riziko krvácania, ak vám lekár predpíše fibrinolytiká, často označované ako „lieky používané na rozpúšťanie krvných zrazenín“, ako sú streptokináza alebo altepláza.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo ak môžete otehotnieť, užívanie Brilique sa neodporúča. Počas užívania tohto lieku majú ženy používať spoľahlivé antikoncepčné metódy na zabránenie otehotnenia.

Predtým ako začnete užívať tento liek, povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania Brilique v tomto období.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Brilique ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Buďte opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak počas užívania Brilique pociťujete závrat alebo zmätenosť.

### **Obsah sodíka**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Brilique**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko lieku užiť**

- Začiatková dávka predstavuje 2 tablety podané naraz (nárazová dávka 180 mg). Táto dávka sa vám zvyčajne podá v nemocnici.

- Po tejto začiatkovej dávke je zvyčajná dávka jedna 90 mg tableta dvakrát denne až do 12 mesiacov, pokiaľ lekár nerozhodne inak.
- Tento liek užívajte každý deň približne v rovnakom čase (napr. jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer).

#### **Užívanie Brilique s ďalšími liekmi na zrážanie krvi**

Váš lekár vám zvyčajne povie, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú. Toto liečivo sa nachádza v mnohých liekoch určených na zabránenie tvorby zrazenín. Váš lekár určí, akú dávku máte užívať (zvyčajne v rozmedzí 75 - 150 mg denne).

#### **Ako užívať Brilique**

Neotvárajte blister, pokiaľ nenastal čas na užitie vášho lieku.

- Odrhnete fóliu blistra a vyberte tabletu – nepretláčajte ju cez fóliu, tableta sa môže rozdrviť.
- Položte tabletu na jazyk a nechajte ju rozpustiť.
- Potom ju môžete prehltnúť s vodou alebo bez vody.
- Tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.

Ak ste hospitalizovaný v nemocnici, môžu vám tabletu podať zmiešanú s vodou a podávať sondou cez nos (nazogastrická sonda).

#### **Ak užijete viac Brilique, ako máte**

Ak užijete viac Brilique, ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo bezodkladne choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou. Môže vám hroziť zvýšené riziko krvácania.

#### **Ak zabudnete užiť Brilique**

- Ak zabudnete užiť dávku lieku, užite nasledujúcu dávku ako zvyčajne.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v tom istom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Brilique**

Neprestaňte užívať Brilique predtým, ako sa poradíte so svojim lekárom. Tento liek užívajte pravidelne a tak dlho, ako vám ho lekár predpisuje. Ak prestanete Brilique užívať, môže sa u vás zvýšiť riziko ďalšieho infarktu alebo cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia na ochorenie postihujúce vaše srdce alebo krvné cievy.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Brilique ovplyvňuje zrážanie krvi, väčšina vedľajších účinkov preto súvisí s krvácaním. Ku krvácaniu môže dôjsť v ktorejkoľvek časti tela. Niektoré krvácanie je časté (ako tvorba krvných podliatin a krvácanie z nosa). Silné krvácanie je menej časté, ale môže byť život ohrozujúce.

#### **Okamžite vyhľadajte lekára, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho – môžete potrebovať neodkladnú liečbu:**

- **Krvácanie do mozgu alebo vo vnútri lebky je menej častý vedľajší účinok a môže spôsobiť prejavy cievnej mozgovej príhody ako sú:**
  - náhla strata citlivosti alebo slabosť rúk, nôh alebo tváre, najmä ak postihuje iba jednu stranu tela
  - náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo ťažkosťami s porozumením reči iných osôb
  - náhle problémy s chôdzou alebo strata rovnováhy alebo koordinácie
  - náhly pocit závratu alebo náhla silná bolesť hlavy bez známej príčiny

- **Prejavy krvácania ako sú:**
  - krvácanie, ktoré je silné alebo ktoré neviete zastaviť
  - nezvyčajné krvácanie alebo krvácanie, ktoré trvá dlho
  - ružový, červený alebo hnedý moč
  - vracanie červenej krvi alebo zvratky pripomínajúce „kávovú usadeninu“
  - červená alebo čierna stolica (pripomínajúca decht)
  - vykašliavanie alebo vracanie krvných zrazenín
- **Mdloby (synkopa)**
  - dočasná strata vedomia pre náhly pokles prúdenia krvi do mozgu (časté)
- **Prejavy problému so zrážanlivosťou krvi nazývaného trombotická trombocytopenická purpura (TTP) ako sú:**
  - horúčka, fialové škvrny (nazývané purpura) na koži alebo v ústach, ktoré môžu a nemusia byť sprevádzané zožltnutím pokožky alebo očí (žltacka), nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo zmätenosťou.

**Poradte sa so svojím lekárom, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:**

- **Pocit dýchavičnosti – je veľmi častý.** Môže byť spôsobený vašim srdcovým ochorením alebo inou príčinou alebo môže byť vedľajším účinkom Brilique. Dýchavičnosť súvisiaca s Brilique je vo všeobecnosti mierna a charakterizovaná ako náhle, nečakané lapanie po dychu vyskytujúce sa zvyčajne v pokoji a môže sa objaviť počas prvých týždňov liečby a u mnohých pacientov môže vymiznúť. Ak máte pocit, že sa vaša dýchavičnosť zhoršuje alebo pretrváva dlhý čas, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či si tento stav vyžaduje liečbu alebo ďalšie vyšetrenia.

**Ďalšie možné vedľajšie účinky**

**Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)**

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi (pozorovaná vo vyšetreniach krvi)
- krvácanie spôsobené poruchami krvi

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- krvné podliatiny
- bolesť hlavy
- pocit závratu alebo pocit točenia hlavy
- hnačka alebo porucha trávenia
- pocit na vracanie (nevoľnosť)
- zápcha
- vyrážka
- svrbenie
- silná bolesť a opuch kĺbov – sú to prejavy dny
- pocit závratu alebo omámenia, alebo zahmlené videnie – sú to prejavy nízkeho krvného tlaku
- krvácanie z nosa
- krvácanie po chirurgickom zákroku alebo krvácanie po porezaní (napríklad počas holenia) a z rán vo väčšom rozsahu ako je bežné
- krvácanie z výstelky žalúdka (vred)
- krvácajúce ďasná

**Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- alergická reakcia – vyrážka, svrbenie alebo opuchnutá tvár, alebo opuchnuté pery/jazyk môžu byť prejavy alergickej reakcie
- zmätenosť
- problémy so zrakom spôsobené krvou v oku
- krvácanie z pošvy väčšieho rozsahu alebo krvácanie objavujúce sa v čase mimo bežného (menštruačného) krvácania

- krvácanie do kĺbov a svalov spôsobujúce bolestivý opuch
- krv v uchu
- vnútorné krvácanie, ktoré môže spôsobiť závrat alebo pocit omámenia

#### **Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)**

- nezvyčajne nízky tep srdca (zvyčajne nižší ako 60 úderov za minútu)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Brilique**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Brilique obsahuje**

- Liečivo je tikagrelor. Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.
- Ďalšie zložky sú:  
manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E460), krospondón (E1202), xylitol (E967), bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341), stearyl-fumarát sodný, hydroxypropylcelulóza (E463), bezvodý koloidný oxid kremičitý.

#### **Ako vyzerá Brilique a obsah balenia**

Orodispergovateľné tablety sú okrúhle, ploché, biele až bledoružové so skosenými hranami s označením „90“ nad „TI“ na jednej strane.

Brilique je dostupný v:

- blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v škatuliach s obsahom 10 x 1, 56 x 1 a 60 x 1 orodispergovateľných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

Výrobca:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>