

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tikagreloori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ümmargused kaksikkumerad roosad tabletid, mille ühel küljel on märgistus '60' tähe 'T' kohal, teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Brilique, manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega, on näidustatud aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on:

- äge koronaarsündroom või
- anamneesis müokardiinfarkt ja esineb kõrge aterotrombootilise tüsistuse tekkerisk (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid, kes kasutavad Brilique'i, peavad iga päev manustama atsetüülsalitsüülhapet (ASA) madalas säilitusannuses 75...150 mg, v.a juhul kui spetsiaalselt see on vastunäidustatud.

Ägeda koronaarsündroomid

Ravi Brilique'iga tuleb alustada ühekordse 180 mg küllastusannusega (kaks 90 mg tabletti) ja seejärel jätkata annusega 90 mg kaks korda ööpäevas. Ravi Brilique'iga annuses 90 mg kaks korda ööpäevas on ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) patsientidel soovitatav jätkata 12 kuud, v.a. juhul kui ravi katkestamine on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1).

ASA ärajätmist võib kaaluda pärast 3 kuud ÄKS-iga patsientidel, kellele on tehtud perkutaanse koronaarinterventsiooni (*percutaneous coronary intervention*, PCI) protseduur ja kellel on suurenenud veritsusrisk. Sellisel juhul tuleb tikagreloori kasutamist tromboosivastase monoterapiiana jätkata 9 kuu vältel (vt lõik 4.4).

Müokardiinfarkt anamneesis

Kui vähemalt 12 kuud tagasi tekkinud müokardiinfarktiga (MI) anamneesis ja kõrge aterotrombootilise tüsistuse riskiga patsiendid vajavad pikaajalist ravi, on soovitatav annus Brilique 60 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Ravi võib alustada ilma katkestamata jätkuravina pärast algset üheaastast Brilique 90 mg ravi või pärast ravi teiste adenosiindifosfaadi (ADP) retseptorite inhibiitoritega kõrge aterotrombootilise tüsistuse tekkeriskiga ÄKS patsientidel. Ravi võib alustada ka kuni 2 aasta jooksul pärast MI-d või ühe aasta jooksul pärast eelneva ravi lõpetamist ADP retseptorite inhibiitoritega. Andmed tikagreloori toime ja ohutuse kohta üle 3 aasta kestva ravi korral on piiratud.

Kui vajalik on ravi vahetamine, tuleb esimene Brilique'i annus manustada 24 tundi pärast viimast mõne teise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravimi annust.

Vahelejäanud annus

Tabletiovõtmise unustamist tuleb samuti vältida. Patsient, kel jääb Brilique'i annus võtmata, peab võtma ainult ühe tableti (järgmise annuse) selleks määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Tikagreloori ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ja seetõttu on selle kasutamine sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Keskmise raskusega maksakahjustusega patsientide kohta on saadaval vaid piiratud koguses teavet. Annuse kohandamine ei ole soovitatav, aga tikagreloori tuleks kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alla 18-aastastel lastel ei ole tikagreloori toimet ja ohutust uuritud. Sirprakulise aneemiaga lastel puudub tikagreloori asjakohane kasutus (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Brilique'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Patsientidele, kes ei ole võimelised tabletti (tablette) tervelt alla neelama, võib tabletid purustada peeneks pulbriks ning segada pooles klaasis vees, mis tuleb kohe ära juua. Klaas tuleb loputada veel poole klaasi veega ning see ära juua. Segu võib manustada ka nasogastraalsondi kaudu (CH8 või suurem). Pärast segu manustamist on oluline nasogastraalsond veega läbi loputada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 4.8);
- Aktiivne patoloogiline veritsus;
- Anamneesis koljusisene verejooks (vt lõik 4.8);
- Raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- Tikagreloori manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ketokonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, ritonaviir ja atasanaviir), kuna koosmanustamine võib tikagreloori plasmataset oluliselt tõsta (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsusrisk

Teadaoleva veritsusriskiga patsientidel tuleb tikagreloori kasutamise kasulikkust hinnata aterotrombootiliste sündmuste ennetamise suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kliinilise näidustuse korral tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega järgmistes patsientide rühmades:

- veritsuskalduvusega (nt hiljutise trauma või operatsiooniga, hüübimishäiretega, aktiivse või hiljutise mao- ja sooletrakti veritsusega patsiendid) või suurenenud traumaohuga patsiendid. Tikagreloori kasutamine on vastunäidustatud aktiivse patoloogilise veritsusega, varasema koljusisese verejooksuga või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3);
- patsiendid, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis võivad suurendada veritsusrisi (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR), suukaudsed antikoagulandid ja/või fibrinolüütikumid) 24 tunni jooksul tikagreloori annuse manustamisest.

Kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus (TICO ja TWILIGHT) ÄKS-iga patsientidel, kellele oli tehtud PCI protseduur koos ravimkaetud stendi paigaldamisega, on ASA-ravi lõpetamine pärast 3 kuud kestnud tromboosivastast kaksikravi tikagreloori ja ASA-ga (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) ning tikagreloori kasutamise jätkamine tromboosivastase monoterapiapiana (*single antiplatelet therapy*, SAPT) vastavalt 9 ja 12 kuu jooksul näidanud veritsusrisi vähenemist ilma raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (*major adverse cardiovascular events*, MACE) riski suurenemiseta võrreldes DAPT-i jätkamisega. Otsus lõpetada ASA kasutamine pärast 3 kuud ja jätkata tikagreloori kasutamist tromboosivastase monoterapiapiana 9 kuu jooksul suurenenud veritsusriskiga patsientidel peab põhinema kliiniliselt hinnangul, mis võtab arvesse veritsusrisi võrreldes trombootiliste sündmuste riskiga (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ei muutnud trombotsüütide ülekannet tikagreloori trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet ning pole tõenäoline, et trombotsüütide ülekandest oleks veritsusega patsientidel kliinilist kasu. Kuna tikagreloori manustamine koos desmopressiiniga ei vähendanud standarditud tingimustes tehtud testis veritsusaega, ei ole desmopressiin tõenäoliselt efektiivne kliiniliselt olulise veritsuse raviks (vt lõik 4.5).

Antifibrinolüütiline ravi (aminokaproon- või traneksaanhape) ja/või ravi rekombinantse VIIa hüübimisfaktoriga võivad hemostaasi suurendada. Ravi tikagrelooriga võib jätkata, kui veritsuse põhjus on kindlaks tehtud ja kontrolli alla saadud.

Operatiivne ravi

Patsientidele tuleb soovitada, et nad enne plaanilisi operatsioone või uue ravimi kasutama hakkamist teavitaksid arste ja hambaarste oma tikagreloori kasutamisest.

Uuringus PLATO põhjustas tikagreloor aorto-koronaarse šunteerimise (*coronary artery bypass grafting*, CABG) läbinud patsientidel rohkem verejookse kui klopidoogreel, kui ravi lõpetati üks päev enne operatsiooni, kuid ravi lõpetamisel kaks või enam päeva enne operatsiooni esines olulisi verejookse sama palju (vt lõik 4.8). Kui patsient peab minema plaanilisele operatsioonile ja antitrombotsütaarset toimet soovitakse vältida, tuleb ravi tikagrelooriga katkestada 5 päeva enne operatsiooni (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kellel on olnud isheemiline insult

Eelneva isheemilise insuldiga ÄKS-ga patsiente võib tikagrelooriga ravida kuni 12 kuud (PLATO uuring).

Uuringusse PEGASUS ei kaasatud eelneva isheemilise insuldiga MI-ga patsiente. Seetõttu ei soovitata andmete puudumise tõttu nendel patsientidel ravi jätkata kauem kui üks aasta.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele on tikagreloori kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Tikagreloori kasutamise kogemus keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel on piiratud, seetõttu on selliste patsientide puhul soovitatav ettevaatlikkus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Bradükardiast tingitud sündmuste riskiga patsiendid

Holter EKG monitooring on näidanud peamiselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside sageduse suurenemist tikagrelooriga ravi ajal võrreldes klopidoogreeliga. Bradükardiast tingitud sündmuste suurenenud riskiga patsiendid (nt ilma südamerütmurita patsiendid, kellel on siinussõlme nõrkuse sündroom, 2. või 3. astme AV-blokaad või bradükardiast tingitud süngoobiga patsiendid) arvati tikagreloori ohutuse ja efektiivsuse põhiuuringutest välja. Seetõttu tuleb piiratud kliinilise kogemuse tõttu nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Lisaks tuleb olla ettevaatlik tikagreloori koosmanustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega. Siiski ei leitud uuringus PLATO tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96%

beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga) (vt lõik 4.5).

PLATO Holter-monitooringu uuringus leiti, et ÄKS-i ägedas faasis kogesid patsiendid >3 sek ventrikulaarseid pause rohkem tikagreloori kui klopidoogreeli kasutamisel. Tikagreloori ravi ajal Holter-monitooringu uuringul avastatud ventrikulaarseid pause esines enam kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kui üldises ÄKS-i ägedas faasis oleval uuringupopulatsioonil, seejuures mitte nendel, kes olid saanud ühe kuu jooksul ravi tikagrelooriga või võrdluses klopidoogreeliga. Kliiniliselt avalduvaid kõrvaltoimeid (sealhulgas sünnikoop või südamerütmuri paigaldamist) nimetatud patsiendirühmas sellega seotud ei olnud (vt lõik 5.1).

Tikagreloori kasutataval patsientidel (vt lõik 4.8) on turuletulekujärgselt teatatud bradüarütmilistest juhtumitest ja AV-blokaadidest, peamiselt ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kus südame isheemia ja samaaegsed südame löögisagedust vähendavad või erutusjuhtivust mõjutavad ravimid on võimalikud segajad. Enne ravi kohandamist tuleb hinnata patsiendi kliinilist seisundit ja kaasuvaid ravimeid kui võimalikke põhjuseid.

Düspnoe

Tikagrelooriga ravitud patsientidel esines düspnoed. Düspnoe on enamasti kerge kuni mõõdukas ja laheneb sageli ravi katkestamata. Astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel võib olla tõusnud absoluutne risk düspnoe tekkeks tikagrelooriga ravi ajal. Patsientidel, kellel on anamneesis astma ja/või KOK, tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega. Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Kui ravi ajal tikagrelooriga düspnoe pikeneb või süveneb või tekib uus düspnoe episood, tuleb seda hoolikalt uurida ning talumatuse korral tuleb ravi tikagrelooriga lõpetada. Lähemat teavet vt lõik 4.8.

Tsentraalne uneapnoe

Tikagrelooriga ravitud patsientidel on turustamisjärgselt teatatud tsentraalsest uneapnoest, sealhulgas Cheyne-Stokes hingamisest. Tsentraalse uneapnoe kahtlustuse korral tuleb kaaluda edasist kliinilist hindamist.

Kreatiniini tõus

Tikagreloor-ravi ajal võib kreatiniini tase tõusta. Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Neerude funktsiooni tuleb kontrollida vastavalt väljakujunenud praktikale. ÄKS-ga patsientidele on soovitatav neerufunktsiooni kontroll ka üks kuu pärast tikagreloor-ravi algust, pöörates erilist tähelepanu ≥ 75 -aastastele patsientidele, keskmise/raske neerukahjustusega patsientidele ja neile, kes saavad samaaegset ravi angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB).

Kusihappe tõus

Tikagreloor-ravi ajal võib esineda hüperurikeemiat (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis hüperurikeemia või podagra seotud artriit. Ennetava abinõuna tuleks kusihappe nefropaatiaga patsientidele tikagreloori kasutamist mitte soovitada.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on tikagreloori manustamise järgselt teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) esinemisest. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogilise nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a. plasmafereesi.

Häired hepariinist indutseeritud trombotsütopeenia (HIT) diagnoosimiseks tehtavates trombotsüütide funktsiooni uuringutes

HIT diagnoosimiseks kasutatavas hepariinist indutseeritud trombotsüütide aktivatsiooni (HIPA) uuringus aktiveerivad patsiendi seerumis leiduvad trombotsüütide faktor 4/hepariini kompleksi vastased antikehad hepariini juuresolekul tervete doonorite trombotsüüte.

Tikagreloori manustanud patsientidel on teatatud HIT diagnoosimiseks tehtavate trombotsüütide funktsiooni uuringute (sh HIPA, aga võimalik, et mitte ainult) valenegatiivsetest tulemustest. See on seotud terve doonori trombotsüütide P2Y₁₂-retseptorite blokeerumisega patsiendi seerumis/plasmas

leiduva tikagreloori tõttu. Et tõlgendada HIT tuvastamiseks tehtavate trombotsüütide funktsiooni uuringute tulemusi, on vajalik teave samaaegse ravi kohta tikagrelooriga.

Patsientidel, kellel on tekkinud HIT, tuleb nii HIT protrombootilist staatust kui ka samaaegse antikoagulant- ja tikagrelooriga raviga seotud verejooksuriski suurenemist arvestades hinnata tikagrelooriga ravi jätkamise kasu ja riski suhet.

Muu

Tulenevalt uuringus PLATO täheldatud ASA säilitusannuse ja tikagreloori suhtelise efektiivsuse seosest võrreldes klopidoogreeliga, ei ole tikagreloori manustamine koos kõrges säilitusannuses ASA-ga (>300 mg) soovitatav (vt lõik 5.1).

Ravi enneagne katkestamine

Igasuguse trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravi, sh Brilique'i, enneagne katkestamine võib suurendada kardiovaskulaarse surma, patsiendi kaasuvast haigusest tingitud MI või insuldi riski. Seetõttu tuleb vältida ravi enneagset katkestamist.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tikagreloor on peamiselt CYP3A4 substraat ja nõrk inhibiitor. Lisaks on tikagreloor ka P-glükoproteiini (P-gp) substraat ja nõrk inhibiitor ning võib suurendada P-gp substraatide plasmakontsentratsioone. Tikagreloor on rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibiitor.

Ravimite ja teiste ainete mõju tikagreloorile

CYP3A4 inhibiitorid

- Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid – Ketokonasooli ja tikagreloori koosmanustamine suurendas tikagreloori maksimaalset plasmakontsentratsiooni C_{max} ja kõveraalust pindala AUC vastavalt 2,4 ja 7,3 korda. Aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC vähenesid vastavalt 89% ja 56% võrra. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite (klaritromütsiini, nefasodooni, ritonaviiri ja atanasaviiri) toime on tõenäoliselt samasugune ning tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite samaagne manustamine koos tikagrelooriga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid – Diltiaseemi ja tikagreloori koosmanustamisel suurenes tikagreloori C_{max} 69% ja AUC 2,7 korda, aktiivse metaboliidi C_{max} vähenes 38% võrra ning AUC ei muutunud. Tikagreloor ei mõjutanud diltiaseemi taset plasmas. Teistel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt amprenaviir, aprepitant, erütromütsiin ja flukonasool) on eeldatavalt sarnane toime ja neid võib samuti tikagrelooriga koos manustada.
- Pärast igapäevast suurte koguste greipfruudimahla (3 x 200 ml) tarbimist täheldati tikagreloori ekspositsiooni kahekordset suurenemist. Suurenenud ekspositsiooni ulatus ei ole eeldatavalt enamiku patsientide puhul kliiniliselt oluline.

CYP3A indutseerijad

Rifampitsiini ja tikagreloori koosmanustamisel vähenesid tikagreloori C_{max} ja AUC vastavalt 73% ja 86% võrra. Aktiivse metaboliidi C_{max} ei muutunud ja AUC vähenes 46% võrra. Teiste CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiini, karbamasepiini ja fenobarbitaali) toime eeldatavasti vähendab samuti tikagreloori plasmakontsentratsiooni. Tikagreloori koosmanustamine tugevate CYP3A indutseerijatega võib põhjustada tikagreloori plasmakontsentratsiooni ja efektiivsuse vähenemist, seetõttu ei soovitata neid manustada koos tikagrelooriga.

Tsüklosporiin (P-gp ja CYP3A inhibiitor)

Tsüklosporiini (600 mg) koosmanustamisel tikagrelooriga suurenesid tikagreloori $C_{\max}$ ja AUC võrdselt vastavalt 2,3 ja 2,8 korda. Aktiivse metaboliidi AUC suurenes 32% ja $C_{\max}$ vähenes 15% võrra tsüklosporiini juuresolekul.

Puuduvad andmed tikagreloori ja teiste tugevate P-gp inhibiitorite ning mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite (nt verapamiil, kinidiin) koosmanustamise kohta, mille tulemusel tikagreloori plasmakontsentratsioon võib tõusta. Kui seda kooslust ei ole võimalik vältida, tuleb neid koos manustada ettevaatusega.

Muud ravimid

Kliinilise farmakoloogilise koostoime uuringutes tuvastati, et tikagreloori ja hepariini, enoksapariini ja ASA või desmopressiini koosmanustamine ei mõjutanud tikagreloori või aktiivse metaboliidi farmakokineetikat või ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni võrreldes tikagrelooriga eraldi. Kliinilise näidustuse korral tuleb hemostaasi mõjutavaid ravimeid kasutada tikagrelooriga kombineerides ettevaatusega.

Morfiiniga ravitud ÄKS-ga (tikagreloori ekspositsiooni vähenemine 35%) patsientidel on täheldatud suukaudsete P2Y₁₂ inhibiitorite, sealhulgas tikagreloori ja selle aktiivse metaboliidi, hilinevad ja vähenenud ekspositsiooni. See koostoime võib olla seotud seedetrakti motoorika vähenemisega ja võib kehtida ka teiste opioidide kohta. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid andmed näitavad, et patsientidel, kellele manustati samaaegselt tikagreloori ja morfiini, on võimalik tikagreloori efektiivsuse vähenemine. ÄKS-ga patsientidel, kellele morfiini manustamist ei ole võimalik lõpetada ja P2Y₁₂ kiiret inhibeerimist peetakse oluliseks, võib kaaluda parenteraalse P2Y₁₂ inhibiitori kasutamist.

Tikagreloori toimed teistele ravimitele

Ravimid, mida metaboliseerib CYP3A4

- *Simvastatiin* – Tikagreloori ja simvastatiini koosmanustamisel suurenes simvastatiini $C_{\max}$ 81% võrra ja AUC 56% võrra ning simvastatiinhappe $C_{\max}$ 64% võrra ja AUC 52% võrra, individuaalselt oli mõnedel isikutel tõus kahe- kuni kolmekordne. Tikagreloori koosmanustamine simvastatiini annustega, mis ületavad 40 mg ööpäevas võib põhjustada simvastatiini kõrvaltoimete ilmnemist ning seda tuleb kaaluda potentsiaalset kasu silmas pidades. Simvastatiin ei mõjutanud tikagreloori taset plasmas. Tikagrelooril võib olla samasugune toime lovastatiinile. Samaaegne tikagreloori ja suuremate kui 40 mg simvastatiini või lovastatiini annuste kasutamine ei ole soovitatav.
- *Atorvastatiin* – Atorvastatiini ja tikagreloori koosmanustamisel suurenes atorvastatiinhappe $C_{\max}$ 23% ja AUC 36% võrra. Samasuguseid AUC ja $C_{\max}$ suurenemisi täheldati atorvastatiinhappe kõigi metaboliitide korral. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt olulisteks.
- Sarnast toimet teistele CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvatele statiinidele ei saa välistada. Uuringus PLATO kasutas 93% uuringu kohordist ka erinevaid statiine ning statiinide ohutus ei tekitanud tikagreloori saavatel patsientidel probleeme.

Tikagreloor on kerge CYP3A4 inhibiitor. Samaaegne tikagreloori ja kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatide (nt tsisapriid ja ergotamiini alkaloidid) manustamine ei ole soovitatav, kuna tikagreloor võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni.

P-glükoproteiini substraadid (sh digoksiin, tsüklosporiin)

Tikagreloori samaaegsel manustamisel suurenesid digoksiini $C_{\max}$ 75% ja AUC 28% võrra. Digoksiini koosmanustamisel tikagrelooriga suurenesid digoksiini minimaalse püsikontsentratsiooni keskmised tasemed ligikaudu 30% ja üksikjuhtudel maksimaalselt kuni 2 korda. Digoksiini juuresolek ei mõjutanud tikagreloori ja selle aktiivse metaboliidi $C_{\max}$ ja AUC. Väikese terapeutilise indeksiga P-gp sõltuvate ravimite nagu digoksiin ning tikagreloori koosmanustamisel on soovitatav asjakohane kliiniline ja/või laboratoorne seire.

Tikagreloor ei avaldanud toimet tsüklosporiini plasmakontsentratsioonile. Tikagreloori toimet teistele P-gp substraatidele ei ole uuritud.

Ravimid, mida metaboliseerib CYP2C9

Tikagreloori ja tolbutamiidi koosmanustamine ei põhjustanud kummagi ravimi plasmakontsentratsiooni muutusi, mis viitab sellele, et tikagreloor ei ole CYP2C9 inhibiitor ja tõenäoliselt ei muuda CYP2C9 vahendatud ravimite, nagu varfariini ja tolbutamiidi, metabolismi.

Rosuvastatiin (BCRP substraat)

On näidatud, et tikagreloor suurendab rosuvastatiini kontsentratsiooni, mis võib suurendada müopaatia, sealhulgas rhabdomyolüüsi riski. Arvesse tuleb võtta rosuvastatiini kasutamisega kaasnevate suurte kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ennetamise eeliseid võrreldes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemisega kaasnevate riskidega.

Suukaudsed kontratseptiivid

Tikagreloori, levonorgestreeli ja etüüülöstradiooli koosmanustamine suurendas etüüülöstradiooli plasmakontsentratsiooni ligikaudu 20% võrra, kuid ei muutnud levonorgestreeli farmakokineetikat. Kliiniliselt olulist mõju suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele ei ole levonorgestreeli ja etüüülöstradiooli koosmanustamisel tikagrelooriga oodata.

Teadaolevalt bradükardiat indutseerivad ravimid

Põhiliselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside ja bradükardia tõttu tuleb tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Siiski ei leitud uuringus PLATO tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96% beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga).

Muu samaaegne ravi

Kliinilistes uuringutes manustati tikagreloori enamasti koos ASA, prootonpumba inhibiitorite, statiinide, beetablokaatorite, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori blokaatoritega sõltuvalt kaasuvatest haigusseisunditest pikema aja jooksul ning hepariini, madalmolekulaarset hepariini ja intravenoosseid GpIIb/IIIa inhibiitoreid lühema aja jooksul (vt lõik 5.1). Mingeid tõendeid kliiniliselt oluliste ebasoovitavate koostoimete kohta nende ravimitega ei tuvastatud.

Tikagreloori samaaegne manustamine hepariini, enoksapariini või desmopressiiniga ei mõjutanud aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT), aktiveeritud hüübimisaega (ACT) ega Xa faktori analüüsi tulemusi. Siiski tuleb võimalike farmakodünaamiliste koostoimete tõttu olla ettevaatlik tikagreloori manustamisel koos teadaolevalt hüübimist mõjutavate ravimitega.

SSRI-de (nt paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam) manustamisega seostatud kutaansete veritsuste tõttu on soovitatav kasutamisel koos tikagrelooriga olla ettevaatlik, kuna see võib suurendada veritsusriski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasedumise vältimiseks tikagreloor-ravi ajal kasutama sobivaid rasedumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Andmed tikagreloori kasutamise kohta rasedatel on piiratud või puuduvad. Andmed loomkatsetest näitavad reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Tikagreloori ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Olemasolevad loomkatsetest saadud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed näitavad tikagreloori ja selle aktiivse metaboliidi eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Tuleb langetada otsus, kas katkestada imetamine või lõpetada/mitte

alustada ravi tikagrelooriga, arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Tikagreloor ei mõjutanud isaste ega emaste loomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tikagreloor ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Tikagreloor-ravi ajal on teatatud peeringlusest ja segasusest. Seetõttu peaksid patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, olema ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tikagreloori ohutusprofiili on hinnatud kahes suures III faasi tulemusnäitajaga uuringus (PLATO ja PEGASUS), mis hõlmas rohkem kui 39 000 patsienti (vt lõik 5.1).

Uuringus PLATO lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi tikagrelooriga rohkem patsiente võrreldes klopidooreli saavate patsientidega (7,4% vs. 5,4%). Uuringus PEGASUS lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi tikagrelooriga rohkem patsiente võrreldes ainult ASA-d saavate patsientidega (16,1% 60 mg tikagreloori koos ASA-ga vs. 8,5% ravi korral ainult ASA-ga). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed tikagreloori saavatel patsientidel olid verejooks ja düspnoe (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati tikagreloori kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgselt (tabel 1).

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele. Igas klassis on kõrvaltoimed reastatud sageduskategooriate kaupa. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 10\,000$), teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 – Kõrvaltoimed esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>			Verejooks kasvajast ^a	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Verejooks veritsushäirest ^b			Trombootiline trombotsütopeeniline purpur
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus, sealhulgas angioödeem ^c	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüperurikeemia ^d	Podagra/podagra artriit		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			Segasus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Pearinglus, minestus, peavalu	Intrakraniaalne verejooks ^m	
<i>Silma kahjustused</i>			Silma verejooks ^e	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo	Verejooks kõrvast	
<i>Südame häired</i>				Bradüarütmia, AV-blokaad ^c
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpotensioon		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Düspnoe	Verejooksud hingamisteedes ^f		
<i>Seedetrakti häired</i>		Seedetrakti verejooks ^g , kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, kõhukinnisus	Retroperitoneaalne verejooks	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Subkutaanne või dermaalne verejooks ^h , lööve, sügelus		
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Verejooks lihastes ⁱ	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Kuseteede verejooks ^j		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Verejooksud reproduktiivsüsteemis ^k	
<i>Uuringud</i>		Kreatiniinisalduse suurenemine veres ^d		
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		Protseduurijärgne verejooks, traumaatilised verejooksud ^l		

^a nt verejooks põievähist, maovähist, käärsöolevähist

^b nt suurem kalduvus sinikate tekkeks, iseeneslikud verevalumid, hemorraagiline diatees

^c tuvastatud turuletulekujärgselt

^d esinemissagedused on saadud labori jälgimistest (kusi happesisaldus suureneb kuni > normivahemiku ülemine piir, mis jääb referentsvahemikust allapoole või selle sisse. Kreatiniinisaldus suureneb üle 50% algtasemest.) ja ei ole algsed teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused.

^e nt konjunktivi, reetina, silmasisene verejooks

^f nt ninaverejooks, verikõha

- ^g nt verejooks igemest, pärasoolest, maohaavandist
^h nt verevalum, verejooks nahas, täppverevalumid
ⁱ nt hemartroos, verejooks lihases
^j nt hematuuria, hemorraagiline tsüstiit
^k nt vaginaalne verejooks, hematospermia, menopausijärgne verejooks
^l nt põrutus, traumaatiline verevalum, traumaatiline verejooks
^m st spontaanne, protseduuriga seotud või traumaatiline intrakraniaalne verejooks

Valikuline kõrvaltoimete kirjeldus

Verejooksud

Verejooksude leiud uuringus PLATO

Üldised veritsusmäärade tulemused uuringus PLATO on näidatud tabelis 2.

Tabel 2. Üldiste veritsusjuhtude analüüs, hinnang 12. kuul Kaplan-Meieri järgi (PLATO)

	Tikagreloor 90 mg kaks korda ööpäevas n=9235	Klopidogreel n=9186	p- väärtus*
PLATO suured kokku	11,6	11,2	0,4336
PLATO suured surmavad/eluohhtlikud	5,8	5,8	0,6988
PLATO CABG-ga mitteseotud suured	4,5	3,8	0,0264
PLATO suured mitteprotseduurilised	3,1	2,3	0,0058
PLATO suured + väikesed kokku	16,1	14,6	0,0084
PLATO suured mitteprotseduurilised + väikesed	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defineeritud suured	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defineeritud suured + väikesed	11,4	10,9	0,3272

Verejooksude kategooriate definitsioonid

Suured surmavad/eluohhtlikud verejooksud: kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või ≥ 4 ülekantud punaste vereliblede ühiku või surmaga lõppenud või intrakraniaalne või intraperikardiaalne koos südame tamponaadiga või hüpovoleemilise šokiga või raske hüpotensiooniga, mille korral on vajalik vasopressorite manustamine või operatsioon.

Suured teised: kliiniliselt ilmse > 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab 2...3 punaste vereliblede ühiku ülekannet või märkimisväärset puuet tekitav.

Väike verejooks: verejooksu lõpetamiseks või ravimiseks on vajalik meditsiiniline sekkumine.

TIMI suur verejooks: kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või intrakraniaalne verejooks.

TIMI väike verejooks: kliiniliselt ilmse > 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis.

* p-väärtus arvutati Coxi võrdeliste riskide mudeliga, kus ravirühm oli ainsaks selgitavaks muutujaks.

Tikagreloori ja klopidogreeli vahel ei olnud erinevusi PLATO suurtes surmaga lõppenud/eluohhtlikes verejooksudes, PLATO suurtes verejooksudes kokku, TIMI suurtes verejooksudes või TIMI väikestes verejooksudes (tabel 2). Kuid PLATO suuri ja väikeseid verejookse kokku esines rohkem tikagrelooriga kui klopidogreeliga. Mõnel patsiendil lõppesid PLATO-s verejooksud surmaga: 20-l (0,2%) tikagreloori rühmas ja 23-l (0,3%) klopidogreeli rühmas (vt lõik 4.4).

Vanus, sugu, kehakaal, rass, geograafiline piirkond, kaasuvad seisundid, samaaegne ravi ja anamnees, sealhulgas eelnev insult või mööduv isheemiline atakk, ei ennustanud üldise või mitteprotseduurilise PLATO suure verejooksu esinemist. Seega ei tuvastatud ühtegi rühma kui riskirühma mis tahes verejooksu alarühmas.

CABG-ga seotud verejooks:

Uuringus PLATO esines 42%-l 1584 patsiendist (12% kohordist), kellele tehti koronaararterite šunteerimise (CABG) operatsioon, PLATO suur surmaga lõppenud/eluohhtlik verejooks, kuid erinevusi ravirühmade vahel ei esinenud. Igas ravirühmas esines 6 patsiendil surmaga lõppenud CABG-ga seotud verejooks (vt lõik 4.4).

CABG-ga mitteseotud ja mitteprotseduuriline verejooks:

Tikagreloori ja klopidoogreeli vahel ei olnud erinevusi koronaarterite šunteerimisega mitteseotud PLATO-definieeritud suurtes surmaga lõppenud/eluohlikes verejooksudes, kuid PLATO-definieeritud suured verejooksud kokku, TIMI suured verejooksud ja TIMI väikesed verejooksud esinesid sagedamini tikagrelooriga. Samuti, kui eemaldati kõik protseduuriga seotud verejooksud, esines rohkem verejookse tikagrelooriga kui klopidoogreeliga (tabel 2). Mitteprotseduuriliste verejooksude tõttu ravi katkestamine oli sagedasem tikagreloori (2,9%) kui klopidoogreeli (1,2%; $p < 0,001$) puhul.

Intrakraniaalne verejooks:

Tikagrelooriga esines rohkem mitteprotseduurilisi intrakraniaalseid verejookse ($n=27$ verejooksu 26 patsiendil, 0,3%) kui klopidoogreeliga ($n=14$ verejooksu, 0,2%), neist lõppes surmaga 11 verejooksu tikagreloori puhul ja 1 klopidoogreeli puhul. Erinevusi üldistes surmaga lõppenud verejooksudes ei olnud.

Verejooksude leiud uuringus PEGASUS

Üldised veritsusmäärade tulemused uuringus PEGASUS on näidatud tabelis 3.

Tabel 3. Üldiste veritsusjuhtude analüüs, hinnang 36. kuul Kaplan-Meieri järgi (PEGASUS)

	Tikagreloor 60 mg kaks korda ööpäevas + ASA n=6958		Ainult ASA n=6996	
Ohutuse tulemusnäitajad	KM %	Riskitiheduste suhe (95% CI)	KM %	p-väärtus
TIMI-definieeritud veritsuse kategooriad				
TIMI suur	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Surmav	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
IKV	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Muu TIMI suur	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI suur või väike	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI suur või väike või ravi vajav	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definieeritud veritsuse kategooriad				
PLATO suur	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Surmav/eluohulik	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Muu PLATO suur	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO suur või väike	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Verejooksude kategooriate definitsioonid:

TIMI suur: surmav verejooks või mis tahes intrakraniaalne verejooks või kliiniliselt väljendunud nähtudega verejooks, mis on seotud hemoglobiinisalduse (Hgb) vähenemisega ≥ 50 g/l või kui Hgb ei ole määratav, 15% hematokriti (Hct) vähenemisega.

Surmav: verejooksu juht, mis 7 päeva jooksul lõppes surmaga.

IKV: intrakraniaalne verejooks.

Muu TIMI suur: mittesurmav mitte IKV TIMI suur verejooks.

TIMI väike: kliiniliselt ilmse 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis.

Ravi vajav TIMI: vajab sekkumist või viib hospitaliseerimiseni või vajab hindamist.

PLATO suured surmavad/eluohtlikud: surmav verejooks või mis tahes intrakraniaalne verejooks või intraperikardiaalne verejooks koos südame tamponaadiga või hüpovoleemilise šokiga või raske hüpotensiooniga, mille korral on vajalik vasopressorite/inotroopide manustamine või operatsioon või kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab ≥ 4 punaste vereliblede ühiku ülekannet.

PLATO suured muud: olulist puuet põhjustav või kliiniliselt ilmse > 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab 2...3 punaste vereliblede ühiku ülekannet.

PLATO väike: verejooksu lõpetamiseks või ravimiseks on vajalik meditsiiniline sekkumine.

Uuringus PEGASUS oli tikagreloriga annuses 60 mg kaks korda ööpäevas TIMI suuri verejookse rohkem kui ainult ASA-ga. Võrreldes ainult ASA-raviga ei täheldatud verejooksu riski suurenemist surmavate verejooksude osas ja täheldati ainult väikest suurenemist intrakraniaalsete verejooksude osas. Uuringus olid mõned surmaga lõppenud verejooksude juhud, 11 (0,3%) 60 mg tikagrelori rühmas ja 12 (0,3%) ASA monoterapia rühmas. Täheldatud suurenemine TIMI suurte verejooksude riskis 60 mg tikagreloriga oli tingitud peamiselt suuremast teiste, seedetraktist tulenevate, TIMI suurte verejooksude esinemisest.

Suurenenud verejooksude mustreid, mis sarnanesid TIMI suurte verejooksudega, nähti ka TIMI suurte ja väikeste ning PLATO suurte ja PLATO suurte ning väikeste verejooksude kategooriates (vt tabel 3). Verejooksude tõttu ravi katkestamine oli sagedasem 60 mg tikagrelori rühmas (6,2%) kui ASA monoterapia rühmas (1,5%). Enamik neist verejooksudest olid vähem tõsised (klassifitseeritud kui TIMI, mis vajavad ravi), näiteks ninaverejooks, sinikad ja verevalumid.

60 mg tikagrelori veritsusprofiil oli TIMI suurte, TIMI suurte või väikeste ja PLATO suurte verejooksu juhtude osas püsiv kõikides eeldefineeritud alarühmades (nt vanuse, soo, kehakaalu, rassi, geograafilise asukoha, kaasuvate haiguste, samaaegse ravi ja anamneesi rühmades).

Intrakraniaalne verejooks:

Spontaanselt IKV-st teatati 60 mg tikagrelori ja ASA monoterapia korral sarnase esinemissagedusega (n=13; 0,2% mõlemas ravirühmas). Traumaatilisi ja protseduurilisi IKV-sid oli natuke rohkem 60 mg tikagrelori ravirühmas (n=15; 0,2%) võrreldes ASA monoterapia rühmaga (n=10; 0,1%). 60 mg tikagrelori ravirühmas oli 6 surmaga lõppenud IKV-d ja ASA monoterapia rühmas oli 5 surmaga lõppenud IKV-d. Mõlemas ravirühmas oli intrakraniaalse verejooksu esinemissagedus väike, arvestades olulisi kaasuvaid haigusi ja KV riskitegureid uuritavas populatsioonis.

Düspnoe

Tikagreloriga ravitud patsiendid on teatanud düspnoest ehk õhupuuduse tundest. Uuringus PLATO teatati düspnoega seotud kõrvalnähtudest (düspnoe, düspnoe puhkeolekus, düspnoe koormusel, öine paroksüsmaalne düspnoe ja öine düspnoe) 13,8% tikagrelori patsientidest ja 7,8% klopidoogreeli patsientidest (kõrvalnähud esitatud kombineeritult). 2,2% tikagrelori ja 0,6% klopidoogreeli võtvatest patsientidest leiti põhjuslik seos düspnoe ja uuringu PLATO ravi vahel ning mõned juhud olid rasked (0,14% tikagrelori ja 0,02% klopidoogreeli rühmas) (vt lõik 4.4). Enamus düspnoe sümptomeist olid kerge või keskmise raskusga ning enamusest teatati kui üksikjuhust ravi alustamise järgselt.

Klopidoogreeliga võrreldes võib astmaga või KOK-iga patsientidel, kes saavad ravi tikagreloriga, olla suurenenud risk kerge düspnoe (3,29% ja 0,53% vastavalt tikagrelori ja klopidoogreeli rühmas) ja raske düspnoe (0,38% ja 0% vastavalt tikagrelori ja klopidoogreeli rühmas) tekkeks. Absoluutarvudes oli see risk suurem kui PLATO üldpopulatsioonis. Astma ja/või KOK-iga patsientidel tuleb tikagrelori kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Ligikaudu 30% episoodidest lahenes 7 päeva jooksul. Uuringus PLATO osales südame paispuudulikkusega, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ja astmaga patsiente; nendel ning eakatel tekkis düspnoe suurema tõenäosusega. Düspnoe tõttu katkestas tikagrelori rühmas 0,9% patsientidest

ravi ning klopidooreli rühmas 0,1%. Düspnoe suurem hulk tikagrelooriga ei ole seotud uue südame- või kopsuhaiguse tekke ega olemasoleva süvenemisega (vt lõik 4.4). Tikagreloor ei mõjuta kopsufunktsiooni teste.

Uuringus PEGASUS teatati düspnoest kõrvaltoimena 14,2% patsientidest, kes võtsid 60 mg tikagreloori kaks korda ööpäevas, ja 5,5% patsientidest, kes võtsid ainult ASA-d. Nagu ka PLATO-s, oli enamik teatatud düspnoedest kerge kuni mõõduka raskusega (vt lõik 4.4). Düspnoest teatanud patsiendid olid pigem eakad ja neil esines sagedamini düspnoe, KOK või astma juba uuringu alguses.

Laboriuuringud

Kusihappesisalduse tõus: uuringus PLATO suurenes seerumi kusihappesisaldus üle referentsvahemiku ülemise piiri 22%-l tikagreloori saavatest patsientidest võrreldes 13%-ga klopidooreli rühmas. Uuringus PEGASUS olid vastavad numbrid 9,1% 90 mg tikagreloori korral, 8,8% 60 mg tikagreloori korral ja 5,5% platseebo korral. Keskmiselt suurenes seerumi kusihappesisaldus ligikaudu 15% tikagreloori korral võrreldes ligikaudu 7,5%-ga klopidooreli korral ning vähenes pärast ravi lõpetamist ligikaudu 7%-ni tikagreloori korral, kuid klopidooreli korral langust ei olnud. Uuringus PEGASUS leiti pöörduvat keskmist seerumi kusihappesisalduse suurenemist 6,3% ja 5,6% vastavalt tikagreloori 90 mg ja 60 mg rühmas võrreldes vähenemisega 1,5%-ni platseeborühmas. Uuringus PLATO oli podagra artriidi esinemissagedus 0,2% tikagreloori korral ja 0,1% klopidooreli korral. Podagra / podagra artriidi vastavad numbrid uuringus PEGASUS olid 1,6% 90 mg tikagreloori korral, 1,5% 60 mg tikagreloori korral ja 1,1% platseebo korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tikagreloor on hästi talutav annustes kuni 900 mg. Tõusva annuse uuringus oli mao-sooletrakti toksilisus annusest sõltuv. Teised kliiniliselt olulised kõrvanähud, mis võivad üleannustamisel tekkida, on õhupuudus ja ventrikulaarsed pausid (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral võivad esineda ülaltoodud võimalikud kõrvalnähud ja kaaluda tuleb EKG-monitooringut.

Hetkel ei tunta antidooti tikagreloori toime vastu ning tikagreloor ei ole dialüüsiga eemaldatav (vt lõik 5.2). Üleannustamise ravi peab järgima kohalikke ravitavasid. Tikagreloori üleannustamise eeldatav toime on trombotsüütide inhibeerimisega seotud veritsusriski pikenenud kestus. On ebatõenäoline, et trombotsüütide ülekandest oleks veritsusega patsientidel kliinilist kasu (vt lõik 4.4). Veritsuse ilmnemisel tuleb rakendada muid asjakohaseid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a. hepariin.
ATC kood: B01AC24

Toimemehhanism

Brilique sisaldab tikagreloori, mis kuulub tsüklopentüültriasoolpürimidiinide (CPTP) keemilisse klassi ning on suukaudsel manustamisel otsese toimega, selektiivne ja pöörduvalt seonduv P2Y₁₂ retseptori antagonist, mis hoiab ära ADP-vahendatud P2Y₁₂-sõltuvat trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni. Tikagreloor ei hoiu ära ADP seondumist, kuid P2Y₁₂ retseptoriga seotuna blokeerib ADP-indutseeritud signaali ülekande. Kuna trombotsüüdid osalevad ateroskleroosilise haiguse

trombootiliste tüsistuste tekkimises ja/või arenemises, on tõestatud, et trombotsüütide funktsiooni pärssimine vähendab KV juhtude nagu surma, müokardiinfarkti või insuldi riski.

Samuti suurendab tikagrelor lokaalseid endogeenseid adenosiniitasemeid, kuna pärsib tasakaalustavat nukleosiidset transportvalku 1 (ENT-1).

On dokumenteeritud, et tikagrelor suurendab tervetel inimestel ja ÄKS-ga patsientidel järgmisi adenosini-indutseeritud toimeid: vasodilatsioon (möödetuna koronaarse verevoolu suurenemise järgi tervetel inimestel ja ÄKS-ga patsientidel; peavalu), trombotsüütide funktsiooni pärssimine (inimese täisveres *in vitro*) ja düspnoe. Täheldatud adenosiniitaseme tõusude ja kliiniliste tagajärgede (nt haigestumus–suremus) vahelist seost ei ole siiski põhjalikult selgitatud.

Farmakodünaamiline toime

Toime algus

Stabiilse südame koronaarhaigusega (CAD) atsetüülsalitsüülhapet (ASA) saavatel patsientidel algab tikagrelori farmakoloogiline toime kiiresti, tikagrelori põhjustatud trombotsüütide agregatsiooni inhibitsioon (IPA) oli 0,5 tunni möödumisel pärast 180 mg küllastusannuse manustamist ligikaudu 41% ning suurim IPA (89%) saavutati 2...4 tundi pärast annuse manustamist ja püsis 2...8 tundi. 90% patsientidest oli lõplik IPA >70% 2 tunni möödumisel annuse manustamisest.

Toime lõppemine

Kui ravi tikagreloriga katkestatakse vähem kui 96 tundi enne protseduuri, on CABG protseduuri planeerimisel tikagreloriga seotud veritsusrisk tõusnud võrreldes klopidoogreeliga.

Andmed raviskeemi vahetamise kohta

Klopidoogreeli annuses 75 mg vahetamine tikagrelori vastu annuses 90 mg kaks korda ööpäevas põhjustas IPA absoluutset suurenemist 26,4% võrra ning tikagrelori vahetamine klopidoogreeli vastu põhjustas IPA absoluutset vähenemist 24,5% võrra. Patsientide ravis võib klopidoogreeli vahetada tikagrelori vastu ilma, et trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime katkeks (vt lõik 4.2).

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Kliiniline tõendus tikagrelori tõhususe ja ohutuse kohta pärineb kahest III faasi uuringust:

- PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*] uuring, mis võrdles tikagrelori klopidoogreeliga, mõlemat manustati kombineerituna ASA ja muu standardraviga.
- PEGASUS TIMI-54 [*Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients*] uuring, mis võrdles ASA-ravi ja tikagreloriga kombineeritud ASA ravi.

PLATO uuring (ägedad koronaarsündroomid)

Topeltpimedas randomiseeritud uuringus PLATO uuriti 18 624 patsienti, kellel oli viimase 24 tunni jooksul tekkinud ebastabiilse stenokardia, mitte-ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (NSTEMI) või ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) sümptomid ning kes said esialgu medikamentooset ravi või tehti perkutaanne koronaarne interventsioon (PCI) või CABG.

Kliiniline efektiivsus

Igapäevasele ASA annusele lisatud tikagrelor annuses 90 mg kaks korda ööpäevas oli 75 mg klopidoogreelist parem kombineeritud tulemusnäitaja (KV surm, MI või ajuinsult) ennetamisel ning erinevus ilmnis eelkõige KV surma ja MI arvel. Patsientidele manustati klopidoogreeli algannuses 300 mg (600 mg, kui oli teostatud PCI) või 180 mg tikagrelori.

Tulemus ilmnis varakult (absoluutse riski langus [ARR] 0,6% ja suhtelise riski langus [RRR] 12% 30 päeva jooksul) koos püsiva ravitoimega, 1,9% ARR ja 16% RRR 12 kuu jooksul. See on aluseks patsientide ravimisel tikagreloriga annuses 90 mg kaks korda ööpäevas 12 kuu jooksul (vt lõik 4.2).

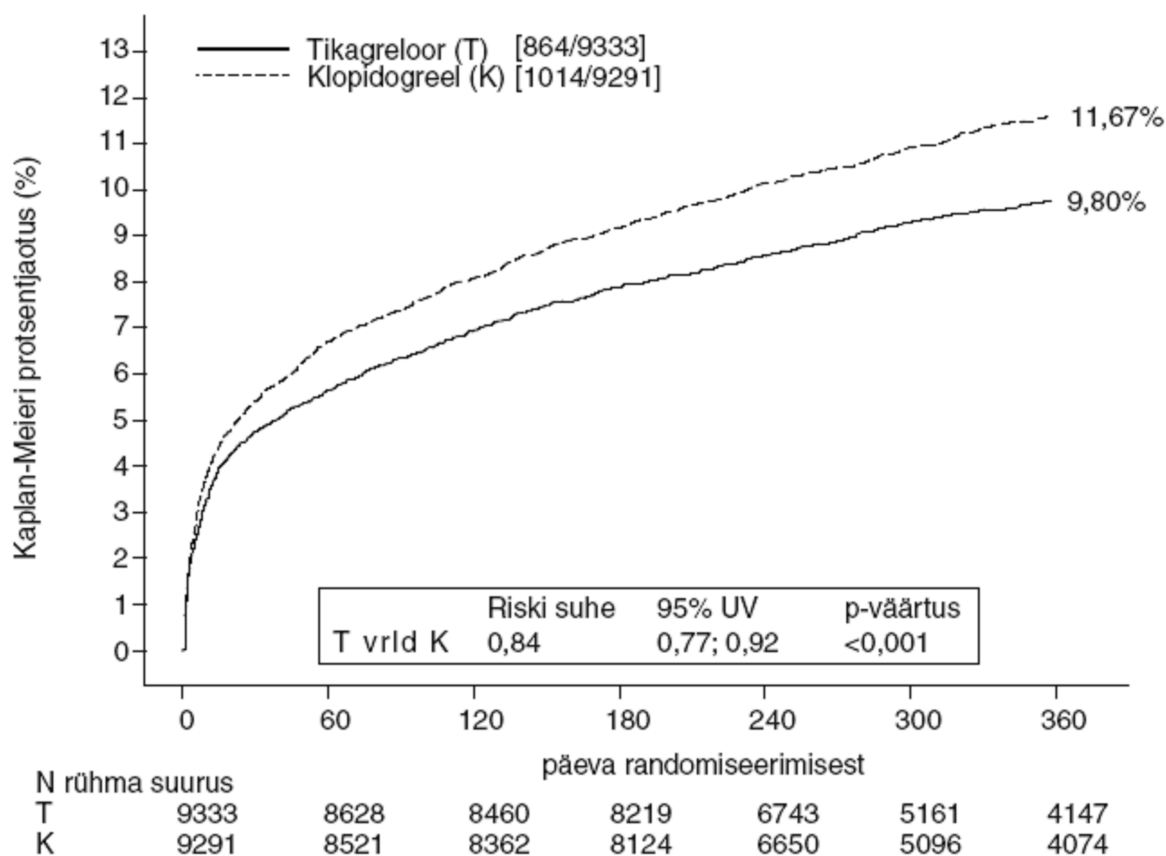
54 ÄKS patsiendi ravimisel tikagrelooriga klopidooreeli asemel ennetatakse 1 aterotrombootiline sündmus; 91 patsiendi ravimisel ennetatakse 1 KV surm (vt joonis 1 ja tabel 4).

Tikagreloori klopidooreelist parem ravitoime ilmneb ühtlaselt alarühmades, kus on arvestatud järgmisi näitajaid: kehakaal, sugu, suhkurtõve, mööduvate isheemia atakkide, mittehemorraagilise insuldi või revaskulariseerimise olemasolu anamneesis; kaasuv ravi (hepariinid, GpIIb/IIIa inhibiitorid ja prootonpumba inhibiitorid) (vt lõik 4.5); indekseeritud lõppdiagnoos (STEMI, NSTEMI või ebastabiilne stenokardia); randomiseerimisel määratud raviviis (invasiivne või medikamentoonne).

Täheldati nõrgalt olulist seost ravi ja piirkonna vahel; kui kogu maailmas on esmase tulemusnäitaja riskisuhe soodsam ravi korral tikagrelooriga, siis Põhja-Ameerikas, mida esindas ligikaudu 10% kogu uuritud populatsioonist, on riskisuhe soodsam klopidooreeli ravi korral (seose p-väärtus=0,045). Süvaanalüüsis ilmneb võimalik seos ASA annusega, mille järgi tikagreloori efektiivsus langeb seoses ASA annuse suurenemisega. Tikagreloorile kaasnev ASA ööpäevane püsiannus peaks olema 75...150 mg (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Joonisel 1 on kujutatud hinnanguline esimese sündmuse tekkerisk ühendatud tulemusnäitajate korral.

Joonis 1. KV surma, MI ja insuldi esmase kliinilise liittulemusnäitaja analüüs (PLATO)



Tikagreloor vähendas esmase ühendatud tulemusnäitaja ilmnemist võrreldes klopidooreeliga nii ebastabiilse stenokardia ja/või NSTEMI kui ka STEMI populatsioonis (Tabel 4). Seega võib Brilique 90 mg kaks korda ööpäevas koos väikese annuse ASA-ga kasutada ÄKS-ga patsientidel [ebastabiilse stenokardiaga, ilma ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarktiga (NSTEMI) või ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarktiga (STEMI)], sealhulgas medikamentoonset ravi saavatel patsientidel ja nendel, kellele tehakse perkutaanne koronaarangioplastika (PCI) või koronaararterite šunteerimine (CABG).

Tabel 4. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs (PLATO)

	Tikagreloor 90 mg 2 korda ööpäevas (sündmusega patsientide %) n=9333	Klopidogreel 75 mg 1 kord ööpäevas (sündmusega patsientide %) n=9291	ARR^a (%/a)	RRR^a (%) (95% UV)	p- väärtus
KV surm/ müokardiinfarkt (MI) (v.a diagnoosimata MI)/insult	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invasiivne ravimeetod	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Medikamentoosne ravimeetod	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV surm	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (v.a. diagnoosimata MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Insult	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Kõigist põhjustest tingitud surmad, MI (v.a. diagnoosimata MI) või insult	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV surm, kõik MI, insult, SRI, RI, TIA või teised ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Kõigist põhjustest tingitud suremus	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Tõestatud stendi tromboos	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absoluutse riski langus; RRR = suhtelise riski langus = (1-šansside suhe) x 100%. Negatiivne RRR näitab suhtelise riski suurenemist.

^b V.a. diagnoosimata MI.

^c SRI = raske retsidiveeruv isheemia; RI = retsidiveeruv isheemia; TIA = mööduv isheemiline atakk; ATE = arteriaalne trombootiline sündmus. Kõik MI hõlmab ka diagnoosimata MI, mille kuupäevaks on kokkuleppeliselt diagnoosimise kuupäev.

^d Nominaalne olulisuse väärtus; kõik teised on formaalselt statistiliselt olulised eelnevalt määratletud hierarhilise testimise poolt.

PLATO geneetiline alauuring

CYP2C19 ja ABCB1 genotüüpiseerimine 10285-l uuringu PLATO patsiendil andis võimaluse määrata seosed genotüübi ja PLATO tulemuste vahel. Tikagreloori paremus klopidogreeli ees peamiste KV sündmuste vähendamisel ei olnud oluliselt seotud patsiendi CYP2C19 või ABCB1 genotüübiga. Sarnaselt kogu uuringule PLATO ei erinenud ühendatud oluline veritsus PLATO järgi tikagreloori ja klopidogreeli rühmas, sõltumata CYP2C19 või ABCB1 genotüübist. Aorto-koronaarse šunteerimisega mitteseotud oluline veritsus PLATO järgi oli sagedasem tikagreloori kui klopidogreeli rühma nendel patsientidel, kellel puudus üks või enam CYP2C19 funktsionaalset alleeli, kuid võrdne nende klopidogreeli patsientidega, kellel funktsionaalsed alleelid ei puudunud.

Ühendatud kombineeritud efektiivsus ja ohutus

Ühendatud kombineeritud efektiivsuse ja ohutuse (KV surm, MI, insult või PLATO järgi oluline veritsus kokku) andmed näitavad, et tikagreloori suurem kliiniline kasu võrreldes klopidoogreeliga ei ole kadunud peamiste veritsusega seotud sündmuste tõttu (ARR 1,4%, RRR 8%, riskisuhe 0,92%; $p=0,0257$) 12 kuu jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi.

Kliiniline ohutus

Holter-monitooringu uuring:

Selleks, et uuringus PLATO uurida pause vatsakeste töös ja muid rütmihäirete episoodide, viisid uurijad läbi Holter-monitooringut peaaegu 3000 patsiendiga alarühmas, kellest ligikaudu 2000 patsiendil olid kirjeldatud rütmihäired, ägeda koronaarsündroomi ägedas faasis ja üks kuu pärast seda. Peamiseks huvipakkuvaks muutujaks olid üle 3 sekundi pikkused pausid vatsakeste töös. Tikagrelooriga avaldus ägedas faasis ventrikulaarseid pause suuremal hulgal patsientidest (6,0%) kui klopidoogreeli kasutamisel (3,5%) ning kuu aja pärast oli see näitaja vastavalt 2,2% ja 1,6% (vt lõik 4.4). Ventrikulaarsete pauside suurem hulk ÄKS ägedas faasis ilmnis enam kroonilise südamepuudulikkusega tikagreloori patsientidel (9,2%, vrd. 5,4% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel; klopidoogreeli patsientidel 4,0%, vrd. 3,6% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel). Taoline düsbalaans ei esinenud esimese kuu möödudes: 2,0% ja 2,1% vastavalt kroonilise südamepuudulikkusega ja ilma südamepuudulikkuseta tikagreloori saavad patsiendid; 3,8% ja 1,4% vastavalt samad tulemused klopidoogreeli rühmas). Kliinilisi tagajärgi (sh vajadust paigaldada südamerütmureid) selles patsientide rühmas ei esinenud.

Uuring PEGASUS (anamneesis müokardiinfarkt)

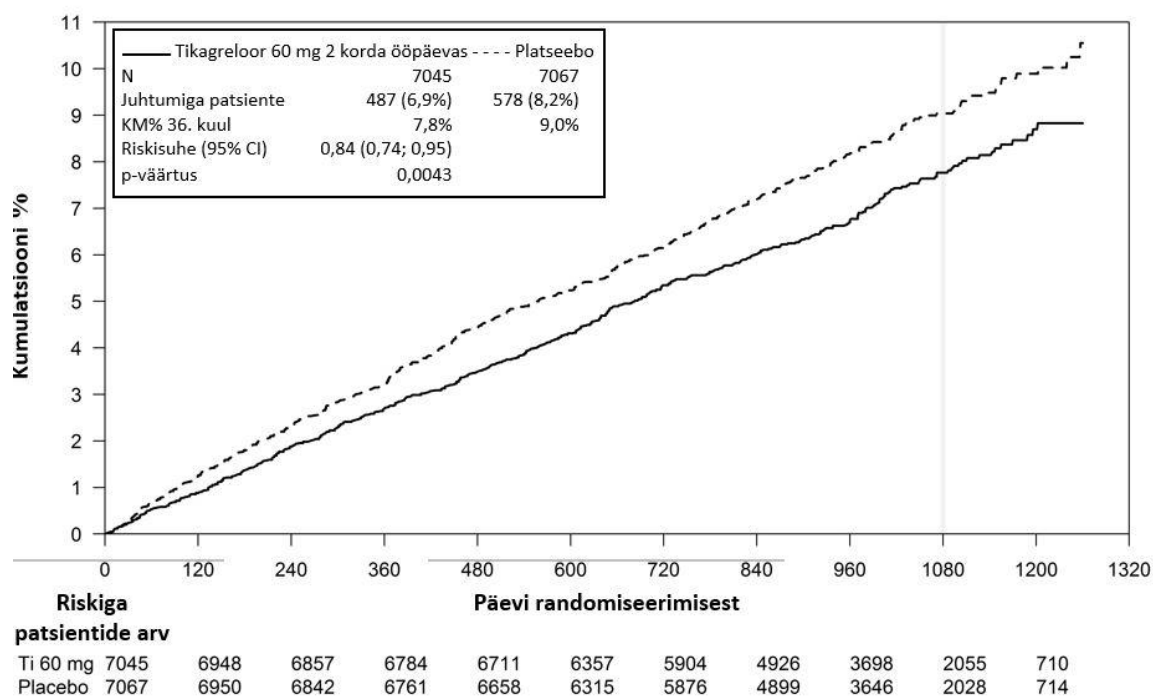
Uuring PEGASUS TIMI-54 oli 21 162 patsiendiga sündmustepõhine, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega, rahvusvaheline, mitmekeskuseline uuring, milles hinnati aterotrombootiliste tüsistuste ennetamist tikagreloori kahe annusega (90 mg kaks korda ööpäevas või 60 mg kaks korda ööpäevas) koos väikese annuse ASA-ga (75...150 mg) võrreldes ainult ASA manustamisega patsientidel, kellel oli anamneesis MI ja aterotromboosi lisanduvad riskitegurid.

Patsiendid sobisid osalema, kui nad olid 50-aastased või vanemad, neil oli anamneesis MI (1...3 aastat enne randomiseerimist) ja neil oli vähemalt üks järgmistest aterotromboosi riskiteguritest: vanus ≥ 65 aastat, ravi vajav suhkurdiabeet, teine eelnev MI, mitmete veresoonte hõlmatuse tõenditega koronaararterite haigus või krooniline mitte-lõppstaadiumis neerufunktsiooni häire.

Patsiendid ei sobinud osalema, kui neil uuringuperioodi ajal kavatsesi kasutada P2Y₁₂ retseptori antagonistide, dipüridamooli, tsilostasooli või antikoagulantravi; kui neil oli hüübivushäire, anamneesis isheemiline insult või intrakraniaalne verejooks, kesknärvisüsteemi kasvaja või intrakraniaalsete veresoonte anomaalia; kui neil oli eelneva 6 kuu jooksul olnud verejooks seedetraktis või ulatuslik operatsioon eelneval 30 päeval.

Kliiniline efektiivsus

Joonis 2. KV surma, MI ja insuldi esmase kliinilise liitulemusnäitaja analüüs (PEGASUS)



Tabel 5. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs (PEGASUS)

	Tikagreloor 60 mg + ASA, n=7045			Ainult ASA, n=7067		p-väärtus
Tunnus	Juhtudega patsiendid	KM %	HR (95% CI)	Juhtudega patsiendid	KM %	
Esmane tulemusnäitaja						
KV surmad/MI/insuldid kokku	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV surmad	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insult	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Teisene tulemusnäitaja						
KV surmad	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Suremus kõikidel põhjustel	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Riskisuhe ja p-väärtused arvutati tikagreloori vs. ainult ASA jaoks eraldi Coxi võrdeliste riskide mudeliga, kus ravirühm oli ainsaks selgitavaks muutujaks.

KM-i protsent arvutati 36. kuul.

Märkus: KV surmade, MI ja insuldi komponentide esmaste juhtude arv on tegelik iga komponendi esmasjuhtude arv ega summeeru liittulemusnäitaja komponentide juhtude arvaks.

(s) näitab statistilist olulisust.

CI = usaldusvahemik; KV = kardiovaskulaarne; HR = riskisuhe; KM = Kaplan-Meier; MI = müokardiinfarkt; n = patsientide arv.

Nii 60 mg kaks korda ööpäevas kui ka 90 mg kaks korda ööpäevas tikagreloori koos ASA-ga raviskeemid ületasid ASA monoterapiat aterotrombootiliste juhtude ennetamises (liittulemusnäitaja: KV surmad, MI ja insult) järjepideva ravitoimega kogu uuringuperioodi vältel, andes 16% RRR ja 1,27% ARR 60 mg tikagreloori korral ja 15% RRR ja 1,19% ARR 90 mg tikagreloori korral.

Kuigi efektiivsuse profiilid on 90 mg ja 60 mg tikagreloori puhul sarnased, on tõendeid, et väiksem annus on parema talutavuse ja ohutusprofiiliga seoses verejooksude ning düspnoe riskiga. Ainult Brilique 60 mg kaks korda ööpäevas koos väikese annuse ASA-ga on soovitatav aterotrombootiliste tüsistuste (KV surm, MI ja insult) ennetamiseks MI anamneesiga ja suure aterotrombootiliste tüsistuste riskiga patsientidele.

Võrreldes ainult ASA-ga, vähendab 60 mg tikagreloori kaks korda ööpäevas oluliselt KV surma, MI ja insuldi esmast liittulemusnäitajat. Iga komponent osales esmase liittulemusnäitaja vähendamises (KV surm 17% RRR, MI 16% RRR ja insult 25% RRR).

Liittulemusnäitaja RRR 1...360 päevani (17% RRR) ja 361 päevast edasi (16% RRR) olid sarnased. Kauem kui 3 aastat kestva ravi tõhususe ja ohutuse kohta on piiratud andmed.

Puuduvad tõendid kasu kohta (puudus esmase liittulemusnäitaja – nagu KV surm, MI ja insult – vähenemine, kuid esines suurenemine suurtes verejooksudes), kui tikagreloori kasutati annuses 60 mg kaks korda ööpäevas kliiniliselt stabiilsetel patsientidel üle 2 aasta alates MI-st või enam kui üks aasta pärast eelneva ADP-retseptori inhibiitori ravi lõppu (vt lõik 4.2).

Kliiniline ohutus

Ravi katkestamise määr tikagreloor 60 mg puhul veritsemise ja düspnoe tõttu oli kõrgem >75-aastastel (42%) patsientidel võrreldes nooremate patsientidega (vahemik: 23...31%), erinevus võrreldes platseeboga oli enam kui 10% (42% vs. 29%) >75-aastaste patsientide puhul.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega III faasi uuringus (HESTIA 3) randomiseeriti 193 sirprakulise aneemiaga last (vanuses 2 kuni alla 18 aastat) saama platseebot või tikagreloori annuses 15 mg kuni 45 mg kaks korda ööpäevas sõltuvalt kehakaalust. Tikagreloor tingis vereliistakute mediaanse inhibeerimise 35%-l patsientidest enne annustamist ja 56%-l patsientidest tasakaalukontsentratsiooni juures 2 tundi pärast annuse manustamist.

Võrreldes platseeboga ei põhjustanud ravi tikagrelooriga vasooklusiivse kriisi sageduse vähenemist.

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest, mille kohaselt eksisteerib kohustus esitada Brilique'i uuringute tulemused laste populatsiooni kõigi alarühmade kohta ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) ja anamneesis oleva müokardiinfarkti (MI) korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tikagreloori farmakokineetika on lineaarne ning tikagreloori ja aktiivse metaboliidi (AR-C124910XX) plasma kontsentratsioonid on ligikaudu võrreldes seoses annusega kuni 1260 mg.

Imendumine

Tikagreloor imendub kiiresti, t_{max} mediaan on ligikaudu 1,5 tundi. Peamise tsirkuleeriva metaboliidi AR-C124910XX (samuti aktiivne) moodustumine tikagreloorist toimub kiiresti: t_{max} mediaan on ligikaudu 2,5 tundi. Söömata olekus tervetele isikutele suukaudselt manustatud tikagreloor annuses

90 mg annab C_{max} väärtusega 529 ng/ml ja AUC 3451 ng*h/ml. Metaboliidi vastavate väärtuste suhtarvud on 0,28 (C_{max}) ja 0,42 (AUC). Tikagreloori ja AR-C124910XX farmakokineetika MI anamneesiga patsientidel oli üldiselt sarnane ÄKS populatsiooniga. Põhinedes uuringu PEGASUS populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil oli tikagreloori C_{max} mediaan 391 ng/ml ja AUC 3801 ng*h/ml 60 mg tikagreloori tasakaalukontsentratsiooni juures. 90 mg tikagreloori C_{max} oli 627 ng/ml ja AUC oli 6255 ng*h/ml tasakaalukontsentratsiooni juures.

Tikagreloori keskmine absoluutne biosaadavus oli hinnanguliselt 36%. Väga rasvase toidu manustamine põhjustas tikagreloori kõveraalse pindala AUC suurenemise 21% võrra ja aktiivse metaboliidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} vähenemise 22% võrra, kuid ei mõjutanud tikagreloori C_{max} või aktiivse metaboliidi AUC. Neid väikesi muutusi peeti kliiniliselt vähetähtsaks, seetõttu võib tikagreloori manustada koos toiduga. Tikagreloor ning tema aktiivne metaboliit on P-gp substraadid.

Tikagreloori purustatud ja veega segatud tablettidel, mida on manustatud suukaudselt või nasogastraalsondi kaudu makku, on tervete tablettidega võrreldav biosaadavus tikagreloori ja aktiivse metaboliidi AUC ja C_{max} suhtes. Purustatud ja veega segatud tablettide puhul oli esialgne kontsentratsioon (0,5 tundi ja 1 tund pärast annustamist) kõrgem kui tervete tablettide puhul, kuid sellele järgnes üldiselt samasugune kontsentratsiooniprofiil (2...48 tundi).

Jaotumine

Püsiva plasmakontsentratsiooni saavutamisel on tikagreloori jaotusruumala 87,5 l. Tikagreloor ja selle aktiivne metaboliit seonduvad suures osas inimese plasmavalkudega (>99,0%).

Biotransformatsioon

CYP3A4 on peamine ensüüm, mis on seotud tikagreloori metabolismi ja selle aktiivse metaboliidi moodustumisega ning nende koostoimed teiste CYP3A substraatidega ulatuvad aktiveerimisest pärssimiseni.

Peamine tikagreloori metaboliit on AR-C124910XX, mis in vitro katsetes tõendatult seondub samuti aktiivselt trombotsüütide P2Y₁₂ ADP-retseptoriga. Aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon moodustab ligikaudu 30...40% tikagreloori plasmakontsentratsioonist.

Eliminatsioon

Tikagreloor elimineeritakse põhilises osas maksa ainevahetuse kaudu. Kui manustada radioaktiivselt märgistatud tikagreloori, on radioaktiivsuse keskmine määr eritistes 84% (57,8% väljaheites, 26,5% uriinis). Tikagreloori ja selle aktiivset metaboliiti eraldus uriiniga vähem kui 1% annusest. Aktiivne metaboliit elimineerub kõige tõenäolisemalt põhiliselt sapi erituse kaudu. Keskmine poolväärtusaeg $t_{1/2}$ oli ligikaudu 7 tundi tikagreloori korral ja 8,5 tundi aktiivse metaboliidi korral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 75 -aastastel) ÄKS patsientidel täheldati tikagreloori (ligikaudu 25% mõlema, C_{max} ja AUC, korral) ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasmakontsentratsioone kui noorematel patsientidel populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks (vt lõik 4.2).

Lapsed

Andmed sirprakulise aneemiaga lastel on piiratud (vt lõigud 4.2, 5.1).

HESTIA 3 uuringus manustati patsientidele vanuses 2 kuni alla 18 aastat ja kehakaaluga ≥ 12 kuni ≤ 24 kg, >24 kuni ≤ 48 kg ning >48 kg tikagreloori dispergeerivate 15 mg tablettide kujul vastavalt annuses 15, 30 ja 45 mg kaks korda ööpäevas. Põhinedes populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil oli keskmine AUC vahemikus 1095 ng*h/ml kuni 1458 ng*h/ml ja keskmine C_{max} oli tasakaalukontsentratsiooni juures vahemikus 143 ng/ml kuni 206 ng/ml.

Soolised erinevused

Naistel täheldati tikagreloori ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasmakontsentratsioone kui meestel. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tikagreloori plasmakontsentratsioon oli ligikaudu 20% väiksem ja aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 17% kõrgem raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes said hemodialüüsi, oli tikagreloori AUC ja C_{max} annuses 90 mg ööpäevas ilma dialüüsita, 38% ja 51% suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Ekspositsiooni suurenemist täheldati, kui tikagreloori manustati vahetult enne dialüüsi (vastavalt 49% ja 61%), mis näitas, et tikagreloor ei ole dialüüsitav. Aktiivse metaboliidi ekspositsioon suurenes vähemal määral (AUC 13 kuni 14% ja C_{max} 17 kuni 36%). Tikagreloori trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise (IPA, inhibition of platelet aggregation) efekt oli lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel dialüüsist sõltumatu ja sarnane normaalse neerufunktsiooniga isikutele (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel olid tikagreloori C_{max} ja AUC vastavalt 12% ja 23% võrra suuremad võrreldes vastavate tervete isikutega, sellegipoolest oli tikagreloori IPA mõlemas rühmas sarnane. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Tikagreloori kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ning puudub farmakokineetiline teave keskmise raskusega maksakahjustusega patsientide kohta. Patsientidel, kel esines uuringu algul ühe või enama maksafunktsiooni näitaja keskmine või suur tõus, olid tikagreloori keskmised plasmakontsentratsioonid sarnased või pisut kõrgemad kui neil, kel algsed tõusud puudusid. Keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõigud 4.2, 4.4).

Etnilised rühmad

Aasia päritolu patsientidel oli ravimi biosaadavus 39% võrra suurem kui europiididel. Patsientidel, kes määratlesid end mustanahalistena, oli tikagreloori biosaadavus 18% väiksem kui europiididel, kliinilise farmakoloogia uuringutes oli tikagreloori plasmakontsentratsioon (C_{max} ja AUC) jaapanlastel ligikaudu 40% (20% pärast kohandamist kehakaalu järgi) suurem kui europiididel. End hispaanlasteks või latiinodeks pidavatel patsientidel oli ekspositsioon sarnane europiidide omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed tikagreloori ja tema peamise metaboliidi kohta ei osuta mitteaktsepteeritavale kõrvaltoimete riskile inimesel tavaliste farmakoloogiliste ohutusuuringute, üksik- ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse põhjal.

Mitmetel loomaliikidel täheldati mao-seedetrakti ärritust ravimi kliiniliselt oluliste plasmatasemetega juures (vt lõik 4.8).

Emasrottidel suurenes emakakasvajate (adenokartsinoomide) ja maksaadenoomide arv. Emakatuumorite tekkemehhanismiks on tõenäoliselt hormonaalse tasakaalu kadumine, mis viib kasvajate arengule rottidel. Maksaadenoomide tekkemehhanismiks on tõenäoliselt närilistele spetsiifilise ensüümi induktsioon maksas. Seega, kartsinogeensust näitavad leiud ei ole tõenäoliselt inimestel olulised.

Rottidel leiti väiksemaid arenguanomaaliaid emastele rottidele manustatud toksiliste annuste juures (ohutuse marginaal 5,1). Küülikutel ilmnis emasloomadele manustatud kõrgete annuste juures, mis ei andnud mürgistuse nähte (ohutuse marginaal 4,5), loodete maksa ja skeleti arengu kerge hiline mine.

Uuringud rottidel ja küülikutel on näidanud reproduktiivset toksilisust, millega kaasnevad emaslooma veidi vähenenud kaalutõus, neonataalne elulemus ja sünnikaal ning kasvu pidurdumine. Tikagreloor põhjustas emasloomadel ebaregulaarset tsükli (põhiliselt tsükli pikenemist), kuid ei mõjutanud üldist

isas- ja emasloomade viljakust. Radioaktiivse ühendiga märgistatud tikagrelooriga teostatud farmakokineetilistes uuringutes on ilmnunud, et toimeaine ja selle metaboliidid erituvad rottide piima (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Magneesiumstearaat (E470b)

Naatriumtärklisglükolaat (A tüüp)

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)

Tableti kate

Titaandioksiid (E171)

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Makrogool 400

Hüpromelloos (E464)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- PVC-PVDC/alumiiniumfooliumist läbipaistvas blisterpakendis (päikese/kuu sümbolitega) 10 tabletti; karp sisaldab 60 (6 blisterit) või 180 (18 blisterit) tabletti.
- PVC-PVDC/alumiiniumfooliumist läbipaistvas kalenderblisterpakendis (päikese/kuu sümbolitega) 14 tabletti; karp sisaldab 14 (1 blister), 56 (4 blisterit) või 168 (12 blisterit) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/655/007-011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. detsember 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. juuli 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tikagreloori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ümmargused kaksikkumerad kollased tabletid, mille ühel küljel on märgistus '90' tähe 'T' kohal, teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Brilique, manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega, on näidustatud aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on:

- äge koronaarsündroom või
- anamneesis müokardiinfarkt ja kõrge aterotrombootilise sündmuse tekkerisk (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid, kes kasutavad Brilique'i, peavad iga päev manustama atsetüülsalitsüülhapet (ASA) madalas säilitusannuses 75...150 mg, v.a juhul kui spetsiaalselt see on vastunäidustatud.

Ägedad koronaarsündroomid

Ravi Brilique'iga tuleb alustada ühekordse 180 mg küllastusannusega (kaks 90 mg tabletti) ja seejärel jätkata annusega 90 mg kaks korda ööpäevas. Ravi Brilique'iga annuses 90 mg kaks korda ööpäevas on ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) patsientidel soovitatav jätkata 12 kuud, v.a. juhul kui ravi katkestamine on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1).

ASA ärajätmist võib kaaluda pärast 3 kuud ÄKS-iga patsientidel, kellele on tehtud perkutaanse koronaarinterventsiooni (*percutaneous coronary intervention*, PCI) protseduur ja kellel on suurenenud veritsusrisk. Sellisel juhul tuleb tikagreloori kasutamist tromboosivastase monoterapiiana jätkata 9 kuu vältel (vt lõik 4.4).

Müokardiinfarkt anamneesis

Kui vähemalt 12 kuud tagasi tekkinud müokardiinfarktiga (MI) anamneesis ja kõrge aterotrombootilise tüsistuse riskiga patsiendid vajavad pikaajalist ravi, on soovitatav annus Brilique 60 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Ravi võib alustada ilma katkestamata jätkuravina pärast algset üheaastast Brilique 90 mg ravi või pärast ravi teiste adenosiindifosfaadi (ADP) retseptorite inhibiitoritega kõrge aterotrombootilise tüsistuse tekkeriskiga ÄKS patsientidel. Ravi võib alustada ka kuni 2 aasta jooksul pärast MI-d või ühe aasta jooksul pärast eelneva ravi lõpetamist ADP retseptorite inhibiitoritega. Andmed tikagreloori toime ja ohutuse kohta üle 3 aasta kestva ravi korral on piiratud.

Kui vajalik on ravi vahetamine, tuleb esimene Brilique'i annus manustada 24 tundi pärast viimast mõne teise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravimi annust.

Vahelejäänud annus

Tabletiovõtmise unustamist tuleb samuti vältida. Patsient, kel jääb Brilique'i annus võtmata, peab võtma ainult ühe tableti (järgmise annuse) selleks määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Tikagreloori ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ja seetõttu on selle kasutamine sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Keskmise raskusega maksakahjustusega patsientide kohta on saadaval vaid piiratud koguses teavet. Annuse kohandamine ei ole soovitatav, aga tikagreloori tuleks kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alla 18-aastastel lastel ei ole tikagreloori toimet ja ohutust uuritud. Sirprakulise aneemiaga lastel puudub tikagreloori asjakohane kasutus (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Brilique'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Patsientidele, kes ei ole võimelised tabletti (tablette) tervelt alla neelama, võib tabletid purustada peeneks pulbriks ning segada pooles klaasis vees, mis tuleb koheselt ära juua. Klaas tuleb loputada veel poole klaasi veega ning see ära juua. Segu võib manustada ka nasogastraalsondi kaudu (CH8 või suurem). Pärast segu manustamist on oluline nasogastraalsond veega läbi loputada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 4.8);
- Aktiivne patoloogiline veritsus;
- Anamneesis koljusisene verejooks (vt lõik 4.8);
- Raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- Tikagreloori manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ketokonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, ritonaviir ja atasanaviir), kuna koosmanustamine võib tikagreloori plasmataset oluliselt tõsta (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsusrisk

Teadaoleva veritsusriskiga patsientidel tuleb tikagreloori kasutamise kasulikkust hinnata aterotrombootiliste sündmuste ennetamise suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kliinilise näidustuse korral tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega järgmistes patsientide rühmades:

- veritsuskalduvusega (nt hiljutise trauma või operatsiooniga, hüübimishäiretega, aktiivse või hiljutise mao- ja sooletrakti veritsusega patsiendid) või suurenenud traumaohuga patsiendid. Tikagreloori kasutamine on vastunäidustatud aktiivse patoloogilise veritsusega, varasema koljusisese verejooksuga või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3);

- patsiendid, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis võivad suurendada veritsusriski (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR), suukaudsed antikoagulandid ja/või fibrinolüütikumid) 24 tunni jooksul tikagreloori annuse manustamisest.

Kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus (TICO ja TWILIGHT) ÄKS-iga patsientidel, kellele oli tehtud PCI protseduur koos ravimkaetud stendi paigaldamisega, on ASA-ravi lõpetamine pärast 3 kuud kestnud tromboosivastast kaksikravi tikagreloori ja ASA-ga (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) ning tikagreloori kasutamise jätkamine tromboosivastase monoterapiiana (*single antiplatelet therapy*, SAPT) vastavalt 9 ja 12 kuu jooksul näidanud veritsusriski vähenemist ilma raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (*major adverse cardiovascular events*, MACE) riski suurenemiseta võrreldes DAPT-i jätkamisega. Otsus lõpetada ASA kasutamine pärast 3 kuud ja jätkata tikagreloori kasutamist tromboosivastase monoterapiiana 9 kuu jooksul suurenenud veritsusriskiga patsientidel peab põhinema kliinilisel hinnangul, mis võtab arvesse veritsusriski võrreldes trombootiliste sündmuste riskiga (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ei muutnud trombotsüütide ülekannet tikagreloori trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet ning pole tõenäoline, et trombotsüütide ülekandest oleks veritsusega patsientidel kliinilist kasu. Kuna tikagreloori manustamine koos desmopressiiniga ei vähendanud standarditud tingimustes tehtud testis veritsusaega, ei ole desmopressiin tõenäoliselt efektiivne kliiniliselt olulise veritsuse raviks (vt lõik 4.5).

Antifibrinolüütiline ravi (aminokaproon- või traneksaanhape) ja/või ravi rekombinantse VIIa hüübimisfaktoriga võivad hemostaasi suurendada. Ravi tikagrelooriga võib jätkata, kui veritsuse põhjus on kindlaks tehtud ja kontrolli alla saadud.

Operatiivne ravi

Patsientidele tuleb soovitada, et nad enne plaanilisi operatsioone või uue ravimi kasutama hakkamist teavitaksid arste ja hambaarste oma tikagreloori kasutamisest.

Uuringus PLATO põhjustas tikagreloor aorto-koronaarse šunteerimise (*coronary artery bypass grafting*, CABG) läbinud patsientidel rohkem verejookse kui klopidoogreel, kui ravi lõpetati üks päev enne operatsiooni, kuid ravi lõpetamisel kaks või enam päeva enne operatsiooni esines olulisi verejookse sama palju (vt lõik 4.8). Kui patsient peab minema plaanilisele operatsioonile ja antitrombotsütaarset toimet soovitakse vältida, tuleb ravi tikagrelooriga katkestada 5 päeva enne operatsiooni (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kellel on olnud isheemiline insult

Eelneva isheemilise insuldiga ÄKS-ga patsiente võib tikagrelooriga ravida kuni 12 kuud (PLATO uuring).

Uuringusse PEGASUS ei kaasatud eelneva isheemilise insuldiga MI-ga patsiente. Seetõttu ei soovitata andmete puudumise tõttu nendel patsientidel ravi jätkata kauem kui üks aasta.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele on tikagreloori kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3) Tikagreloori kasutamise kogemuse keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel on piiratud, seetõttu on selliste patsientide puhul soovitatav ettevaatlikkus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Bradükardiast tingitud sündmuste riskiga patsiendid

Holter EKG monitooring on näidanud peamiselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside sageduse suurenemist tikagrelooriga ravi ajal võrreldes klopidoogreeliga. Bradükardiast tingitud sündmuste suurenenud riskiga patsiendid (nt ilma südamerütmurita patsiendid, kellel on siinussõlme nõrkuse sündroom, 2. või 3. astme AV-blokaad või bradükardiast tingitud süngoobiga patsiendid) arvati tikagreloori ohutuse ja efektiivsuse põhiuuringutest välja. Seetõttu tuleb piiratud kliinilise kogemuse tõttu nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Lisaks tuleb olla ettevaatlik tikagreloori koosmanustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega. Siiski ei leitud uuringus PLATO tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96% beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga) (vt lõik 4.5).

PLATO Holter-monitooringu uuringus leiti, et ÄKS-i ägedas faasis kogesid patsiendid >3 sek ventrikulaarseid pause rohkem tikagreloori kui klopidoogreeli kasutamisel. Tikagreloori ravi ajal Holter-monitooringu uuringul avastatud ventrikulaarseid pause esines enam kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kui üldises ÄKS-i ägedas faasis oleval uuringupopulatsioonil, seejuures mitte nendel, kes olid saanud ühe kuu jooksul ravi tikagrelooriga või võrdluses klopidoogreeliga. Kliiniliselt avalduvaid kõrvaltoimeid (sealhulgas sünnkoopi või südamerütmuri paigaldamist) nimetatud patsiendirühmas sellega seotud ei olnud (vt lõik 5.1).

Tikagreloori kasutataval patsientidel (vt lõik 4.8) on turuletulekujärgselt teatatud bradüarütmilistest juhtumitest ja AV-blokaadidest, peamiselt ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kus südame isheemia ja samaaegsed südame löögisagedust vähendavad või erutusjuhtivust mõjutavad ravimid on võimalikud segajad. Enne ravi kohandamist tuleb hinnata patsiendi kliinilist seisundit ja kaasuvaid ravimeid kui võimalikke põhjuseid.

Düspnoe

Tikagrelooriga ravitud patsientidel esines düspnoed. Düspnoe on enamasti kerge kuni mõõdukas ja laheneb sageli ravi katkestamata. Astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel võib olla tõusnud absoluutne risk düspnoe tekkeks tikagrelooriga ravi ajal. Patsientidel, kellel on anamneesis astma ja/või KOK, tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega. Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Kui ravi ajal tikagrelooriga düspnoe pikeneb või süveneb või tekib uus düspnoe episood, tuleb seda hoolikalt uurida ning talumatuse korral tuleb ravi tikagrelooriga lõpetada. Lähem teave lõik 4.8.

Tsentraalne uneapnoe

Tikagrelooriga ravitud patsientidel on turustamisjärgselt teatatud tsentraalsest uneapnoest, sealhulgas Cheyne-Stokes hingamisest. Tsentraalse uneapnoe kahtlustuse korral tuleb kaaluda edasist kliinilist hindamist.

Kreatiniini tõus

Tikagreloor-ravi ajal võib kreatiniini tase tõusta. Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Neerude funktsiooni tuleb kontrollida vastavalt väljakujunenud praktikale. ÄKS-ga patsientidele on soovitatav neerufunktsiooni kontroll ka üks kuu pärast tikagreloor-ravi algust, pöörates erilist tähelepanu ≥75-aastastele patsientidele, keskmise/raske neerukahjustusega patsientidele ja neile, kes saavad samaaegset ravi angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB).

Kusihappe tõus

Tikagreloor-ravi ajal võib esineda hüperurikeemiat (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis hüperurikeemia või podagra seotud artriit. Ennetava abinõuna tuleks kusihappe nefropaatiaga patsientidele tikagreloori kasutamist mitte soovitada.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on tikagreloori manustamise järgselt teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) esinemisest. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogilise nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a. plasmafereesi.

Häired hepariinist indutseeritud trombotsütopeenia (HIT) diagnoosimiseks tehtavates trombotsüütide funktsiooni uuringutes

HIT diagnoosimiseks kasutatavas hepariinist indutseeritud trombotsüütide aktivatsiooni (HIPA) uuringus aktiveerivad patsiendi seerumis leiduvad trombotsüütide faktor 4/hepariini kompleksi

vastased antikehad hepariini juuresolekul tervete doonorite trombotsüüte.

Tikagreloori manustanud patsientidel on teatatud HIT diagnoosimiseks tehtavate trombotsüütide funktsiooni uuringute (sh HIPA, aga võimalik, et mitte ainult) valenegatiivsetest tulemustest. See on seotud terve doonori trombotsüütide P2Y₁₂-retseptorite blokeerumisega patsiendi seerumis/plasmas leiduva tikagreloori tõttu. Et tõlgendada HIT tuvastamiseks tehtavate trombotsüütide funktsiooni uuringute tulemusi, on vajalik teave samaaegse ravi kohta tikagrelooriga.

Patsientidel, kellel on tekkinud HIT, tuleb nii HIT protrombootilist staatust kui ka samaaegse antikoagulant- ja tikagrelooriga raviga seotud verejooksuriski suurenemist arvestades hinnata tikagrelooriga ravi jätkamise kasu ja riski suhet.

Muu

Tulenevalt uuringus PLATO täheldatud ASA säilitusannuse ja tikagreloori suhtelise efektiivsuse seosest võrreldes klopidoogreeliga, ei ole tikagreloori manustamine koos kõrges säilitusannuses ASA-ga (>300 mg) soovitatav (vt lõik 5.1).

Ravi enneaegne katkestamine

Igasuguse trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravi, sh Brilique'i, enneaegne katkestamine võib suurendada kardiovaskulaarse surma, patsiendi kaasuvast haigusest tingitud MI või riski. Seetõttu tuleb vältida ravi enneaegset katkestamist.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tikagreloor om peamiselt CYP3A4 substraat ja nõrk inhibiitor. Lisaks on tikagreloor ka P-glükoproteiini (P-gp) substraat ja nõrk inhibiitor ning võib suurendada P-gp substraatide plasmakontsentratsioone. Tikagreloor on rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibiitor.

Ravimite ja teiste ainete mõju tikagreloorile

CYP3A4 inhibiitorid

- Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid – Ketokonasooli ja tikagreloori koosmanustamine suurendas tikagreloori maksimaalset plasmakontsentratsiooni C_{max} ja kõveraallust pindala AUC vastavalt 2,4 ja 7,3 korda. Aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC vähenesid vastavalt 89% ja 56% võrra. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite (klaritromütsiini, nefasodooni, ritonaviiri ja atanasaviiri) toime on tõenäoliselt samasugune ning tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine koos tikagrelooriga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Mõõdukad CYP 3A4 inhibiitorid – Diltiaseemi ja tikagreloori koosmanustamisel suurenes tikagreloori C_{max} 69% ja AUC 2,7 korda, aktiivse metaboliidi C_{max} vähenes 38% võrra ning AUC ei muutunud. Tikagreloor ei mõjutanud diltiaseemi taset plasmas. Teistel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt amprenaviir, aprepitant, erütromütsiin ja flukonasool) on eeldatavalt sarnane toime ja neid võib samuti tikagrelooriga koos manustada.
- Pärast igapäevast suurte koguste greipfruudimahla (3 x 200 ml) tarbimist täheldati tikagreloori ekspositsiooni kahekordset suurenemist. Suurenenud ekspositsiooni ulatus ei ole eeldatavalt enamiku patsientide puhul kliiniliselt oluline.

CYP3A indutseerijad

Rifampitsiini ja tikagreloori koosmanustamisel vähenesid tikagreloori C_{max} ja AUC vastavalt 73% ja 86% võrra. Aktiivse metaboliidi C_{max} ei muutunud ja AUC vähenes 46% võrra. Teiste CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiini, karbamasepiini ja fenobarbitaali) toime eeldatavasti vähendab samuti tikagreloori plasmakontsentratsiooni. Tikagreloori koosmanustamine tugevate CYP3A

indutseerijatega võib põhjustada tikagrelori plasmakontsentratsiooni ja efektiivsuse vähenemist, seetõttu ei soovitata neid manustada koos tikagreloriga.

Tsüklosporiin (P-gp ja CYP3A inhibiitor)

Tsüklosporiini (600 mg) koosmanustamisel tikagreloriga suurenesid tikagrelori C_{max} ja AUC võrdselt vastavalt 2,3 ja 2,8 korda. Aktiivse metaboliidi AUC suurenes 32% ja C_{max} vähenes 15% võrra tsüklosporiini juuresolekul.

Puuduvad andmed tikagrelori ja teiste tugevate P-gp inhibiitorite ning mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite (nt verapamiil, kinidiin) koosmanustamise kohta, mille tulemusel tikagrelori plasmakontsentratsioon võib tõusta. Kui seda kooslust ei ole võimalik vältida, tuleb neid koos manustada ettevaatusega.

Muud ravimid

Kliinilise farmakoloogilise koostoime uuringutes tuvastati, et tikagrelori ja hepariini, enoksapariini ja ASA või desmopressiini koosmanustamine ei mõjutanud tikagrelori või aktiivse metaboliidi farmakokineetikat või ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni võrreldes tikagreloriga eraldi. Kliinilise näidustuse korral tuleb hemostaasi mõjutavaid ravimeid kasutada tikagreloriga kombineerides ettevaatusega.

Morfiiniga ravitud ÄKS-ga (tikagrelori ekspositsiooni vähenemine 35%) patsientidel on täheldatud suukaudsete P2Y₁₂ inhibiitorite, sealhulgas tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi, hilinevad ja vähenenud ekspositsiooni. See koostoime võib olla seotud seedetrakti motoorika vähenemisega ja võib kehtida ka teiste opioidide kohta. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid andmed näitavad, et patsientidel, kellele manustati samaaegselt tikagrelori ja morfiini, on võimalik tikagrelori efektiivsuse vähenemine. ÄKS-ga patsientidel, kellele morfiini manustamist ei ole võimalik lõpetada ja P2Y₁₂ kiiret inhibeerimist peetakse oluliseks, võib kaaluda parenteraalse P2Y₁₂ inhibiitori kasutamist.

Tikagrelori toimed teistele ravimitele

Ravimid, mida metaboliseerib CYP3A4

- *Simvastatiin* – Tikagrelori ja simvastatiini koosmanustamisel suurenes simvastatiini C_{max} 81% võrra ja AUC 56% võrra ning simvastatiinhappe C_{max} 64% võrra ja AUC 52% võrra, individuaalselt oli mõnedel isikutel tõus kahe- kuni kolmekordne. Tikagrelori koosmanustamine simvastatiini annustega, mis ületavad 40 mg ööpäevas, võib põhjustada simvastatiini kõrvaltoimete ilmnemist ning seda tuleb kaaluda potentsiaalset kasu silmas pidades. Simvastatiin ei mõjutanud tikagrelori taset plasmas. Tikagreloril võib olla samasugune toime lovastatiinile. Samaaegne tikagrelori ja suuremate kui 40 mg simvastatiini või lovastatiini annuste kasutamine ei ole soovitatav.
- *Atorvastatiin* – Atorvastatiini ja tikagrelori koosmanustamisel suurenes atorvastatiinhappe C_{max} 23% ja AUC 36% võrra. Samasuguseid AUC ja C_{max} suurenemisi täheldati atorvastatiinhappe kõigi metaboliitide korral. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt olulisteks.
- Sarnast toimet teistele CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvatele statiinidele ei saa välistada. Uuringus PLATO kasutas 93% uuringu kohordist ka erinevaid statiine ning statiinide ohutus ei tekitanud tikagrelori saavatel patsientidel probleeme.

Tikagrelor on kerge CYP3A4 inhibiitor. Samaaegne tikagrelori ja kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatide (nt tsisapriid ja ergotamiini alkaloidid) manustamine ei ole soovitatav, kuna tikagrelor võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni.

P-glükoproteiini substraadid (sh digoksiin, tsüklosporiin)

Tikagrelori samaaegsel manustamisel suurenesid digoksiini C_{max} 75% ja AUC 28% võrra. Digoksiini koosmanustamisel tikagreloriga suurenesid digoksiini minimaalse püsikontsentratsiooni keskmised tasemed ligikaudu 30% ja üksikjuhtudel maksimaalselt kuni 2 korda. Digoksiini juuresolek ei mõjutanud tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC. Väikese terapeutilise indeksiga P-gp

sõltuvate ravimite nagu digoksiin ning tikagreloori koosmanustamisel on soovitatav asjakohane kliiniline ja/või laboratoorne seire.

Tikagreloor ei avaldanud toimet tsüklosporiini plasmakontsentratsioonile. Tikagreloori toimet teistele P-gp substraatidele ei ole uuritud.

Ravimid, mida metaboliseerib CYP2C9

Tikagreloori ja tolbutamiidi koosmanustamine ei põhjustanud kummagi ravimi plasmakontsentratsiooni muutusi, mis viitab sellele, et tikagreloor ei ole CYP2C9 inhibiitor ja tõenäoliselt ei muuda CYP2C9 vahendatud ravimite, nagu varfariini ja tolbutamiidi, metabolismi.

Rosuvastatiin (BCRP substraat)

On näidatud, et tikagreloor suurendab rosuvastatiini kontsentratsiooni, mis võib suurendada müopaatia, sealhulgas rhabdomyolüüsi riski. Arvesse tuleb võtta rosuvastatiini kasutamisega kaasnevate suurte kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ennetamise eeliseid võrreldes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemisega kaasnevate riskidega.

Suukaudsed kontratseptiivid

Tikagreloori, levonorgestreeli ja etüüülöstradioli koosmanustamine suurendas etüüülöstradioli plasmakontsentratsiooni ligikaudu 20% võrra, kuid ei muutnud levonorgestreeli farmakokineetikat. Kliiniliselt olulist mõju suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele ei ole levonorgestreeli ja etüüülöstradioli koosmanustamisel tikagrelooriga oodata.

Teadaolevalt bradükardiat indutseerivad ravimid

Põhiliselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside ja bradükardia tõttu tuleb tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Siiski ei leitud uuringus PLATO tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96% beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga).

Muu samaaegne ravi

Kliinilistes uuringutes manustati tikagreloori enamasti koos ASA, prootonpumba inhibiitorite, statiinide, beetablokaatorite, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori blokaatoritega sõltuvalt kaasuvatest haigusseisunditest pikema aja jooksul ning hepariini, madalmolekulaarset hepariini ja intravenoosseid GpIIb/IIIa inhibiitoreid lühema aja jooksul (vt lõik 5.1). Mingeid tõendeid kliiniliselt oluliste ebasoovitavate koostoimete kohta nende ravimitega ei tuvastatud.

Tikagreloori samaaegne manustamine hepariini, enoksapariini või desmopressiiniga ei mõjutanud aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT), aktiveeritud hüübimisaega (ACT) ega Xa faktori analüüsi tulemusi. Siiski tuleb võimalike farmakodünaamiliste koostoimete tõttu olla ettevaatlik tikagreloori manustamisel koos teadaolevalt hüübimist mõjutavate ravimitega.

SSRI-de (nt paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam) manustamisega seostatud kutaansete veritsuste tõttu on soovitatav kasutamisel koos tikagrelooriga olla ettevaatlik, kuna see võib suurendada veritsusriski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasedumise vältimiseks tikagreloor-ravi jooksul kasutama sobivaid rasedumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Andmed tikagreloori kasutamise kohta rasedatel on piiratud või puuduvad. Andmed loomkatsetest näitavad reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Tikagreloori ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Olemasolevad loomkatsetest saadud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed näitavad tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Tuleb langetada otsus, kas katkestada imetamine või lõpetada/mitte alustada ravi tikagreloriga, arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Tikagrelor ei mõjutanud isaste ega emaste loomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tikagrelor ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tikagrelor-ravi ajal on teatatud peeringlusest ja segasusest. Seetõttu peaksid patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, olema ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tikagrelori ohutusprofiili on hinnatud kahes suures III faasi tulemusnäitajaga uuringus (PLATO ja PEGASUS), mis hõlmas rohkem kui 39 000 patsienti (vt lõik 5.1).

Uuringus PLATO lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi tikagreloriga rohkem patsiente võrreldes klopidoogreeli saavate patsientidega (7,4% vs. 5,4%). Uuringus PEGASUS lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi tikagreloriga rohkem patsiente võrreldes ainult ASA-d saavate patsientidega (16,1% 60 mg tikagrelori koos ASA-ga vs. 8,5% ravi korral ainult ASA-ga). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed tikagrelori saaval patsientidel olid verejooks ja düspnoe (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati tikagrelori kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt (tabel 1).

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele. Igas klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse kaupa. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 – Kõrvaltoimed esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>			Verejooks kasvajast ^a	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Verejooks veritsushäirest ^b			Trombootiline trombotsütopeeniline purpur
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus, sealhulgas angioödeem ^c	^c

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüperurikeemia ^d	Podagra/podagra artriit		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			Segasus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Pearinglus, minestus, peavalu	Intrakraniaalne verejooks ^m	
<i>Silma kahjustused</i>			Silma verejooks ^e	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo	Verejooks kõrvast	
<i>Südame häired</i>				Bradüarütmia, AV-blokaad ^c
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpotensioon		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Düspnoe	Verejooksud hingamisteedes ^f		
<i>Seedetrakti häired</i>		Seedetrakti verejooks ^g , kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, kõhukinnisus	Retroperitoneaalne verejooks	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Subkutaanne või dermaalne verejooks ^h , lööve, sügelus		
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Verejooks lihastes ⁱ	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Kuseteede verejooks ^j		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			Verejooksud reproduktiivsüsteemis ^k	
<i>Uuringud</i>		Kreatiniinisalduse suurenemine veres ^d		
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		Protseduurijärgne verejooks, traumaatilised verejooksud ^l		

^a nt verejooks põievähist, maovähist, käärsoolevähist

^b nt suurem kalduvus sinikate tekkeks, iseeneslikud verevalumid, hemorraagiline diatees

^c tuvastatud turuletulekujärgselt

^d esinemissagedused on saadud labori jälgimistest (kusi happesisaldus suureneb kuni > normivahemiku ülemine piir, mis jääb referentsvahemikust allapoole või selle sisse. Kreatiniinisaldus suureneb üle 50% algtasemest.) ja ei ole algsed teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused.

^e nt konjunktivi, reetina, silmasisene verejooks

^f nt ninaverejooks, veriköha

^g nt verejooks igemest, pärasoolest, maohaavandist

^h nt verevalum, verejooks nahas, täppverevalumid

ⁱ nt hemartroos, verejooks lihases

^j nt hematuuria, hemorraagiline tsüstiit

^k nt vaginaalne verejooks, hematospermia, menopausijärgne verejooks

^l nt põrutus, traumaatiline verevalum, traumaatiline verejooks

^m st spontaanne, protseduuriga seotud või traumaatiline intrakraniaalne verejooks

Valikuline kõrvaltoimete kirjeldus

Verejooksud

Verejooksude leiud uuringus PLATO

Üldised veritsusmäärade tulemused uuringus PLATO on näidatud tabelis 2.

Tabel 2. Üldiste veritsusjuhtude analüüs, hinnang 12. kuul Kaplan-Meieri järgi (PLATO)

	Tikagreloor 90 mg kaks korda ööpäevas n=9235	Klopidogreel n=9186	p- väärtus*
PLATO suured kokku	11,6	11,2	0,4336
PLATO suured surmavad/eluohhtlikud	5,8	5,8	0,6988
PLATO CABG-ga mitteseotud suured	4,5	3,8	0,0264
PLATO suured mitteprotseduurilised	3,1	2,3	0,0058
PLATO suured + väikesed kokku	16,1	14,6	0,0084
PLATO suured mitteprotseduurilised + väikesed	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defineeritud suured	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defineeritud suured + väikesed	11,4	10,9	0,3272

Verejooksude kategooriate definitsioonid

Suured surmavad/eluohhtlikud verejooksud: kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või ≥ 4 ülekantud punaste vereliblede ühiku või surmaga lõppenud või intrakraniaalne või intraperikardiaalne koos südame tamponaadiga või hüpovoleemilise šokiga või raske hüpotensiooniga, mille korral on vajalik vasopressorite manustamine või operatsioon.

Suured teised: kliiniliselt ilmse > 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab 2...3 punaste vereliblede ühiku ülekannet või märkimisväärset puuet tekitav.

Väike verejooks: verejooksu lõpetamiseks või ravimiseks on vajalik meditsiiniline sekkumine.

TIMI suur verejooks: kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või intrakraniaalne verejooks.

TIMI väike verejooks: kliiniliselt ilmse > 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis.

* p-väärtus arvutati Coxi võrdeliste riskide mudeliga, kus ravirühm oli ainsaks selgitavaks muutujaks.

Tikagreloori ja klopidogreeli vahel ei olnud erinevusi PLATO suurtes surmaga lõppenud/eluohhtlikes verejooksudes, PLATO suurtes verejooksudes kokku, TIMI suurtes verejooksudes või TIMI väikestes verejooksudes (tabel 2). Kuid PLATO suuri ja väikeseid verejookse kokku esines rohkem tikagrelooriga kui klopidogreeliga. Mõnel patsiendil lõppesid PLATO-s verejooksud surmaga: 20-l (0,2%) tikagreloori rühmas ja 23-l (0,3%) klopidogreeli rühmas (vt lõik 4.4).

Vanus, sugu, kehakaal, rass, geograafiline piirkond, kaasuvad seisundid, samaaegne ravi ja anamnees, sealhulgas eelnev insult või mööduv isheemiline atakk, ei ennustanud üldise või mitteprotseduurilise PLATO suure verejooksu esinemist. Seega ei tuvastatud ühtegi rühma kui riskirühma mis tahes verejooksu alarühmas.

CABG-ga seotud verejooks:

Uuringus PLATO esines 42%-l 1584 patsiendist (12% kohordist), kellele tehti koronaarterite šunteerimise (CABG) operatsioon, PLATO suur surmaga lõppenud/eluohulik verejooks, kuid erinevusi ravirühmade vahel ei esinenud. Igas ravirühmas esines 6 patsiendil surmaga lõppenud CABG-ga seotud verejooks (vt lõik 4.4).

CABG-ga mitteseotud ja mitteprotseduuriline verejooks:

Tikagreloori ja klopidoogreeli vahel ei olnud erinevusi koronaarterite šunteerimisega mitteseotud PLATO-definieeritud suurtes surmaga lõppenud/eluohulikes verejooksudes, kuid PLATO-definieeritud suured verejooksud kokku, TIMI suured verejooksud ja TIMI väikesed verejooksud esinesid sagedamini tikagrelooriga. Samuti, kui eemaldati kõik protseduuriga seotud verejooksud, esines rohkem verejookse tikagrelooriga kui klopidoogreeliga (tabel 2). Mitteprotseduuriliste verejooksude tõttu ravi katkestamine oli sagedasem tikagreloori (2,9%) kui klopidoogreeli (1,2%; $p < 0,001$) puhul.

Intrakraniaalne verejooks:

Tikagrelooriga esines rohkem mitteprotseduurilisi intrakraniaalseid verejookse ($n=27$ verejooksu 26 patsiendil, 0,3%) kui klopidoogreeliga ($n=14$ verejooksu, 0,2%), neist lõppes surmaga 11 verejooksu tikagreloori puhul ja 1 klopidoogreeli puhul. Erinevusi üldistes surmaga lõppenud verejooksudes ei olnud.

Verejooksude leiud uuringus PEGASUS

Üldised veritsusmäärade tulemused uuringus PEGASUS on näidatud tabelis 3.

Tabel 3. Üldiste veritsusjuhtude analüüs, hinnang 36. kuul Kaplan-Meieri järgi (PEGASUS)

	Tikagreloor 60 mg kaks korda ööpäevas + ASA n=6958		Ainult ASA n=6996	
Ohutuse tulemusnäitajad	KM %	Riskitiheduste suhe (95% CI)	KM %	p-väärtus
TIMI-definieeritud veritsuse kategooriad				
TIMI suur	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Surmav	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
IKV	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Muu TIMI suur	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI suur või väike	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI suur või väike või ravi vajav	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definieeritud veritsuse kategooriad				
PLATO suur	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Surmav/eluohulik	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Muu PLATO suur	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO suur või väike	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Verejooksude kategooriate definitsioonid:

TIMI suur: surmav verejooks või mis tahes intrakraniaalne verejooks või kliiniliselt väljendunud nähtudega verejooks, mis on seotud hemoglobiinisalduse (Hgb) vähenemisega ≥ 50 g/l või kui Hgb ei ole määratav, 15% hematokriti (Hct) vähenemisega.

Surmav: verejooksu juht, mis 7 päeva jooksul lõppes surmaga.

IKV: intrakraniaalne verejooks.

Muu TIMI suur: mittesurmav mitte IKV TIMI suur verejooks.

TIMI väike: kliiniliselt ilmse 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis.

Ravi vajav TIMI: vajab sekkumist või viib hospitaliseerimiseni või vajab hindamist.

PLATO suured surmavad/eluohtlikud: surmav verejooks või mis tahes intrakraniaalne verejooks või intraperikardiaalne verejooks koos südame tamponaadiga või hüpovoleemilise šokiga või raske hüpotensiooniga, mille korral on vajalik vasopressorite/inotroopide manustamine või operatsioon või kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab ≥ 4 punaste vereliblede ühiku ülekannet.

PLATO suured muud: olulist puuet põhjustav või kliiniliselt ilmse > 30 ...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab 2...3 punaste vereliblede ühiku ülekannet.

PLATO väike: verejooksu lõpetamiseks või ravimiseks on vajalik meditsiiniline sekkumine.

Uuringus PEGASUS oli tikagrelooriga annuses 60 mg kaks korda ööpäevas TIMI suuri verejookse rohkem kui ainult ASA-ga. Võrreldes ainult ASA-raviga ei täheldatud verejooksu riski suurenemist surmavate verejooksude osas ja täheldati ainult väikest suurenemist intrakraniaalsete verejooksude osas. Uuringus olid mõned surmaga lõppenud verejooksude juhud, 11 (0,3%) 60 mg tikagreloorirühmas ja 12 (0,3%) ASA monoterapia rühmas. Täheldatud suurenemine TIMI suurte verejooksude riskis 60 mg tikagrelooriga oli tingitud peamiselt suuremast teiste, seedetraktist tulenevate, TIMI suurte verejooksude esinemisest.

Suurenenud verejooksude mustreid, mis sarnanesid TIMI suurte verejooksudega, nähti ka TIMI suurte ja väikeste ning PLATO suurte ja PLATO suurte ning väikeste verejooksude kategooriates (vt tabel 3). Verejooksude tõttu ravi katkestamine oli sagedasem 60 mg tikagreloori rühmas (6,2%) kui ASA monoterapia rühmas (1,5%). Enamik neist verejooksudest olid vähem tõsised (klassifitseeritud kui TIMI, mis vajavad ravi), näiteks ninaverejooks, sinikad ja verevalumid.

60 mg tikagreloori veritusprofiil oli TIMI suurte, TIMI suurte või väikeste ja PLATO suurte verejooksu juhtude osas püsiv kõikides eeldefineeritud alarühmades (nt vanuse, soo, kehakaalu, rassi, geograafilise asukoha, kaasuvate haiguste, samaaegse ravi ja anamneesi rühmades).

Intrakraniaalne verejooks:

Spontaanselt IKV-st teatati 60 mg tikagreloori ja ASA monoterapia korral sarnase esinemissagedusega ($n=13$; 0,2% mõlemas ravirühmas). Traumaatilisi ja protseduurilisi IKV-sid oli natuke rohkem 60 mg tikagreloori ravirühmas ($n=15$; 0,2%) võrreldes ASA monoterapia rühmaga ($n=10$; 0,1%). 60 mg tikagreloori ravirühmas oli 6 surmaga lõppenud IKV-d ja ASA monoterapia rühmas oli 5 surmaga lõppenud IKV-d. Mõlemas ravirühmas oli intrakraniaalse verejooksu esinemissagedus väike, arvestades olulisi kaasuvaid haigusi ja KV riskitegureid uuritavas populatsioonis.

Düspnoe

Tikagrelooriga ravitud patsiendid on teatanud düspnoest ehk õhupuuduse tundest. Uuringus PLATO teatati düspnoega seotud kõrvalnähtudest (düspnoe, düspnoe puhkeolekus, düspnoe koormusel, öine paroksüsmaalne düspnoe ja öine düspnoe) 13,8% tikagreloori patsientidest ning 7,8% klopidoogreeli patsientidest (kõrvalnähud esitatud kombineeritult). 2,2% tikagreloori ja 0,6% klopidoogreeli võtivatest patsientidest leiti põhjuslik seos düspnoe ja uuringu PLATO ravi vahel ning mõned juhud olid rasked (0,14% tikagreloori ja 0,02% klopidoogreeli rühmas) (vt lõik 4.4). Enamus düspnoe sümptomeist olid kerge või keskmise raskusega ning enamusest neist teatati kui üksikjuhust ravi alustamise järgselt.

Klopidoogreeliga võrreldes võib astmaga või KOK-iga patsientidel, kes saavad ravi tikagrelooriga, olla suurenenud risk kerge düspnoe (3,29% ja 0,53% vastavalt tikagreloori ja klopidoogreeli rühmas) ja raske düspnoe (0,38% ja 0% vastavalt tikagreloori ja klopidoogreeli rühmas) tekkeks. Absoluutarvudes oli see risk suurem kui PLATO üldpopulatsioonis. Astma ja/või KOK-iga patsientidel tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Ligikaudu 30% episoodidest lahenes 7 päeva jooksul. Uuringus PLATO osales südame paispuudulikkusega, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ja astmaga patsiente; nendel ning eakatel tekkis düspnoe suurema tõenäosusega. Düspnoe tõttu katkestas tikagreloori rühmas 0,9% patsientidest ravi ning klopidooreli rühmas 0,1%. Düspnoe suurem hulk tikagrelooriga ei ole seotud uue südame- või kopsuhaiguse tekke ega olemasoleva süvenemisega (vt lõik 4.4). Tikagreloor ei mõjuta kopsufunktsiooni teste.

Uuringus PEGASUS teatati düspnoest kõrvaltoimena 14,2% patsientidest, kes võtsid 60 mg tikagreloori kaks korda ööpäevas, ja 5,5% patsientidest, kes võtsid ainult ASA-d. Nagu ka PLATO-s, oli enamik teatatud düspnoedest kerge kuni mõõduka raskusega (vt lõik 4.4). Düspnoest teatanud patsiendid olid pigem eakad ja neil esines sagedamini düspnoe, KOK või astma juba uuringu alguses.

Laboriuuringud

Kusihappesisalduse tõus: uuringus PLATO suurenes seerumi kusihappesisaldus üle referentsvahemiku ülemise piiri 22%-l tikagreloori saavatest patsientidest võrreldes 13%-ga klopidooreli rühmas. Uuringus PEGASUS olid vastavad numbrid 9,1% 90 mg tikagreloori korral, 8,8% 60 mg tikagreloori korral ja 5,5% platseebo korral. Keskmiselt suurenes kusihappesisaldus ligikaudu 15% tikagreloori korral võrreldes ligikaudu 7,5%-ga klopidooreli korral ning vähenes pärast ravi lõpetamist ligikaudu 7%-ni tikagreloori korral, kuid klopidooreli korral langust ei olnud. Uuringus PEGASUS leiti pöörduvat keskmist seerumi kusihappesisalduse suurenemist 6,3% ja 5,6% vastavalt tikagreloori 90 mg ja 60 mg rühmas võrreldes vähenemisega 1,5%-ni platseeborühmas. Uuringus PLATO oli podagra artriidi esinemissagedus 0,2% tikagreloori korral ja 0,1% klopidooreli korral. Podagra / podagra artriidi vastavad numbrid uuringus PEGASUS olid 1,6% 90 mg tikagreloori korral, 1,5% 60 mg tikagreloori korral ja 1,1% platseebo korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tikagreloor on hästi talutav annustes kuni 900 mg. Tõusva annuse uuringus oli mao-sooletrakti toksilisus annusest sõltuv. Teised kliiniliselt olulised kõrvanähud, mis võivad üleannustamisel tekkida, on õhupuudus ja ventrikulaarsed pausid (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral võivad esineda ülaltoodud võimalikud kõrvalnähud ja kaaluda tuleb EKG-monitooringut.

Hetkel ei tunta antidooti tikagreloori toime vastu ning tikagreloor ei ole dialüüsiga eemaldatav (vt lõik 5.2). Üleannustamise ravi peab järgima kohalikke ravitavasid. Tikagreloori üleannustamise eeldatav toime on trombotsüütide inhibeerimisega seotud veritsusriski pikenenud kestus. On ebatõenäoline, et trombotsüütide ülekandest oleks veritsusega patsientidel kliinilist kasu (vt lõik 4.4). Veritsuse ilmnemisel tuleb rakendada muid asjakohaseid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a. hepariin.
ATC kood: B01AC24

Toimemehhanism

Brilique sisaldab tikagreloori, mis kuulub tsüklopentüültriasoolpürimidiinide (CPTP) keemilisse klassi ning on suukaudsel manustamisel otsese toimega, selektiivne ja pöörduvalt seonduv P2Y₁₂ retseptori antagonist, mis hoiab ära ADP–vahendatud P2Y₁₂–sõltuvat trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni. Tikagreloor ei hoi ära ADP seondumist, kuid P2Y₁₂ retseptoriga seotuna blokeerib ADP-indutseeritud signaali ülekande. Kuna trombotsüüdid osalevad ateroskleroosilise haiguse trombootiliste tüsistuste tekkimises ja/või arenemises, on tõestatud, et trombotsüütide funktsiooni pärssimine vähendab KV juhtude nagu surma, müokardiinfarkti või insuldi riski.

Samuti suurendab tikagreloor lokaalseid endogeenseid adenosiniinatasemeid, kuna pärssib tasakaalustavat nukleosiidset transportvalku 1 (ENT-1).

On dokumenteeritud, et tikagreloor suurendab tervetel inimestel ja ÄKS-ga patsientidel järgmisi adenosiin–indutseeritud toimeid: vasodilatsioon (mõõdetuna koronaarse verevoolu suurenemise järgi tervetel inimestel ja ÄKS-ga patsientidel; peavalu), trombotsüütide funktsiooni pärssimine (inimese täisveres *in vitro*) ja düspnoe. Täheldatud adenosiniinataseme tõusude ja kliiniliste tagajärgede (nt haigestumus-suremus) vahelist seost ei ole siiski põhjalikult selgitatud.

Farmakodünaamiline toime

Toime algus

Stabiilse südame koronaarhaigusega atsetüülsalitsüülhapet (ASA) saavatel patsientidel algab tikagreloori farmakoloogiline toime kiiresti, tikagreloori põhjustatud trombotsüütide agregatsiooni inhibitsioon (IPA) oli 0,5 tunni möödumisel pärast 180 mg küllastusannuse manustamist ligikaudu 41% ning suurim IPA (89%) saavutati 2...4 tundi pärast annuse manustamist ja püsis 2...8 tundi. 90% patsientidest oli lõplik IPA >70% 2 tunni möödumisel annuse manustamisest.

Toime lõppemine

Kui ravi tikagrelooriga katkestatakse vähem kui 96 tundi enne protseduuri, on CABG protseduuri planeerimisel tikagrelooriga seotud veritsusrisk tõusnud võrreldes klopidoogreeliga.

Andmed raviskeemi vahetamise kohta

Klopidoogreeli annuses 75 mg vahetamine tikagreloori vastu annuses 90 mg kaks korda ööpäevas põhjustas IPA absoluutset suurenemist 26,4% võrra ning tikagreloori vahetamine klopidoogreeli vastu põhjustas IPA absoluutset vähenemist 24,5% võrra. Patsientide ravis võib klopidoogreeli vahetada tikagreloori vastu ilma, et trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime katkeks (vt lõik 4.2).

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Kliiniline tõendus tikagreloori tõhususe ja ohutuse kohta pärineb kahest III faasi uuringust:

- PLATO [*PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*] uuring, mis võrdles tikagreloori klopidoogreeliga, mõlemat manustati kombineerituna ASA ja muu standardraviga.
- PEGASUS TIMI-54 [*Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients*] uuring, mis võrdles ASA-ravi ja tikagrelooriga kombineeritud ASA ravi.

PLATO uuring (ägedad koronaarsündroomid)

Topeltpimedas randomiseeritud uuringus PLATO uuriti 18 624 patsienti, kellel oli viimase 24 tunni jooksul tekkinud ebastabiilse stenokardia, mitte-ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (NSTEMI) või ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) sümptomid ning kes said esialgu medikamentooset ravi või tehti perkutaanne koronaarne interventsioon (PCI) või CABG.

Kliiniline efektiivsus

Igapäevasele ASA annusele lisatud tikagreloor annuses 90 mg kaks korda ööpäevas oli 75 mg klopidoogreelist parem kombineeritud tulemusnäitaja (KV surm, MI või ajuinsult) ennetamisel ning

erinevus ilmnes eelkõige KV surma ja MI arvel. Patsientidele manustati klopidooreli algannuses 300 mg (600 mg, kui oli teostatud PCI) või 180 mg tikagreloori.

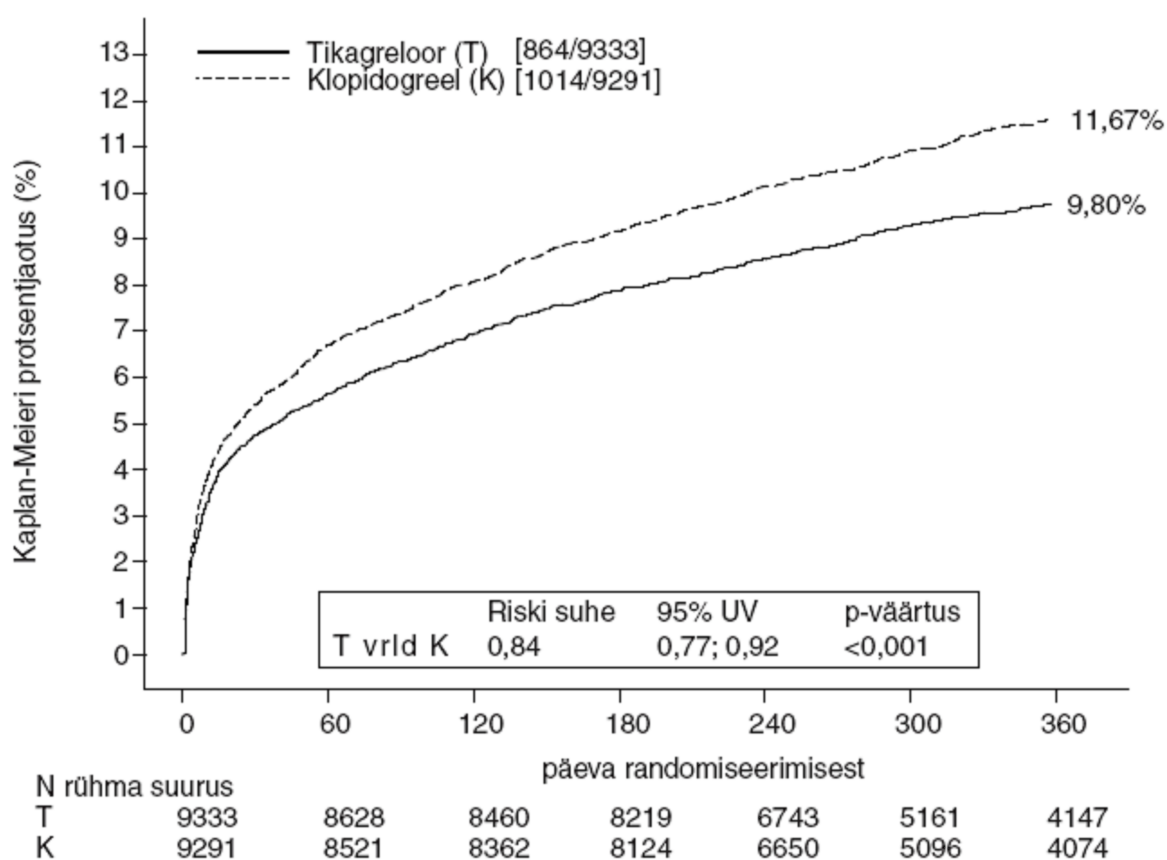
Tulemus ilmnes varakult (absoluutse riski langus [ARR] 0,6% ja suhtelise riski langus [RRR] 12% 30 päeva jooksul) koos püsiva ravitoimega, 1,9% ARR ja 16% RRR 12 kuu jooksul. See on aluseks patsientide ravimisel tikagrelooriga annuses 90 mg kaks korda ööpäevas 12 kuu jooksul (vt lõik 4.2). 54 ÄKS patsiendi ravimisel tikagrelooriga klopidooreli asemel ennetatakse 1 aterotrombootiline sündmus; 91 patsiendi ravimisel ennetatakse 1 KV surm (vt joonis 1 ja tabel 4).

Tikagreloori klopidooreelist parem ravitoime ilmneb ühtlaselt alarühmades, kus on arvestatud järgmisi näitajaid: kehakaal, sugu, suhkurtõve, mööduvate isheemia atakkide, mittehemorraagilise insuldi või revaskulariseerimise olemasolu anamneesis; kaasuv ravi (hepariinid, GpIIb/IIIa inhibiitorid ja prootonpumba inhibiitorid) (vt lõik 4.5); indekseeritud lõppdiagnoos (STEMI, NSTEMI või ebastabiilne stenokardia); randomiseerimisel määratud raviviis (invasiivne või medikamentöosne).

Täheldati nõrgalt olulist seost ravi ja piirkonna vahel; kui kogu maailmas on esmase tulemusnäitaja riskisuhe soodsam ravi korral tikagrelooriga, siis Põhja-Ameerikas, mida esindas ligikaudu 10% kogu uuritud populatsioonist, on riskisuhe soodsam klopidooreli ravi korral (seose p-väärtus=0,045). Süvaanalüüsis ilmneb võimalik seos ASA annusega, mille järgi tikagreloori efektiivsus langeb seoses ASA annuse suurenemisega. Tikagreloorile kaasnev ASA ööpäevane püsiannus peaks olema 75...150 mg (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Joonisel 1 on kujutatud hinnanguline esimese sündmuse tekkerisk ühendatud tulemusnäitajate korral.

Joonis 1. KV surma, MI ja insuldi esmase kliinilise liittulemusnäitaja analüüs (PLATO)



Tikagreloor vähendas esmase ühendatud tulemusnäitaja ilmnemist võrreldes klopidooreliga nii ebastabiilse stenokardia ja/või NSTEMI kui ka STEMI populatsioonis (Tabel 4). Seega võib Brilique

90 mg kaks korda ööpäevas koos väikese annuse ASA-ga kasutada ÄKS-ga patsientidel [ebastabiilse stenokardiaga, ilma ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarktiga (NSTEMI) või ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarktiga (STEMI)], sealhulgas medikamentooset ravi saavatel patsientidel ja nendel, kellele tehakse perkutaanne koronaarangioplastika (PCI) või koronaararterite šunteerimine (CABG).

Tabel 4. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs (PLATO)

	Tikagreloor 90 mg 2 korda ööpäevas (sündmusega patsientide %) n=9333	Klopidogreel 75 mg 1 kord ööpäevas (sündmusega patsientide %) n=9291	ARR^a (%/a)	RRR^a (%) (95% UV)	p- väärtus
KV surm/ müokardiinfarkt (MI) (v.a diagnoosimata MI)/insult	9,3	10,9	1,9	16 (8;23)	0,0003
Invasiivne ravimeetod	8,5	10,0	1,7	16 (6;25)	0,0025
Medikamentoosne ravimeetod	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV surm	3,8	4,8	1,1	21 (9;31)	0,0013
MI (v.a. diagnoosimata MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5;25)	0,0045
Insult	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52;9)	0,2249
Kõigist põhjustest tingitud surmad, MI (v.a. diagnoosimata MI) või insult	9,7	11,5	2,1	16 (8;23)	0,0001
KV surm, kõik MI, insult, SRI, RI, TIA või teised ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5;19)	0,0006
Kõigist põhjustest tingitud suremus	4,3	5,4	1,4	22 (11;31)	0,0003 ^d
Tõestatud stendi tromboos	1,2	1,7	0,6	32 (8;49)	0,0123 ^d

^a ARR = absoluutse riski langus; RRR = suhtelise riski langus = (1-šansside suhe) x 100%. Negatiivne RRR näitab suhtelise riski suurenemist.

^b V.a. diagnoosimata MI.

^c SRI = raske retsidiveeruv isheemia; RI = retsidiveeruv isheemia; TIA = mööduv isheemiline atakk; ATE = arteriaalne trombootiline sündmus. Kõik MI hõlmab ka diagnoosimata MI, mille kuupäevaks on kokkuleppeliselt diagnoosimise kuupäev.

^d Nominaalne olulisuse väärtus; kõik teised on formaalselt statistiliselt olulised eelnevalt määratletud hierarhilise testimise poolt.

PLATO geneetiline alauuring

CYP2C19 ja ABCB1 genotüpiseerimine 10285-l uuringu PLATO patsiendil andis võimaluse määrata seosed genotüübi ja PLATO tulemuste vahel. Tikagreloori paremus klopidogreeli ees peamiste KV sündmuste vähendamisel ei olnud oluliselt seotud patsiendi CYP2C19 või ABCB1 genotüübiga. Sarnaselt kogu uuringule PLATO ei erinenud ühendatud oluline veritsus PLATO järgi tikagreloori ja klopidogreeli rühmas, sõltumata CYP2C19 või ABCB1 genotüübist. Aorto-koronaarse šunteerimisega mitteseotud oluline veritsus PLATO järgi oli sagedasem tikagreloori kui klopidogreeli rühma nendel

patsientidel, kellel puudus üks või enam CYP2C19 funktsionaalset alleeli, kuid võrdne nende klopidooreli patsientidega, kellel funktsionaalsed alleelid ei puudunud.

Ühendatud kombineeritud efektiivsus ja ohutus

Ühendatud kombineeritud efektiivsuse ja ohutuse (KV surm, MI, insult või PLATO järgi oluline veritsus kokku) andmed näitavad, et tikagreloori suurem kliiniline kasu võrreldes klopidooreliga ei ole kadunud peamiste veritsusega seotud sündmuste tõttu (ARR 1,4%, RRR 8%, riskisuhe 0,92%; $p=0,0257$) 12 kuu jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi.

Kliiniline ohutus

Holter-monitooringu uuring:

Selleks, et uuringus PLATO uurida pause vatsakeste töös ja muid rütmihäirete episoodide, viisid uurijad läbi Holter-monitooringut peaaegu 3000 patsiendiga alarühmas, kellest ligikaudu 2000 patsiendil olid kirjeldatud rütmihäired, ägeda koronaarsündroomi ägedas faasis ja üks kuu pärast seda. Peamiseks huvipakkuvaks muutujaks olid üle 3 sekundi pikkused pausid vatsakeste töös. Tikagrelooriga avaldus ägedas faasis ventrikulaarseid pause suuremal hulgal patsientidest (6,0%) kui klopidooreli kasutamisel (3,5%) ning kuu aja pärast oli see näitaja vastavalt 2,2% ja 1,6% (vt lõik 4.4).

Ventrikulaarsete pauside suurem hulk ÄKS ägedas faasis ilmnis enam kroonilise südamepuudulikkusega tikagreloori patsientidel (9,2%, vrd. 5,4% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel; klopidooreli patsientidel 4,0%, vrd. 3,6% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel). Taoline düsbalaans ei esinenud esimese kuu möödudes: 2,0% ja 2,1% vastavalt kroonilise südamepuudulikkusega ja ilma südamepuudulikkuseta tikagreloori saavad patsiendid; 3,8% ja 1,4% vastavalt samad tulemused klopidooreli rühmas). Kliinilisi tagajärgi (sh vajadust paigaldada südamerütmureid) selles patsientide rühmas ei esinenud.

Uuring PEGASUS (anamneesis müokardiinfarkt)

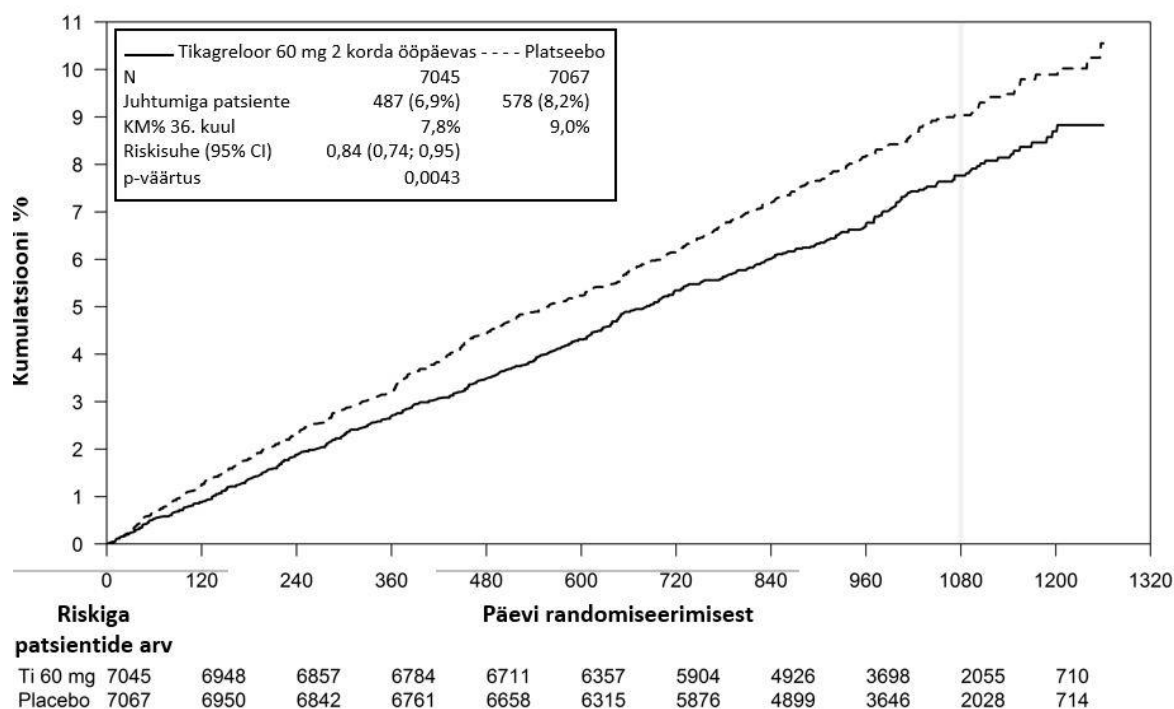
Uuring PEGASUS TIMI-54 oli 21 162 patsiendiga sündmustepõhine, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega, rahvusvaheline, mitmekeskuseline uuring, milles hinnati aterotrombooliste tüsistuste ennetamist tikagreloori kahe annusega (90 mg kaks korda ööpäevas või 60 mg kaks korda ööpäevas) koos väikese annuse ASA-ga (75...150 mg) võrreldes ainult ASA manustamisega patsientidel, kellel oli anamneesis MI ja aterotromboosi lisanduvad riskitegurid.

Patsiendid sobisid osalema, kui nad olid 50-aastased või vanemad, neil oli anamneesis MI (1...3 aastat enne randomiseerimist) ja neil oli vähemalt üks järgmistest aterotromboosi riskiteguritest: vanus ≥ 65 aastat, ravi vajav suhkurdiabeet, teine eelnev MI, mitmete veresoonte hõlmatus tõenditega koronaararterite haigus või krooniline mitte-lõppstaadiumis neerufunktsiooni häire.

Patsiendid ei sobinud osalema, kui neil uuringuperioodi ajal kavatsesi kasutada P2Y₁₂ retseptori antagonistide, dipüridamooli, tsilostasooli või antikoagulantravi; kui neil oli hüübivushäire, anamneesis isheemiline insult või intrakraniaalne verejooks, kesknärvisüsteemi kasvaja või intrakraniaalsete veresoonte anomaalia; kui neil oli eelneva 6 kuu jooksul olnud verejooks seedetraktis või ulatuslik operatsioon eelneval 30 päeval.

Kliiniline efektiivsus

Joonis 2. KV surma, MI ja insuldi esmase kliinilise liitlõpetusnäitaja analüüs (PEGASUS)



Tabel 5. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs (PEGASUS)

	Tikagreloor 60 mg + ASA, n=7045			Ainult ASA, n=7067		p-väärtus
Tunnus	Juhtudega patsiendid	KM %	HR (95% CI)	Juhtudega patsiendid	KM %	
Esmane tulemusnäitaja						
KV surmad/MI/insuldid kokku	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV surmad	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insult	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Teisene tulemusnäitaja						
KV surmad	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Suremus kõikidel põhjustel	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Riskisuhe ja p-väärtused arvutati tikagrelori vs. ainult ASA jaoks eraldi Coxi võrdeliste riskide mudeliga, kus ravirühm oli ainsaks selgitavaks muutujaks.

KM-i protsent arvutati 36. kuul.

Märkus: KV surmade, MI ja insuldi komponentide esmaste juhtude arv on tegelik iga komponendi esmasjuhtude arv ega summeeru liittulemusnäitaja komponentide juhtude arvaks.

(s) näitab statistilist olulisust.

CI = usaldusvahemik; KV = kardiovaskulaarne; HR = riskisuhe; KM = Kaplan-Meier; MI = müokardiinfarkt; n = patsientide arv.

Nii 60 mg kaks korda ööpäevas kui ka 90 mg kaks korda ööpäevas tikagreloori koos ASA-ga raviskeemid ületasid ASA monoterapiat aterotrombootiliste juhtude ennetamises (liittulemusnäitaja: KV surmad, MI ja insult) järjepideva ravitoimega kogu uuringuperioodi vältel, andes 16% RRR ja 1,27% ARR 60 mg tikagreloori korral ja 15% RRR ja 1,19% ARR 90 mg tikagreloori korral.

Kuigi efektiivsuse profiilid on 90 mg ja 60 mg tikagreloori puhul sarnased, on tõendeid, et väiksem annus on parema talutavuse ja ohutusprofiiliga seoses verejooksude ning düspnoe riskiga. Ainult Brilique 60 mg kaks korda ööpäevas koos väikese annuse ASA-ga on soovitatav aterotrombootiliste tüsistuste (KV surm, MI ja insult) ennetamiseks MI anamneesiga ja suure aterotrombootiliste tüsistuste riskiga patsientidele.

Võrreldes ainult ASA-ga, vähendab 60 mg tikagreloori kaks korda ööpäevas oluliselt KV surma, MI ja insuldi esmast liittulemusnäitajat. Iga komponent osales esmase liittulemusnäitaja vähendamises (KV surm 17% RRR, MI 16% RRR ja insult 25% RRR).

Liittulemusnäitaja RRR 1...360 päevani (17% RRR) ja 361 päevast edasi (16% RRR) olid sarnased. Kauem kui 3 aastat kestva ravi tõhususe ja ohutuse kohta on piiratud andmed.

Puuduvad tõendid kasu kohta (puudus esmase liittulemusnäitaja – nagu KV surm, MI ja insult – vähenemine, kuid esines suurenemine suurtes verejooksudes), kui tikagreloori kasutati annuses 60 mg kaks korda ööpäevas kliiniliselt stabiilsetel patsientidel üle 2 aasta alates MI-st või enam kui üks aasta pärast eelneva ADP-retseptori inhibiitori ravi lõppu (vt lõik 4.2).

Kliiniline ohutus

Ravi katkestamise määr tikagreloor 60 mg puhul veritsemise ja düspnoe tõttu oli kõrgem >75-aastastel (42%) patsientidel võrreldes nooremate patsientidega (vahemik: 23...31%), erinevus võrreldes platseeboga oli enam kui 10% (42% vs. 29%) >75-aastaste patsientide puhul.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega III faasi uuringus (HESTIA 3) randomiseeriti 193 sirprakulise aneemiaga last (vanuses 2 kuni alla 18 aastat) saama platseebot või tikagreloori annuses 15 mg kuni 45 mg kaks korda ööpäevas sõltuvalt kehakaalust. Tikagreloor tingis vereliistakute mediaanse inhibeerimise 35%-l patsientidest enne annustamist ja 56%-l patsientidest tasakaalukontsentratsiooni juures 2 tundi pärast annuse manustamist.

Võrreldes platseeboga ei põhjustanud ravi tikagrelooriga vasooklusiivse kriisi sageduse vähenemist.

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest, mille kohaselt eksisteerib kohustus esitada Brilique'i uuringute tulemused laste populatsiooni kõigi alarühmade kohta ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) ja anamneesis oleva müokardiinfarkti (MI) korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tikagreloori farmakokineetika on lineaarne ning tikagreloori ja aktiivse metaboliidi (AR-C124910XX) plasma kontsentratsioonid on ligikaudu võrrelises seoses annusega kuni 1260 mg.

Imendumine

Tikagreloor imendub kiiresti, t_{max} mediaan on ligikaudu 1,5 tundi. Peamise tsirkuleeriva metaboliidi AR-C124910XX (samuti aktiivne) moodustumine tikagreloorist toimub kiiresti: t_{max} mediaan on

ligikaudu 2,5 tundi. Söömata olekus tervetele isikutele suukaudselt manustatud tikagrelor annuses 90 mg annab C_{max} väärtusega 529 ng/ml ja AUC 3451 ng*h/ml. Metaboliidi vastavate väärtuste suhtarvud on 0,28 (C_{max}) ja 0,42 (AUC). Tikagrelori ja AR-C124910XX farmakokineetika MI anamneesiga patsientidel oli üldiselt sarnane ÄKS populatsiooniga. Põhinedes uuringu PEGASUS populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil oli tikagrelori C_{max} mediaan 391 ng/ml ja AUC 3801 ng*h/ml 60 mg tikagrelori tasakaalukontsentratsiooni juures. 90 mg tikagrelori C_{max} oli 627 ng/ml ja AUC oli 6255 ng*h/ml tasakaalukontsentratsiooni juures.

Tikagrelori keskmine absoluutne biosaadavus oli hinnanguliselt 36%. Väga rasvase toidu manustamine põhjustas tikagrelori kõveraalse pindala AUC suurenemise 21% võrra ja aktiivse metaboliidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} vähenemise 22% võrra, kuid ei mõjutanud tikagrelori C_{max} või aktiivse metaboliidi AUC. Neid väikesi muutusi peeti kliiniliselt vähetähtsaks, seetõttu võib tikagrelori manustada koos toiduga. Tikagrelor ning tema aktiivne metaboliit on P-gp substraadid.

Tikagrelori purustatud ja veega segatud tablettidel, mida on manustatud suukaudselt või nasogastraalsondi kaudu makku, on tervete tablettidega võrreldav biosaadavus tikagrelori ja aktiivse metaboliidi AUC ja C_{max} suhtes. Purustatud ja veega segatud tablettide puhul oli esialgne kontsentratsioon (0,5 tundi ja 1 tund pärast annustamist) kõrgem kui tervete tablettide puhul, kuid sellele järgnes üldiselt samasugune kontsentratsiooniprofiil (2...48 tundi).

Jaotumine

Püsiva plasmakontsentratsiooni saavutamisel on tikagrelori jaotusruumala 87,5 l. Tikagrelor ja selle aktiivne metaboliit seonduvad suures osas inimese plasmavalkudega (>99,0%).

Biotransformatsioon

CYP3A4 on peamine ensüüm, mis on seotud tikagrelori metabolismi ja selle aktiivse metaboliidi moodustumisega ning nende koostoimed teiste CYP3A substraatidega ulatuvad aktiveerimisest pärssimiseni.

Peamine tikagrelori metaboliit on AR-C124910XX, mis *in vitro* katsetes tõendatult seonduv samuti aktiivselt trombotsüütide P2Y₁₂ ADP-retseptoriga. Aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon moodustab ligikaudu 30...40% tikagrelori plasmakontsentratsioonist.

Eliminatsioon

Tikagrelor elimineeritakse põhilises osas maksa ainevahetuse kaudu. Kui manustada radioaktiivselt märgistatud tikagrelori, on radioaktiivsuse keskmine määr eritistes 84% (57,8% väljaheites, 26,5% uriinis). Tikagrelori ja selle aktiivset metaboliiti eraldus uriiniga vähem kui 1% annusest. Aktiivne metaboliit elimineerub kõige tõenäolisemalt põhiliselt sapi erituse kaudu. Keskmine poolväärtusaeg $t_{1/2}$ oli ligikaudu 7 tundi tikagrelori korral ja 8,5 tundi aktiivse metaboliidi korral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 75 -aastastel) ÄKS patsientidel täheldati tikagrelori (ligikaudu 25% mõlema, C_{max} ja AUC, korral) ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasmakontsentratsioone kui noorematel patsientidel populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks (vt lõik 4.2).

Lapsed

Andmed sirprakulise aneemiaga lastel on piiratud (vt lõigud 4.2, 5.1).

HESTIA 3 uuringus manustati patsientidele vanuses 2 kuni alla 18 aastat ja kehakaaluga ≥ 12 kuni ≤ 24 kg, >24 kuni ≤ 48 kg ning >48 kg tikagrelori dispergeerivate 15 mg tablettide kujul vastavalt annuses 15, 30 ja 45 mg kaks korda ööpäevas. Põhinedes populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil oli keskmine AUC vahemikus 1095 ng*h/ml kuni 1458 ng*h/ml ja keskmine C_{max} oli tasakaalukontsentratsiooni juures vahemikus 143 ng/ml kuni 206 ng/ml.

Soolised erinevused

Naistel täheldati tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasmakontsentratsioone kui meestel. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Neerukahjustus

Tikagrelori plasmakontsentratsioon oli ligikaudu 20% väiksem ja aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 17% kõrgem raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes said hemodialüüsi, oli tikagrelori AUC ja C_{max} annuses 90 mg ööpäevas ilma dialüüsita, 38% ja 51% suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Ekspositsiooni suurenemist täheldati, kui tikagrelori manustati vahetult enne dialüüsi (vastavalt 49% ja 61%), mis näitas, et tikagrelor ei ole dialüüsitav. Aktiivse metaboliidi ekspositsioon suurenes vähemal määral (AUC 13 kuni 14% ja C_{max} 17 kuni 36%). Tikagrelori trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise (IPA, inhibition of platelet aggregation) efekt oli lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel dialüüsist sõltumatu ja sarnane normaalse neerufunktsiooniga isikutele (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel olid tikagrelori C_{max} ja AUC vastavalt 12% ja 23% võrra suuremad võrreldes vastavate tervete isikutega, sellegipoolest oli tikagrelori IPA mõlemas rühmas sarnane. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Tikagrelori kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ning puudub farmakokineetiline teave keskmise raskusega maksakahjustusega patsientide kohta. Patsientidel, kel esines uuringu algul ühe või enama maksafunktsiooni näitaja keskmine või suur tõus, olid tikagrelori keskmised plasmakontsentratsioonid sarnased või pisut kõrgemad kui neil, kel algsed tõusud puudusid. Keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõigud 4.2, 4.4).

Etnilised rühmad

Aasia päritolu patsientidel oli ravimi biosaadavus 39% võrra suurem kui europiididel. Patsientidel, kes määratlesid end mustanahalistena, oli tikagrelori biosaadavus 18% väiksem kui europiididel, kliinilise farmakoloogia uuringutes oli tikagrelori plasma kontsentratsioon (C_{max} ja AUC) jaapanlastel ligikaudu 40% (20% pärast kohandamist kehakaalu järgi) suurem kui europiididel. End hispaanlasteks või latiinodeks pidavatel patsientidel oli ekspositsioon sarnane europiidide omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed tikagrelori ja tema peamise metaboliidi kohta ei osuta mitteaktsepteeritavale kõrvaltoimete riskile inimesel tavaliste farmakoloogiliste ohutusuuringute, üksik- ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse põhjal.

Mitmetel loomaliikidel täheldati mao-seedetrakti ärritust ravimi kliiniliselt oluliste plasmatasemetega juures (vt lõik 4.8).

Emasrottidel suurenes emakakasvajate (adenokartsinoomide) ja maksaadenoomide arv. Emakatuumorite tekkemehhanismiks on tõenäoliselt hormonaalse tasakaalu kadumine, mis viib kasvajate arengule rottidel. Maksaadenoomide tekkemehhanismiks on tõenäoliselt närilistele spetsiifilise ensüümi induktsioon maksas. Seega, kartsinogeensust näitavad leiud ei ole tõenäoliselt inimestel olulised.

Rottidel leiti väiksemaid arenguanomaaliaid emastele rottidele manustatud toksiliste annuste juures (ohutuse marginaal 5,1). Kүүлikutel ilmnas emasloomadele manustatud kõrgete annuste juures, mis ei andnud mürgistuse nähte (ohutuse marginaal 4,5), loodete maksa ja skeleti arengu kerge hilinemine.

Uuringud rottidel ja kүүлikutel on näidanud reproduktiivset toksilisust, millega kaasnevad emaslooma veidi vähenenud kaalutõus, neonataalne elulemus ja sünnikaal ning kasvu pidurdumine. Tikagrelor

põhjustas emasloomadel ebaregulaarset tsükli (põhiliselt tsükli pikenemist), kuid ei mõjutanud üldist isas- ja emasloomade viljakust. Radioaktiivse ühendiga märgistatud tikagrelooriga teostatud farmakokineetilistes uuringutes on ilmnunud, et toimeaine ja selle metaboliidid erituvad rottide piima (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumtärklisglükolaat (A tüüp)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)

Tableti kate

Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raud(III)oksiid (E172)
Makrogool 400
Hüpromelloos (E464)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- PVC–PVDC/alumiiniumfooliumist läbipaistvas blisterpakendis (päikese/kuu sümbolitega) 10 tabletti; karp sisaldab 60 (6 blisterit) või 180 (18 blisterit) tabletti.
- PVC–PVDC/alumiiniumfooliumist läbipaistvas kalenderblisterpakendis (päikese/kuu sümbolitega) 14 tabletti; karp sisaldab 14 (1 blister), 56 (4 blisterit) või 168 (12 blisterit) tabletti.
- PVC–PVDC/alumiiniumfooliumist perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis 10 tabletti; karp sisaldab 100x1 tabletti (10 blisterit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/655/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. detsember 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. juuli 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 90 mg suus disperseeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga suus disperseeruv tablett sisaldab 90 mg tikagreloori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus disperseeruv tablett.

Ümmargused lamedad kaldservaga valge kuni kahvatu-roosa värvusega suus disperseeruvad tabletid, mille ühel küljel on märgistus '90' tähe 'TI' kohal, teine külj on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Brilique, manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega, on näidustatud aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on:

- äge koronaarsündroom või
- anamneesis müokardiinfarkt ja kõrge aterotrombootilise sündmuse tekkerisk (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid, kes kasutavad Brilique'i, peavad iga päev manustama atsetüülsalitsüülhapet (ASA) madalas säilitusannuses 75...150 mg, v.a juhul kui spetsiaalselt see on vastunäidustatud.

Ägeda koronaarsündroomid

Ravi Brilique'iga tuleb alustada ühekordse 180 mg küllastusannusega (kaks 90 mg tabletti) ja seejärel jätkata annusega 90 mg kaks korda ööpäevas. Ravi Brilique'iga annuses 90 mg kaks korda ööpäevas on ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) patsientidel soovitatav jätkata 12 kuud, v.a. juhul kui ravi katkestamine on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1).

ASA ärajätmist võib kaaluda pärast 3 kuud ÄKS-iga patsientidel, kellele on tehtud perkutaanse koronaarinterventsiooni (*percutaneous coronary intervention*, PCI) protseduur ja kellel on suurenenud veritsusrisk. Sellisel juhul tuleb tikagreloori kasutamist tromboosivastase monoterapiiana jätkata 9 kuu vältel (vt lõik 4.4).

Müokardiinfarkt anamneesis

Kui vähemalt 12 kuud tagasi tekkinud müokardiinfarktiga (MI) anamneesis ja kõrge aterotrombootilise tüsistuse riskiga patsiendid vajavad pikaajalist ravi, on soovitatav annus Brilique 60 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Ravi võib alustada ilma katkestamata jätkuravina pärast algset üheaastast Brilique 90 mg ravi või pärast ravi teiste adenosiindifosfaadi (ADP) retseptorite inhibiitoritega kõrge aterotrombootilise tüsistuse tekkeriskiga ÄKS patsientidel. Ravi võib alustada ka kuni 2 aasta jooksul pärast MI-d või ühe aasta jooksul pärast eelneva ravi lõpetamist ADP retseptorite inhibiitoritega. Andmed tikagreloori toime ja ohutuse kohta üle 3 aasta kestva ravi korral on piiratud.

Kui vajalik on ravi vahetamine, tuleb esimene Brilique'i annus manustada 24 tundi pärast viimast mõne teise trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravimi annust.

Vahelejäädud annus

Tabletiovõtmise unustamist tuleb samuti vältida. Patsient, kel jääb Brilique'i annus võtmata, peab võtma ainult ühe tableti (järgmise annuse) selleks määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Tikagreloori ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ja seetõttu on selle kasutamine sellistel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Keskmise raskusega maksakahjustusega patsientide kohta on saadaval vaid piiratud koguses teavet. Annuse kohandamine ei ole soovitatav, aga tikagreloori tuleks kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alla 18-aastastel lastel ei ole tikagreloori toimet ja ohutust uuritud. Sirprakulise aneemiaga lastel puudub tikagreloori asjakohane kasutus (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Brilique'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Suus disperseeruvaid tablette võib kasutada alternatiivina Brilique 90 mg õhukese polümeerikattega tablettidele patsientidel, kellel on raskusi tableti tervelt alla neelamisel või kelle puhul eelistatakse suus disperseeruvaid tablette. Tablett tuleb asetada keele peale, kus see süljes kiirelt lahustub. Seejärel võib selle alla neelata koos veega või ilma (vt lõik 5.2). Tableti võib lahustada vees ja manustada nasogastraalsondi kaudu (CH8 või suurem). Pärast segu manustamist on oluline nasogastraalsond veega läbi loputada. 60 mg suus disperseeruv tablett ei ole saadaval.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 4.8);
- Aktiivne patoloogiline veritsus;
- Anamneesis koljusisene verejooks (vt lõik 4.8);
- Raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- Tikagreloori manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ketokonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, ritonaviir ja atasanaviir), kuna koosmanustamine võib tikagreloori plasmataset oluliselt tõsta (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsusrisk

Teadaoleva veritsusriskiga patsientidel tuleb tikagreloori kasutamise kasulikkust hinnata aterotrombootiliste sündmuste ennetamise suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kliinilise näidustuse korral tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega järgmistes patsientide rühmades:

- veritsuskalduvusega (nt hiljutise trauma või operatsiooniga, hüübimishäiretega, aktiivse või hiljutise mao- ja sooletrakti veritsusega patsiendid) või suurenenud traumaohuga patsiendid. Tikagreloori kasutamine on vastunäidustatud aktiivse patoloogilise veritsusega, varasema koljusisese verejooksuga või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3);

- patsiendid, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis võivad suurendada veritsusriski (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR), suukaudsed antikoagulandid ja/või fibrinolüütikumid) 24 tunni jooksul tikagrelori annuse manustamisest.

Kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus (TICO ja TWILIGHT) ÄKS-iga patsientidel, kellele oli tehtud PCI protseduur koos ravimkaetud stendi paigaldamisega, on ASA-ravi lõpetamine pärast 3 kuud kestnud tromboosivastast kaksikravi tikagrelori ja ASA-ga (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) ning tikagrelori kasutamise jätkamine tromboosivastase monoteraapiana (*single antiplatelet therapy*, SAPT) vastavalt 9 ja 12 kuu jooksul näidanud veritsusriski vähenemist ilma raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (*major adverse cardiovascular events*, MACE) riski suurenemiseta võrreldes DAPT-i jätkamisega. Otsus lõpetada ASA kasutamine pärast 3 kuud ja jätkata tikagrelori kasutamist tromboosivastase monoteraapiana 9 kuu jooksul suurenenud veritsusriskiga patsientidel peab põhinema kliinilisel hinnangul, mis võtab arvesse veritsusriski võrreldes trombootiliste sündmuste riskiga (vt lõik 4.2).

Tervetel vabatahtlikel ei muutnud trombotsüütide ülekannet tikagrelori trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet ning pole tõenäoline, et trombotsüütide ülekandest oleks veritsusega patsientidel kliinilist kasu. Kuna tikagrelori manustamine koos desmopressiiniga ei vähendanud standarditud tingimustes tehtud testis veritsusaega, ei ole desmopressiin tõenäoliselt efektiivne kliiniliselt olulise veritsuse raviks (vt lõik 4.5).

Antifibrinolüütiline ravi (aminokaproon- või traneksaanhape) ja/või ravi rekombinantse VIIa hüübimisfaktoriga võivad hemostaasi suurendada. Ravi tikagreloriga võib jätkata, kui veritsuse põhjus on kindlaks tehtud ja kontrolli alla saadud.

Operatiivne ravi

Patsientidele tuleb soovitada, et nad enne plaanilisi operatsioone või uue ravimi kasutama hakkamist teavitaksid arste ja hambaarste oma tikagrelori kasutamisest.

Uuringus PLATO põhjustas tikagrelor aorto-koronaarse šunteerimise (*coronary artery bypass grafting*, CABG) läbinud patsientidel rohkem verejookse kui klopidooreel, kui ravi lõpetati üks päev enne operatsiooni, kuid ravi lõpetamisel kaks või enam päeva enne operatsiooni esines olulisi verejookse sama palju (vt lõik 4.8). Kui patsient peab minema plaanilisele operatsioonile ja antitrombotsütaarset toimet soovitakse vältida, tuleb ravi tikagreloriga katkestada 5 päeva enne operatsiooni (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kellel on olnud isheemiline insult

Eelneva isheemilise insuldiga ÄKS-ga patsiente võib tikagreloriga ravida kuni 12 kuud (PLATO uuring).

Uuringusse PEGASUS ei kaasatud eelneva isheemilise insuldiga MI-ga patsiente. Seetõttu ei soovitata andmete puudumise tõttu nendel patsientidel ravi jätkata kauem kui üks aasta.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele on tikagrelori kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Tikagrelori kasutamise kogemus keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel on piiratud, seetõttu on selliste patsientide puhul soovitatav ettevaatlikkus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Bradükardiast tingitud sündmuste riskiga patsiendid

Holter EKG monitooring on näidanud peamiselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside sageduse suurenemist tikagreloriga ravi ajal võrreldes klopidooreeliga. Bradükardiast tingitud sündmuste suurenenud riskiga patsiendid (nt ilma südamerütmurita patsiendid, kellel on siinussõlme nõrkuse sündroom, 2. või 3. astme AV-blokaad või bradükardiast tingitud süngoobiga patsiendid) arvati tikagrelori ohutuse ja efektiivsuse põhiuuringutest välja. Seetõttu tuleb piiratud kliinilise kogemuse tõttu nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Lisaks tuleb olla ettevaatlik tikagreloori koosmanustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega. Siiski ei leitud uuringus PLATO tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96% beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga) (vt lõik 4.5).

PLATO Holter-monitooringu uuringus leiti, et ÄKS-i ägedas faasis kogesid patsiendid >3 sek ventrikulaarseid pause rohkem tikagreloori kui klopidoogreeli kasutamisel. Tikagreloori ravi ajal Holter-monitooringu uuringul avastatud ventrikulaarseid pause esines enam kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kui üldises ÄKS-i ägedas faasis oleval uuringupopulatsioonil, seejuures mitte nendel, kes olid saanud ühe kuu jooksul ravi tikagrelooriga või võrdluses klopidoogreeliga. Kliiniliselt avalduvaid kõrvaltoimeid (sealhulgas sünnkoopi või südamerütmuri paigaldamist) nimetatud patsiendirühmas sellega seotud ei olnud (vt lõik 5.1).

Tikagreloori kasutataval patsientidel (vt lõik 4.8) on turuletulekujärgselt teatatud bradüarütmilistest juhtumitest ja AV-blokaadidest, peamiselt ägeda koronaarsündroomiga patsientidel, kus südame isheemia ja samaaegsed südame löögisagedust vähendavad või erutusjuhtivust mõjutavad ravimid on võimalikud segajad. Enne ravi kohandamist tuleb hinnata patsiendi kliinilist seisundit ja kaasuvaid ravimeid kui võimalikke põhjuseid.

Düspnoe

Tikagrelooriga ravitud patsientidel esines düspnoed. Düspnoe on enamasti kerge kuni mõõdukas ja laheneb sageli ravi katkestamata. Astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel võib olla tõusnud absoluutne risk düspnoe tekkeks tikagrelooriga ravi ajal. Patsientidel, kellel on anamneesis astma ja/või KOK, tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega. Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Kui ravi ajal tikagrelooriga düspnoe pikeneb või süveneb või tekib uus düspnoe episood, tuleb seda hoolikalt uurida ning talumatuse korral tuleb ravi tikagrelooriga lõpetada. Lähem teave lõik 4.8.

Tsentraalne uneapnoe

Tikagrelooriga ravitud patsientidel on turustamisjärgselt teatatud tsentraalsest uneapnoest, sealhulgas Cheyne-Stokes hingamisest. Tsentraalse uneapnoe kahtlustuse korral tuleb kaaluda edasist kliinilist hindamist.

Kreatiniini tõus

Tikagreloor-ravi ajal võib kreatiniini tase tõusta. Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Neerude funktsiooni tuleb kontrollida vastavalt väljakujunenud praktikale. ÄKS-ga patsientidele on soovitatav neerufunktsiooni kontroll ka üks kuu pärast tikagreloor-ravi algust, pöörates erilist tähelepanu ≥75-aastastele patsientidele, keskmise/raske neerukahjustusega patsientidele ja neile, kes saavad samaaegset ravi angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB).

Kusihappe tõus

Tikagreloor-ravi ajal võib esineda hüperurikeemiat (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis hüperurikeemia või podagra seotud artriit. Ennetava abinõuna tuleks kusihappe nefropaatiaga patsientidele tikagreloori kasutamist mitte soovitada.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on tikagreloori manustamise järgselt teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) esinemisest. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia koos neuroloogilise nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a. plasmafereesi.

Häired hepariinist indutseeritud trombotsütopeenia (HIT) diagnoosimiseks tehtavates trombotsüütide funktsiooni uuringutes

HIT diagnoosimiseks kasutatavas hepariinist indutseeritud trombotsüütide aktivatsiooni (HIPA) uuringus aktiveerivad patsiendi seerumis leiduvad trombotsüütide faktor 4/hepariini kompleksi

vastased antikehad hepariini juuresolekul tervete doonorite trombotsüüte.

Tikagreloori manustanud patsientidel on teatatud HIT diagnoosimiseks tehtavate trombotsüütide funktsiooni uuringute (sh HIPA, aga võimalik, et mitte ainult) valenegatiivsetest tulemustest. See on seotud terve doonori trombotsüütide P2Y₁₂-retseptorite blokeerumisega patsiendi seerumis/plasmas leiduva tikagreloori tõttu. Et tõlgendada HIT tuvastamiseks tehtavate trombotsüütide funktsiooni uuringute tulemusi, on vajalik teave samaaegse ravi kohta tikagrelooriga.

Patsientidel, kellel on tekkinud HIT, tuleb nii HIT protrombootilist staatust kui ka samaaegse antikoagulant- ja tikagrelooriga raviga seotud verejooksuriski suurenemist arvestades hinnata tikagrelooriga ravi jätkamise kasu ja riski suhet.

Muu

Tulenevalt uuringus PLATO täheldatud ASA säilitusannuse ja tikagreloori suhtelise efektiivsuse seosest võrreldes klopidoogreeliga, ei ole tikagreloori manustamine koos kõrges säilitusannuses ASA-ga (>300 mg) soovitatav (vt lõik 5.1).

Ravi enneaegne katkestamine

Igasuguse trombotsüütide agregatsiooni pärssiva ravi, sh Brilique'i, enneaegne katkestamine võib suurendada kardiovaskulaarse surma, patsiendi kaasuvast haigusest tingitud MI või insuldi riski. Seetõttu tuleb vältida ravi enneaegset katkestamist.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tikagreloor on peamiselt CYP3A4 substraat ja nõrk inhibiitor. Lisaks on tikagreloor ka P-glükoproteiini (P-gp) substraat ja nõrk inhibiitor ning võib suurendada P-gp substraatide plasmakontsentratsioone. Tikagreloor on rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibiitor.

Ravimite ja teiste ainete mõju tikagreloorile

CYP3A4 inhibiitorid

- Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid – Ketokonasooli ja tikagreloori koosmanustamine suurendas tikagreloori maksimaalset plasmakontsentratsiooni C_{max} ja kõveraalust pindala AUC vastavalt 2,4 ja 7,3 korda. Aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC vähenesid vastavalt 89% ja 56% võrra. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite (klaritromütsiini, nefasodooni, ritonaviiri ja atanasaviiri) toime on tõenäoliselt samasugune ning tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine koos tikagrelooriga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Mõõdukad CYP 3A4 inhibiitorid – Diltiaseemi ja tikagreloori koosmanustamisel suurenes tikagreloori C_{max} 69% ja AUC 2,7 korda, aktiivse metaboliidi C_{max} vähenes 38% võrra ning AUC ei muutunud. Tikagreloor ei mõjutanud diltiaseemi taset plasmas. Teistel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt amprenaviir, aprepitant, erütromütsiin ja flukonasool) on eeldatavalt sarnane toime ja neid võib samuti tikagrelooriga koos manustada.
- Pärast igapäevast suurte koguste greipfruudimahla (3 x 200 ml) tarbimist täheldati tikagreloori ekspositsiooni kahekordset suurenemist. Suurenenud ekspositsiooni ulatus ei ole eeldatavalt enamiku patsientide puhul kliiniliselt oluline.

CYP3A indutseerijad

Rifampitsiini ja tikagreloori koosmanustamisel vähenesid tikagreloori C_{max} ja AUC vastavalt 73% ja 86% võrra. Aktiivse metaboliidi C_{max} ei muutunud ja AUC vähenes 46% võrra. Teiste CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiini, karbamasepiini ja fenobarbitaali) toime eeldatavasti vähendab samuti tikagreloori plasmakontsentratsiooni. Tikagreloori koosmanustamine tugevate CYP3A

indutseerijatega võib põhjustada tikagrelori plasmakontsentratsiooni ja efektiivsuse vähenemist, seetõttu ei soovitata neid manustada koos tikagreloriga.

Tsüklosporiin (P-gp ja CYP3A inhibiitor)

Tsüklosporiini (600 mg) koosmanustamisel tikagreloriga suurenesid tikagrelori C_{max} ja AUC võrdselt vastavalt 2,3 ja 2,8 korda. Aktiivse metaboliidi AUC suurenes 32% ja C_{max} vähenes 15% võrra tsüklosporiini juuresolekul.

Puuduvad andmed tikagrelori ja teiste tugevate P-gp inhibiitorite ning mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite (nt verapamiil, kinidiin) koosmanustamise kohta, mille tulemusel tikagrelori plasmakontsentratsioon võib tõusta. Kui seda kooslust ei ole võimalik vältida, tuleb neid koos manustada ettevaatusega.

Muud ravimid

Kliinilise farmakoloogilise koostoime uuringutes tuvastati, et tikagrelori ja hepariini, enoksapariini ja ASA või desmopressiini koosmanustamine ei mõjutanud tikagrelori või aktiivse metaboliidi farmakokineetikat või ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni võrreldes tikagreloriga eraldi. Kliinilise näidustuse korral tuleb hemostaasi mõjutavaid ravimeid kasutada tikagreloriga kombineerides ettevaatusega.

Morfiiniga ravitud ÄKS-ga (tikagrelori ekspositsiooni vähenemine 35%) patsientidel on täheldatud suukaudsete P2Y12 inhibiitorite, sealhulgas tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi, hilinenud ja vähenenud ekspositsiooni. See koostoime võib olla seotud seedetrakti motoorika vähenemisega ja võib kehtida ka teiste opioidide kohta. Kliiniline tähendus ei ole teada, kuid andmed näitavad, et patsientidel, kellele manustati samaaegselt tikagrelori ja morfiini, on võimalik tikagrelori efektiivsuse vähenemine. ÄKS-ga patsientidel, kellele morfiini manustamist ei ole võimalik lõpetada ja P2Y12 kiiret inhibeerimist peetakse oluliseks, võib kaaluda parenteraalse P2Y12 inhibiitori kasutamist.

Tikagrelori toimed teistele ravimitele

Ravimid, mida metaboliseerib CYP3A4

- *Simvastatiin* – Tikagrelori ja simvastatiini koosmanustamisel suurenes simvastatiini C_{max} 81% võrra ja AUC 56% võrra ning simvastatiinhappe C_{max} 64% võrra ja AUC 52% võrra, individuaalselt oli mõnedel isikutel tõus kahe- kuni kolmekordne. Tikagrelori koosmanustamine simvastatiini annustega, mis ületavad 40 mg ööpäevas, võib põhjustada simvastatiini kõrvaltoimete ilmnemist ning seda tuleb kaaluda potentsiaalset kasu silmas pidades. Simvastatiin ei mõjutanud tikagrelori taset plasmas. Tikagreloril võib olla samasugune toime lovastatiinile. Samaaegne tikagrelori ja suuremate kui 40 mg simvastatiini või lovastatiini annuste kasutamine ei ole soovitatav.
- *Atorvastatiin* – Atorvastatiini ja tikagrelori koosmanustamisel suurenes atorvastatiinhappe C_{max} 23% ja AUC 36% võrra. Samasuguseid AUC ja C_{max} suurenemisi täheldati atorvastatiinhappe kõigi metaboliitide korral. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt olulisteks.
- Sarnast toimet teistele CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvatele statiinidele ei saa välistada. Uuringus PLATO kasutas 93% uuringu kohordist ka erinevaid statiine ning statiinide ohutus ei tekitanud tikagrelori saavatel patsientidel probleeme.

Tikagrelor on kerge CYP3A4 inhibiitor. Samaaegne tikagrelori ja kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatide (nt tsisapriid ja ergotamiini alkaloidid) manustamine ei ole soovitatav, kuna tikagrelor võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni.

P-glükoproteiini substraadid (sh digoksiin, tsüklosporiin)

Tikagrelori samaaegsel manustamisel suurenesid digoksiini C_{max} 75% ja AUC 28% võrra. Digoksiini koosmanustamisel tikagreloriga suurenesid digoksiini minimaalse püsikontsentratsiooni keskmised tasemed ligikaudu 30% ja üksikjuhtudel maksimaalselt kuni 2 korda. Digoksiini juuresolek ei mõjutanud tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC. Väikese terapeutilise indeksiga P-gp

sõltuvate ravimite nagu digoksiin ning tikagreloori koosmanustamisel on soovitatav asjakohane kliiniline ja/või laboratoorne seire.

Tikagreloor ei avaldanud toimet tsüklosporiini plasmakontsentratsioonile. Tikagreloori toimet teistele P-gp substraatidele ei ole uuritud.

Ravimid, mida metaboliseerib CYP2C9

Tikagreloori ja tolbutamiidi koosmanustamine ei põhjustanud kummagi ravimi plasmakontsentratsiooni muutusi, mis viitab sellele, et tikagreloor ei ole CYP2C9 inhibiitor ja tõenäoliselt ei muuda CYP2C9 vahendatud ravimite, nagu varfariini ja tolbutamiidi, metabolismi.

Rosuvastatiin (BCRP substraat)

On näidatud, et tikagreloor suurendab rosuvastatiini kontsentratsiooni, mis võib suurendada müopaatia, sealhulgas rhabdomyolüüsi riski. Arvesse tuleb võtta rosuvastatiini kasutamisega kaasnevate suurte kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ennetamise eeliseid võrreldes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemisega kaasnevate riskidega.

Suukaudsed kontratseptiivid

Tikagreloori, levonorgestreeli ja etüüülöstradioli koosmanustamine suurendas etüüülöstradioli plasmakontsentratsiooni ligikaudu 20% võrra, kuid ei muutnud levonorgestreeli farmakokineetikat. Kliiniliselt olulist mõju suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele ei ole levonorgestreeli ja etüüülöstradioli koosmanustamisel tikagrelooriga oodata.

Teadaolevalt bradükardiat indutseerivad ravimid

Põhiliselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside ja bradükardia tõttu tuleb tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Siiski ei leitud uuringus PLATO tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96% beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga).

Muu samaaegne ravi

Kliinilistes uuringutes manustati tikagreloori enamasti koos ASA, prootonpumba inhibiitorite, statiinide, beetablokaatorite, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori blokaatoritega sõltuvalt kaasuvatest haigusseisunditest pikema aja jooksul ning hepariini, madalmolekulaarset hepariini ja intravenoosseid GpIIb/IIIa inhibiitoreid lühema aja jooksul (vt lõik 5.1). Mingeid tõendeid kliiniliselt oluliste ebasoovitavate koostoimete kohta nende ravimitega ei tuvastatud.

Tikagreloori samaaegne manustamine hepariini, enoksapariini või desmopressiiniga ei mõjutanud aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT), aktiveeritud hüübimisaega (ACT) ega Xa faktori analüüsi tulemusi. Siiski tuleb võimalike farmakodünaamiliste koostoimete tõttu olla ettevaatlik tikagreloori manustamisel koos teadaolevalt hüübimist mõjutavate ravimitega.

SSRI-de (nt paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam) manustamisega seostatud kutaansete veritsuste tõttu on soovitatav kasutamisel koos tikagrelooriga olla ettevaatlik, kuna see võib suurendada veritsusriski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasedumise vältimiseks tikagreloor-ravi jooksul kasutama sobivaid rasedumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Andmed tikagreloori kasutamise kohta rasedatel on piiratud või puuduvad. Andmed loomkatsetest näitavad reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Tikagreloori ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Olemasolevad loomkatsetest saadud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed näitavad tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Tuleb langetada otsus, kas katkestada imetamine või lõpetada/mitte alustada ravi tikagreloriga, arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Tikagrelor ei mõjutanud isaste ega emaste loomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tikagrelor ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tikagrelor-ravi ajal on teatatud peeringlusest ja segasusest. Seetõttu peaksid patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, olema ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tikagrelori ohutusprofiili on hinnatud kahes suures III faasi tulemusnäitajaga uuringus (PLATO ja PEGASUS), mis hõlmas rohkem kui 39 000 patsienti (vt lõik 5.1).

Uuringus PLATO lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi tikagreloriga rohkem patsiente võrreldes klopidoogreeli saavate patsientidega (7,4% vs. 5,4%). Uuringus PEGASUS lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi tikagreloriga rohkem patsiente võrreldes ainult ASA-d saavate patsientidega (16,1% 60 mg tikagrelori koos ASA-ga vs. 8,5% ravi korral ainult ASA-ga). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed tikagrelori saavatel patsientidel olid verejooks ja düspnoe (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati tikagrelori kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt (tabel 1).

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele. Igas klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse kaupa. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 – Kõrvaltoimed esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>			Verejooks kasvajast ^a	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Verejooks veritsushäirest ^b			Trombootiline trombotsütopeeniline purpur
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus, sealhulgas angioödeem ^c	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüperurikeemia ^d	Podagra/podagra artriit		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			Segasus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Pearinglus, minestus, peavalu	Intrakraniaalne verejooks ^m	
<i>Silma kahjustused</i>			Silma verejooks ^e	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Vertiigo	Verejooks kõrvast	
<i>Südame häired</i>				Bradüarütmia, AV-blokaad ^c
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpotensioon		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Düspnoe	Verejooksud hingamisteedes ^f		
<i>Seedetrakti häired</i>		Seedetrakti verejooks ^g , kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia, kõhukinnisus	Retroperitoneaalne verejooks	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Subkutaanne või dermaalne verejooks ^h , lööve, sügelus		
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Verejooks lihastes ⁱ	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Kuseteede verejooks ^j		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>			Verejooksud reproduktiivsüsteemis ^k	
<i>Uuringud</i>		Kreatiniinisalduse suurenemine veres ^d		
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		Protseduurijärgne verejooks, traumaatilised verejooksud ^l		

^a nt verejooks põievähist, maovähist, käärsoolevähist

^b nt suurem kalduvus sinikate tekkeks, iseeneslikud verevalumid, hemorraagiline diatees

^c tuvastatud turuletulekujärgselt

^d esinemissagedused on saadud labori jälgimistest (kusi happesisaldus suureneb kuni > normivahemiku ülemine piir, mis jääb referentsvahemikust allapoole või selle sisse. Kreatiniinisaldus suureneb üle 50% algtasemest.) ja ei ole algsed teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused.

^e nt konjunktivi, reetina, silmasisene verejooks

^f nt ninaverejooks, verikõha

^g nt verejooks igemest, pärasoolest, maohaavandist

^h nt verevalum, verejooks nahas, täppverevalumid

ⁱ nt hemartroos, verejooks lihases

^j nt hematuuria, hemorraagiline tsüstiit

^k nt vaginaalne verejooks, hematospermia, menopausijärgne verejooks

^l nt põrutus, traumaatiline verevalum, traumaatiline verejooks

^m st spontaanne, protseduuriga seotud või traumaatiline intrakraniaalne verejooks

Valikuline kõrvaltoimete kirjeldus

Verejooksud

Verejooksude leiud uuringus PLATO

Üldised veritsusmäärade tulemused uuringus PLATO on näidatud tabelis 2.

Tabel 2. Üldiste veritsusjuhtude analüüs, hinnang 12. kuul Kaplan-Meieri järgi (PLATO)

	Tikagreloor 90 mg kaks korda ööpäevas n=9235	Klopidogreel n=9186	p- väärtus*
PLATO suured kokku	11,6	11,2	0,4336
PLATO suured surmavad/eluohhtlikud	5,8	5,8	0,6988
PLATO CABG-ga mitteseotud suured	4,5	3,8	0,0264
PLATO suured mitteprotseduurilised	3,1	2,3	0,0058
PLATO suured + väikesed kokku	16,1	14,6	0,0084
PLATO suured mitteprotseduurilised + väikesed	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defineeritud suured	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defineeritud suured + väikesed	11,4	10,9	0,3272

Verejooksude kategooriate definitsioonid

Suured surmavad/eluohhtlikud verejooksud: kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või ≥ 4 ülekantud punaste vereliblede ühiku või surmaga lõppenud või intrakraniaalne või intraperikardiaalne koos südame tamponaadiga või hüpovoleemilise šokiga või raske hüpotensiooniga, mille korral on vajalik vasopressorite manustamine või operatsioon.

Suured teised: kliiniliselt ilmse > 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab 2...3 punaste vereliblede ühiku ülekannet või märkimisväärset puuet tekitav.

Väike verejooks: verejooksu lõpetamiseks või ravimiseks on vajalik meditsiiniline sekkumine.

TIMI suur verejooks: kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või intrakraniaalne verejooks.

TIMI väike verejooks: kliiniliselt ilmse > 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis.

* p-väärtus arvutati Coxi võrdeliste riskide mudeliga, kus ravirühm oli ainsaks selgitavaks muutujaks.

Tikagreloori ja klopidogreeli vahel ei olnud erinevusi PLATO suurtes surmaga lõppenud/eluohhtlikes verejooksudes, PLATO suurtes verejooksudes kokku, TIMI suurtes verejooksudes või TIMI väikestes verejooksudes (tabel 2). Kuid PLATO suuri ja väikeseid verejookse kokku esines rohkem tikagrelooriga kui klopidogreeliga. Mõnel patsiendil lõppesid PLATO-s verejooksud surmaga: 20-l (0,2%) tikagreloori rühmas ja 23-l (0,3%) klopidogreeli rühmas (vt lõik 4.4).

Vanus, sugu, kehakaal, rass, geograafiline piirkond, kaasuvad seisundid, samaaegne ravi ja anamnees, sealhulgas eelnev insult või mööduv isheemiline atakk, ei ennustanud üldise või mitteprotseduurilise PLATO suure verejooksu esinemist. Seega ei tuvastatud ühtegi rühma kui riskirühma mis tahes verejooksu alarühmas.

CABG-ga seotud verejooks:

Uuringus PLATO esines 42%-l 1584 patsiendist (12% kohordist), kellele tehti koronaarterite šunteerimise (CABG) operatsioon, PLATO suur surmaga lõppenud/eluohulik verejooks, kuid erinevusi ravirühmade vahel ei esinenud. Igas ravirühmas esines 6 patsiendil surmaga lõppenud CABG-ga seotud verejooks (vt lõik 4.4).

CABG-ga mitteseotud ja mitteprotseduuriline verejooks:

Tikagreloori ja klopidoogreeli vahel ei olnud erinevusi koronaarterite šunteerimisega mitteseotud PLATO-definieeritud suurtes surmaga lõppenud/eluohulikes verejooksudes, kuid PLATO-definieeritud suured verejooksud kokku, TIMI suured verejooksud ja TIMI väikesed verejooksud esinesid sagedamini tikagrelooriga. Samuti, kui eemaldati kõik protseduuriga seotud verejooksud, esines rohkem verejookse tikagrelooriga kui klopidoogreeliga (tabel 2). Mitteprotseduuriliste verejooksude tõttu ravi katkestamine oli sagedasem tikagreloori (2,9%) kui klopidoogreeli (1,2%; $p<0,001$) puhul.

Intrakraniaalne verejooks:

tikagrelooriga esines rohkem mitteprotseduurilisi intrakraniaalseid verejookse ($n=27$ verejooksu 26 patsiendil, 0,3%) kui klopidoogreeliga ($n=14$ verejooksu, 0,2%), neist lõppes surmaga 11 verejooksu tikagreloori puhul ja 1 klopidoogreeli puhul. Erinevusi üldistes surmaga lõppenud verejooksudes ei olnud.

Verejooksude leiud uuringus PEGASUS

Üldised veritsusmäärade tulemused uuringus PEGASUS on näidatud tabelis 3.

Tabel 3. Üldiste veritsusjuhtude analüüs, hinnang 36. kuul Kaplan-Meieri järgi (PEGASUS)

	Tikagreloor 60 mg kaks korda ööpäevas + ASA n=6958		Ainult ASA n=6996	
Ohutuse tulemusnäitajad	KM %	Riskitiheduste suhe (95% CI)	KM %	p-väärtus
TIMI-definieeritud veritsuse kategooriad				
TIMI suur	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Surmav	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
IKV	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Muu TIMI suur	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI suur või väike	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI suur või väike või ravi vajav	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definieeritud veritsuse kategooriad				
PLATO suur	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Surmav/eluohulik	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Muu PLATO suur	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO suur või väike	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Verejooksude kategooriate definitsioonid:

TIMI suur: surmav verejooks või mis tahes intrakraniaalne verejooks või kliiniliselt väljendunud nähtudega verejooks, mis on seotud hemoglobiinisalduse (Hgb) vähenemisega ≥ 50 g/l või kui Hgb ei ole määratav, 15% hematokriti (Hct) vähenemisega.

Surmav: verejooksu juht, mis 7 päeva jooksul lõppes surmaga.

IKV: intrakraniaalne verejooks.

Muu TIMI suur: mittesurmav mitte IKV TIMI suur verejooks.

TIMI väike: kliiniliselt ilmse 30...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis.

Ravi vajav TIMI: vajab sekkumist või viib hospitaliseerimiseni või vajab hindamist.

PLATO suured surmavad/eluohtlikud: surmav verejooks või mis tahes intrakraniaalne verejooks või intraperikardiaalne verejooks koos südame tamponaadiga või hüpovoleemilise šokiga või raske hüpotensiooniga, mille korral on vajalik vasopressorite/inotroopide manustamine või operatsioon või kliiniliselt ilmse > 50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab ≥ 4 punaste vereliblede ühiku ülekannet.

PLATO suured muud: olulist puuet põhjustav või kliiniliselt ilmse > 30 ...50 g/l vähenemisega hemoglobiinis või nõuab 2...3 punaste vereliblede ühiku ülekannet.

PLATO väike: verejooksu lõpetamiseks või ravimiseks on vajalik meditsiiniline sekkumine.

Uuringus PEGASUS oli tikagrelooriga annuses 60 mg kaks korda ööpäevas TIMI suuri verejookse rohkem kui ainult ASA-ga. Võrreldes ainult ASA-raviga ei täheldatud verejooksu riski suurenemist surmavate verejooksude osas ja täheldati ainult väikest suurenemist intrakraniaalsete verejooksude osas. Uuringus olid mõned surmaga lõppenud verejooksude juhud, 11 (0,3%) 60 mg tikagreloorirühmas ja 12 (0,3%) ASA monoterapia rühmas. Täheldatud suurenemine TIMI suurte verejooksude riskis 60 mg tikagrelooriga oli tingitud peamiselt suuremast teiste, seedetraktist tulenevate, TIMI suurte verejooksude esinemisest.

Suurenenud verejooksude mustreid, mis sarnanesid TIMI suurte verejooksudega, nähti ka TIMI suurte ja väikeste ning PLATO suurte ja PLATO suurte ning väikeste verejooksude kategooriates (vt tabel 3). Verejooksude tõttu ravi katkestamine oli sagedasem 60 mg tikagreloori rühmas (6,2%) kui ASA monoterapia rühmas (1,5%). Enamik neist verejooksudest olid vähem tõsised (klassifitseeritud kui TIMI, mis vajavad ravi), näiteks ninaverejooks, sinikad ja verevalumid.

60 mg tikagreloori veritusprofiil oli TIMI suurte, TIMI suurte või väikeste ja PLATO suurte verejooksu juhtude osas püsiv kõikides eeldefineeritud alarühmades (nt vanuse, soo, kehakaalu, rassi, geograafilise asukoha, kaasuvate haiguste, samaaegse ravi ja anamneesi rühmades).

Intrakraniaalne verejooks:

Spontaansest IKV-st teatati 60 mg tikagreloori ja ASA monoterapia korral sarnase esinemissagedusega ($n=13$; 0,2% mõlemas ravirühmas). Traumaatilisi ja protseduurilisi IKV-sid oli natuke rohkem 60 mg tikagreloori ravirühmas ($n=15$; 0,2%) võrreldes ASA monoterapia rühmaga ($n=10$; 0,1%). 60 mg tikagreloori ravirühmas oli 6 surmaga lõppenud IKV-d ja ASA monoterapia rühmas oli 5 surmaga lõppenud IKV-d. Mõlemas ravirühmas oli intrakraniaalse verejooksu esinemissagedus väike, arvestades olulisi kaasuvaid haigusi ja KV riskitegureid uuritavas populatsioonis.

Düspnoe

Tikagrelooriga ravitud patsiendid on teatanud düspnoest ehk õhupuuduse tundest. Uuringus PLATO teatati düspnoega seotud kõrvalnähtudest (düspnoe, düspnoe puhkeolekus, düspnoe koormusel, öine paroksüsmaalne düspnoe ja öine düspnoe) 13,8% tikagreloori patsientidest ning 7,8% klopidoogreeli patsientidest (kõrvalnähud esitatud kombineeritult). 2,2% tikagreloori ja 0,6% klopidoogreeli võtivatest patsientidest leiti põhjuslik seos düspnoe ja uuringu PLATO ravi vahel ning mõned juhud olid rasked (0,14% tikagreloori ja 0,02% klopidoogreeli rühmas) (vt lõik 4.4). Enamus düspnoe sümptomitest olid kerge või keskmise raskusega ning enamusest neist teatati kui üksikjuhust ravi alustamise järgselt.

Klopidoogreeliga võrreldes võib astmaga või KOK-iga patsientidel, kes saavad ravi tikagrelooriga, olla suurenenud risk kerge düspnoe (3,29% ja 0,53% vastavalt tikagreloori ja klopidoogreeli rühmas) ja raske düspnoe (0,38% ja 0% vastavalt tikagreloori ja klopidoogreeli rühmas) tekkeks. Absoluutarvudes oli see risk suurem kui PLATO üldpopulatsioonis. Astma ja/või KOK-iga patsientidel tuleb tikagreloori kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Ligikaudu 30% episoodidest lahenes 7 päeva jooksul. Uuringus PLATO osales südame paispuudulikkusega, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ja astmaga patsiente; nendel ning eakatel tekkis düspnoe suurema tõenäosusega. Düspnoe tõttu katkestas tikagrelori rühmas 0,9% patsientidest ravi ning klopidooreli rühmas 0,1%. Düspnoe suurem hulk tikagreloriga ei ole seotud uue südame- või kopsuhaiguse tekke ega olemasoleva süvenemisega (vt lõik 4.4). Tikagrelor ei mõjuta kopsufunktsiooni teste.

Uuringus PEGASUS teatati düspnoest kõrvaltoimena 14,2% patsientidest, kes võtsid 60 mg tikagrelori kaks korda ööpäevas, ja 5,5% patsientidest, kes võtsid ainult ASA-d. Nagu ka PLATO-s, oli enamik teatatud düspnoedest kerge kuni mõõduka raskusega (vt lõik 4.4). Düspnoest teatanud patsiendid olid pigem eakad ja neil esines sagedamini düspnoe, KOK või astma juba uuringu alguses.

Laboriuuringud

Kusihappesisalduse tõus: uuringus PLATO suurenes seerumi kusihappesisaldus üle referentsvahemiku ülemise piiri 22%-l tikagrelori saavatest patsientidest võrreldes 13%-ga klopidooreli rühmas. Uuringus PEGASUS olid vastavad numbrid 9,1% 90 mg tikagrelori korral, 8,8% 60 mg tikagrelori korral ja 5,5% platseebo korral. Keskmiselt suurenes kusihappesisaldus ligikaudu 15% tikagrelori korral võrreldes ligikaudu 7,5%-ga klopidooreli korral ning vähenes pärast ravi lõpetamist ligikaudu 7%-ni tikagrelori korral, kuid klopidooreli korral langust ei olnud. Uuringus PEGASUS leiti pöörduvat keskmist seerumi kusihappesisalduse suurenemist 6,3% ja 5,6% vastavalt tikagrelori 90 mg ja 60 mg rühmas võrreldes vähenemisega 1,5%-ni platseeborühmas. Uuringus PLATO oli podagra artriidi esinemissagedus 0,2% tikagrelori korral ja 0,1% klopidooreli korral. Podagra / podagra artriidi vastavad numbrid uuringus PEGASUS olid 1,6% 90 mg tikagrelori korral, 1,5% 60 mg tikagrelori korral ja 1,1% platseebo korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tikagrelor on hästi talutav annustes kuni 900 mg. Tõusva annuse uuringus oli mao-sooletrakti toksilisus annusest sõltuv. Teised kliiniliselt olulised kõrvanähud, mis võivad üleannustamisel tekkida, on õhupuudus ja ventrikulaarsed pausid (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral võivad esineda ülaltoodud võimalikud kõrvalnähud ja kaaluda tuleb EKG-monitooringut.

Hetkel ei tunta antidooti tikagrelori toime vastu ning tikagrelor ei ole dialüüsiga eemaldatav (vt lõik 5.2). Üleannustamise ravi peab järgima kohalikke ravitavasid. Tikagrelori üleannustamise eeldatav toime on trombotsüütide inhibeerimisega seotud veritsusriski pikenenud kestus. On ebatõenäoline, et trombotsüütide ülekandest oleks veritsusega patsientidel kliinilist kasu (vt lõik 4.4). Veritsuse ilmnemisel tuleb rakendada muid asjakohaseid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a. hepariin.
ATC kood: B01AC24

Toimemehhanism

Brilique sisaldab tikagreloori, mis kuulub tsüklopentüültriasoolpürimidiinide (CPTP) keemilisse klassi ning on suukaudsel manustamisel otsese toimega, selektiivne ja pöörduvalt seonduv P2Y₁₂ retseptori antagonist, mis hoiab ära ADP–vahendatud P2Y₁₂–sõltuvat trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni. Tikagreloor ei hoi ära ADP seondumist, kuid P2Y₁₂ retseptoriga seotuna blokeerib ADP-indutseeritud signaali ülekande. Kuna trombotsüüdid osalevad ateroskleroosilise haiguse trombootiliste tüsistuste tekkimises ja/või arenemises, on tõestatud, et trombotsüütide funktsiooni pärssimine vähendab KV juhtude nagu surma, müokardiinfarkti või insuldi riski.

Samuti suurendab tikagreloor lokaalseid endogeenseid adenosiniitasemeid, kuna pärsib tasakaalustavat nukleosiidset transportvalku 1 (ENT-1).

On dokumenteeritud, et tikagreloor suurendab tervetel inimestel ja ÄKS-ga patsientidel järgmisi adenosiin–indutseeritud toimeid: vasodilatsioon (mõõdetuna koronaarse verevoolu suurenemise järgi tervetel inimestel ja ÄKS-ga patsientidel; peavalu), trombotsüütide funktsiooni pärssimine (inimese täisveres *in vitro*) ja düspnoe. Täheldatud adenosiniitaseme tõusude ja kliiniliste tagajärgede (nt haigestumus-suremus) vahelist seost ei ole siiski põhjalikult selgitatud.

Farmakodünaamiline toime

Toime algus

Stabiilse südame koronaarhaigusega atsetüülsalitsüülhapet (ASA) saavatel patsientidel algab tikagreloori farmakoloogiline toime kiiresti, tikagreloori põhjustatud trombotsüütide agregatsiooni inhibitsioon (IPA) oli 0,5 tunni möödumisel pärast 180 mg küllastusannuse manustamist ligikaudu 41% ning suurim IPA (89%) saavutati 2...4 tundi pärast annuse manustamist ja püsis 2...8 tundi. 90% patsientidest oli lõplik IPA >70% 2 tunni möödumisel annuse manustamisest.

Toime lõppemine

Kui ravi tikagrelooriga katkestatakse vähem kui 96 tundi enne protseduuri, on CABG protseduuri planeerimisel tikagrelooriga seotud veritsusrisk tõusnud võrreldes klopidoogreeliga.

Andmed raviskeemi vahetamise kohta

Klopidoogreeli annuses 75 mg vahetamine tikagreloori vastu annuses 90 mg kaks korda ööpäevas põhjustas IPA absoluutset suurenemist 26,4% võrra ning tikagreloori vahetamine klopidoogreeli vastu põhjustas IPA absoluutset vähenemist 24,5% võrra. Patsientide ravis võib klopidoogreeli vahetada tikagreloori vastu ilma, et trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime katkeks (vt lõik 4.2).

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Kliiniline tõendus tikagreloori tõhususe ja ohutuse kohta pärineb kahest III faasi uuringust:

- PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*] uuring, mis võrdles tikagreloori klopidoogreeliga, mõlemat manustati kombineerituna ASA ja muu standardraviga.
- PEGASUS TIMI-54 [*Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients*] uuring, mis võrdles ASA-ravi ja tikagrelooriga kombineeritud ASA ravi.

PLATO uuring (ägedad koronaarsündroomid)

Topeltpimedas randomiseeritud uuringus PLATO uuriti 18 624 patsienti, kellel oli viimase 24 tunni jooksul tekkinud ebastabiilse stenokardia, mitte-ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (NSTEMI) või ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) sümptomid ning kes said esialgu medikamentooset ravi või tehti perkutaanne koronaarne interventsioon (PCI) või CABG.

Kliiniline efektiivsus

Igapäevasele ASA annusele lisatud tikagreloor annuses 90 mg kaks korda ööpäevas oli 75 mg klopidoogreelist parem kombineeritud tulemusnäitaja (KV surm, MI või ajuinsult) ennetamisel ning erinevus ilmnis eelkõige KV surma ja MI arvel. Patsientidele manustati klopidoogreeli algannuses 300 mg (600 mg, kui oli teostatud PCI) või 180 mg tikagreloori.

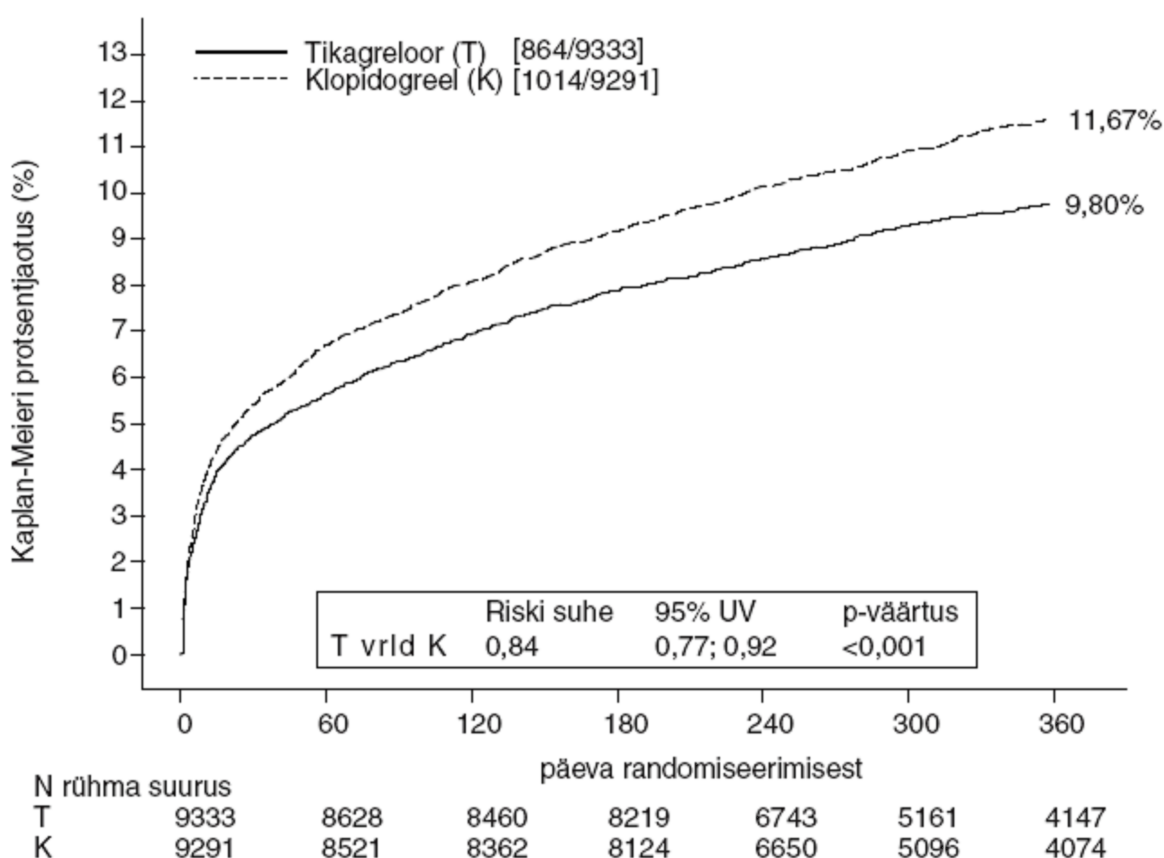
Tulemus ilmnes varakult (absoluutse riski langus [ARR] 0,6% ja suhtelise riski langus [RRR] 12% 30 päeva jooksul) koos püsiva ravitoimega, 1,9% ARR ja 16% RRR 12 kuu jooksul. See on aluseks patsientide ravimisel tikagrelooriga annuses 90 mg kaks korda ööpäevas 12 kuu jooksul (vt lõik 4.2). 54 ÄKS patsiendi ravimisel tikagrelooriga klopidooreeli asemel ennetatakse 1 aterotrombootiline sündmus; 91 patsiendi ravimisel ennetatakse 1 KV surm (vt joonis 1 ja tabel 4).

Tikagreloori klopidooreelist parem ravitoime ilmneb ühtlaselt alarühmades, kus on arvestatud järgmisi näitajaid: kehakaal, sugu, suhkurtõve, mööduvate isheemia atakkide, mittehemorraagilise insuldi või revaskulariseerimise olemasolu anamneesis; kaasuv ravi (hepariinid, GpIIb/IIIa inhibiitorid ja prootonpumba inhibiitorid) (vt lõik 4.5); indekseeritud lõppdiagnoos (STEMI, NSTEMI või ebastabiilne stenokardia); randomiseerimisel määratud raviviis (invasiivne või medikamentoosne).

Täheldati nõrgalt olulist seost ravi ja piirkonna vahel; kui kogu maailmas on esmase tulemusnäitaja riskisuhe soodsam ravi korral tikagrelooriga, siis Põhja-Ameerikas, mida esindas ligikaudu 10% kogu uuritud populatsioonist, on riskisuhe soodsam klopidooreeli ravi korral (seose p-väärtus=0,045). Süvaanalüüsis ilmneb võimalik seos ASA annusega, mille järgi tikagreloori efektiivsus langeb seoses ASA annuse suurenemisega. Tikagreloorile kaasnev ASA ööpäevane püsiannus peaks olema 75...150 mg (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Joonisel 1 on kujutatud hinnanguline esimese sündmuse tekkerisk ühendatud tulemusnäitajate korral.

Joonis 1. KV surma, MI ja insuldi esmase kliinilise liittulemusnäitaja analüüs (PLATO)



Tikagreloor vähendas esmase ühendatud tulemusnäitaja ilmnemist võrreldes klopidooreeliga nii ebastabiilse stenokardia ja/või NSTEMI kui ka STEMI populatsioonis (Tabel 4). Seega võib Brilique 90 mg kaks korda ööpäevas koos väikese annuse ASA-ga kasutada ÄKS-ga patsientidel [ebastabiilse stenokardiaga, ilma ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarktiga (NSTEMI) või ST-segmendi

elevatsiooniga müokardiinfarktiga (STEMI)], sealhulgas medikamentooset ravi saavatel patsientidel ja nendel, kellele tehakse perkutaanne koronaarangioplastika (PCI) või koronaararterite šunteerimine (CABG).

Tabel 4. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs (PLATO)

	Tikagreloor 90 mg 2 korda ööpäevas (sündmusega patsientide %) n=9333	Klopidogreel 75 mg 1 kord ööpäevas (sündmusega patsientide %) n=9291	ARR^a (%/a)	RRR^a (%) (95% UV)	p- väärtus
KV surm/ müokardiinfarkt (MI) (v.a diagnoosimata MI)/insult	9,3	10,9	1,9	16 (8;23)	0,0003
Invasiivne ravimeetod	8,5	10,0	1,7	16 (6;25)	0,0025
Medikamentoosne ravimeetod	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV surm	3,8	4,8	1,1	21 (9;31)	0,0013
MI (v.a. diagnoosimata MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5;25)	0,0045
Insult	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52;9)	0,2249
Kõigist põhjustest tingitud surmad, MI (v.a. diagnoosimata MI) või insult	9,7	11,5	2,1	16 (8;23)	0,0001
KV surm, kõik MI, insult, SRI, RI, TIA või teised ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5;19)	0,0006
Kõigist põhjustest tingitud suremus	4,3	5,4	1,4	22 (11;31)	0,0003 ^d
Tõestatud stendi tromboos	1,2	1,7	0,6	32 (8;49)	0,0123 ^d

^aARR = absoluutse riski langus; RRR = suhtelise riski langus = (1-šansside suhe) x 100%. Negatiivne RRR näitab suhtelise riski suurenemist.

^bV.a. diagnoosimata MI.

^cSRI = raske retsidiveeruv isheemia; RI = retsidiveeruv isheemia; TIA = mööduv isheemiline atakk; ATE = arteriaalne trombootiline sündmus. Kõik MI hõlmab ka diagnoosimata MI, mille kuupäevaks on kokkuleppeliselt diagnoosimise kuupäev.

^dNominaalne olulisuse väärtus; kõik teised on formaalselt statistiliselt olulised eelnevalt määratletud hierarhilise testimise poolt.

PLATO geneetiline alauuring

CYP2C19 ja ABCB1 genotüpiseerimine 10285-l uuringu PLATO patsiendil andis võimaluse määrata seosed genotüübi ja PLATO tulemuste vahel. Tikagreloori paremus klopidogreeli ees peamiste KV sündmuste vähendamisel ei olnud oluliselt seotud patsiendi CYP2C19 või ABCB1 genotüübiga. Sarnaselt kogu uuringule PLATO ei erinenud ühendatud oluline veritsus PLATO järgi tikagreloori ja klopidogreeli rühmas, sõltumata CYP2C19 või ABCB1 genotüübist. Aorto-koronaarse šunteerimisega mitteseotud oluline veritsus PLATO järgi oli sagedasem tikagreloori kui klopidogreeli rühma nendel patsientidel, kellel puudus üks või enam CYP2C19 funktsionaalset alleeli, kuid võrdne nende klopidogreeli patsientidega, kellel funktsionaalsed alleelid ei puudunud.

Ühendatud kombineeritud efektiivsus ja ohutus

Ühendatud kombineeritud efektiivsuse ja ohutuse (KV surm, MI, insult või PLATO järgi oluline veritsus kokku) andmed näitavad, et tikagreloori suurem kliiniline kasu võrreldes klopidoogreeliga ei ole kadunud peamiste veritsusega seotud sündmuste tõttu (ARR 1,4%, RRR 8%, riskisuhe 0,92%; $p=0,0257$) 12 kuu jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi.

Kliiniline ohutus

Holter-monitooringu uuring:

Selleks, et uuringus PLATO uurida pause vatsakeste töös ja muid rütmihäirete episoodide, viisid uurijad läbi Holter-monitooringut peaaegu 3000 patsiendiga alarühmas, kellest ligikaudu 2000 patsiendil olid kirjeldatud rütmihäired, ägeda koronaarsündroomi ägedas faasis ja üks kuu pärast seda. Peamiseks huvipakkuvaks muutujaks olid üle 3 sekundi pikkused pausid vatsakeste töös. Tikagrelooriga avaldus ägedas faasis ventrikulaarseid pause suuremal hulgal patsientidest (6,0%) kui klopidoogreeli kasutamisel (3,5%) ning kuu aja pärast oli see näitaja vastavalt 2,2% ja 1,6% (vt lõik 4.4). Ventrikulaarsete pauside suurem hulk ÄKS ägedas faasis ilmnis enam kroonilise südamepuudulikkusega tikagreloori patsientidel (9,2%, vrd. 5,4% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel; klopidoogreeli patsientidel 4,0%, vrd. 3,6% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel). Taoline düsbalaans ei esinenud esimese kuu möödudes: 2,0% ja 2,1% vastavalt kroonilise südamepuudulikkusega ja ilma südamepuudulikkuseta tikagreloori saavad patsiendid; 3,8% ja 1,4% vastavalt samad tulemused klopidoogreeli rühmas). Kliinilisi tagajärgi (sh vajadust paigaldada südamerütmureid) selles patsientide rühmas ei esinenud.

Uuring PEGASUS (anamneesis müokardiinfarkt)

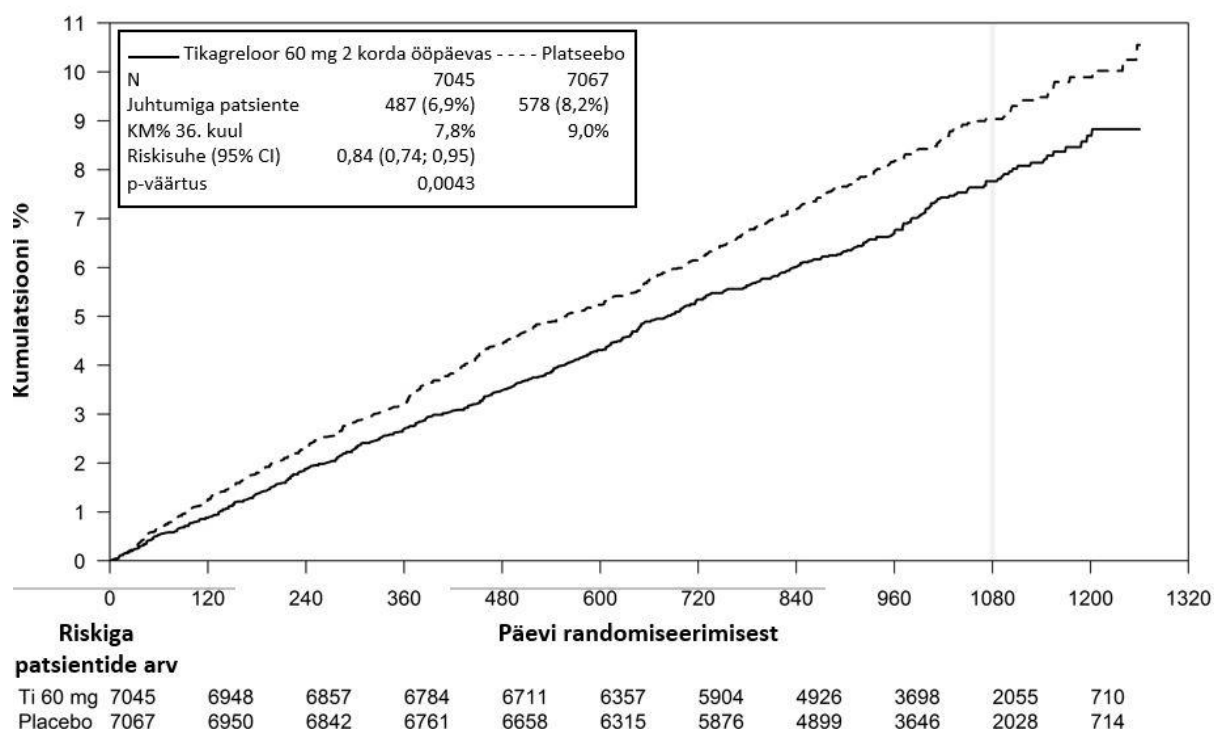
Uuring PEGASUS TIMI-54 oli 21 162 patsiendiga sündmustepõhine, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega, rahvusvaheline, mitmekeskuseline uuring, milles hinnati aterotrombootiliste tüsistuste ennetamist tikagreloori kahe annusega (90 mg kaks korda ööpäevas või 60 mg kaks korda ööpäevas) koos väikese annuse ASA-ga (75...150 mg) võrreldes ainult ASA manustamisega patsientidel, kellel oli anamneesis MI ja aterotromboosi lisanduvad riskitegurid.

Patsiendid sobisid osalema, kui nad olid 50-aastased või vanemad, neil oli anamneesis MI (1...3 aastat enne randomiseerimist) ja neil oli vähemalt üks järgmistest aterotromboosi riskiteguritest: vanus ≥ 65 aastat, ravi vajav suhkurdiabeet, teine eelnev MI, mitmete veresoonte hõlmatuse tõenditega koronaararterite haigus või krooniline mitte-lõppstaadiumis neerufunktsiooni häire.

Patsiendid ei sobinud osalema, kui neil uuringuperioodi ajal kavatsesi kasutada P2Y₁₂ retseptori antagonistide, dipüridamooli, tsilostasooli või antikoagulantravi; kui neil oli hüübivushäire, anamneesis isheemiline insult või intrakraniaalne verejooks, kesknärvisüsteemi kasvaja või intrakraniaalsete veresoonte anomaalia; kui neil oli eelneva 6 kuu jooksul olnud verejooks seedetraktis või ulatuslik operatsioon eelneval 30 päeval.

Kliiniline efektiivsus

Joonis 2. KV surma, MI ja insuldi esmase kliinilise liitulemusnäitaja analüüs (PEGASUS)



Tabel 5. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs (PEGASUS)

	Tikagreloor 60 mg + ASA, n=7045			Ainult ASA, n=7067		p-väärtus
Tunnus	Juhtudega patsiendid	KM %	HR (95% CI)	Juhtudega patsiendid	KM %	
Esmane tulemusnäitaja						
KV surmad/MI/insuldid kokku	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV surmad	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insult	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Teisene tulemusnäitaja						
KV surmad	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Suremus kõikidel põhjustel	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Riskisuhe ja p-väärtused arvutati tikagrelori vs. ainult ASA jaoks eraldi Coxi võrdeliste riskide mudeliga, kus ravirühm oli ainsaks selgitavaks muutujaks.

KM-i protsent arvutati 36. kuul.

Märkus: KV surmade, MI ja insuldi komponentide esmaste juhtude arv on tegelik iga komponendi esmasjuhtude arv ega summeeru liittulemusnäitaja komponentide juhtude arvaks.

(s) näitab statistilist olulisust.

CI = usaldusvahemik; KV = kardiovaskulaarne; HR = riskisuhe; KM = Kaplan-Meier; MI = müokardiinfarkt; n = patsientide arv.

Nii 60 mg kaks korda ööpäevas kui ka 90 mg kaks korda ööpäevas tikagreloori koos ASA-ga raviskeemid ületasid ASA monoterapiat aterotrombootiliste juhtude ennetamises (liittulemusnäitaja: KV surmad, MI ja insult) järjepideva ravitoimega kogu uuringuperioodi vältel, andes 16% RRR ja 1,27% ARR 60 mg tikagreloori korral ja 15% RRR ja 1,19% ARR 90 mg tikagreloori korral.

Kuigi efektiivsuse profiilid on 90 mg ja 60 mg tikagreloori puhul sarnased, on tõendeid, et väiksem annus on parema talutavuse ja ohutusprofiiliga seoses verejooksude ning düspnoe riskiga. Ainult Brilique 60 mg kaks korda ööpäevas koos väikese annuse ASA-ga on soovitatav aterotrombootiliste tüsistuste (KV surm, MI ja insult) ennetamiseks MI anamneesiga ja suure aterotrombootiliste tüsistuste riskiga patsientidele.

Võrreldes ainult ASA-ga, vähendab 60 mg tikagreloori kaks korda ööpäevas oluliselt KV surma, MI ja insuldi esmast liittulemusnäitajat. Iga komponent osales esmase liittulemusnäitaja vähendamises (KV surm 17% RRR, MI 16% RRR ja insult 25% RRR).

Liittulemusnäitaja RRR 1...360 päevani (17% RRR) ja 361 päevast edasi (16% RRR) olid sarnased. Kauem kui 3 aastat kestva ravi tõhususe ja ohutuse kohta on piiratud andmed.

Puuduvad tõendid kasu kohta (puudus esmase liittulemusnäitaja – nagu KV surm, MI ja insult – vähenemine, kuid esines suurenemine suurtes verejooksudes), kui tikagreloori kasutati annuses 60 mg kaks korda ööpäevas kliiniliselt stabiilsetel patsientidel üle 2 aasta alates MI-st või enam kui üks aasta pärast eelneva ADP-retseptori inhibiitori ravi lõppu (vt lõik 4.2).

Kliiniline ohutus

Ravi katkestamise määr tikagreloor 60 mg puhul veritsemise ja düspnoe tõttu oli kõrgem >75-aastastel (42%) patsientidel võrreldes nooremate patsientidega (vahemik: 23...31%), erinevus võrreldes platseeboga oli enam kui 10% (42% vs. 29%) >75-aastaste patsientide puhul.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega III faasi uuringus (HESTIA 3) randomiseeriti 193 sirprakulise aneemiaga last (vanuses 2 kuni alla 18 aastat) saama platseebot või tikagreloori annuses 15 mg kuni 45 mg kaks korda ööpäevas sõltuvalt kehakaalust. Tikagreloor tingis vereliistakute mediaanse inhibeerimise 35%-l patsientidest enne annustamist ja 56%-i patsientidest tasakaalukontsentratsiooni juures 2 tundi pärast annuse manustamist.

Võrreldes platseeboga ei põhjustanud ravi tikagrelooriga vasooklusiivse kriisi sageduse vähenemist.

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest, mille kohaselt eksisteerib kohustus esitada Brilique'i uuringute tulemused laste populatsiooni kõigi alarühmade kohta ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) ja anamneesis oleva müokardiinfarkti (MI) korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tikagreloori farmakokineetika on lineaarne ning tikagreloori ja aktiivse metaboliidi (AR-C124910XX) plasma kontsentratsioonid on ligikaudu võrdelises seoses annusega 1260 mg.

Imendumine

Tikagreloor imendub kiiresti, t_{max} mediaan on ligikaudu 1,5 tundi. Peamise tsirkuleeriva metaboliidi AR-C124910XX (samuti aktiivne) moodustumine tikagreloorist toimub kiiresti: t_{max} mediaan on

ligikaudu 2,5 tundi. Söömata olekus tervetele isikutele suukaudselt manustatud tikagrelor annuses 90 mg annab C_{max} väärtusega 529 ng/ml ja AUC 3451 ng*h/ml. Metaboliidi vastavate väärtuste suhtarvud on 0,28 (C_{max}) ja 0,42 (AUC). Tikagrelori ja AR-C124910XX farmakokineetika MI anamneesiga patsientidel oli üldiselt sarnane ÄKS populatsiooniga. Põhinedes uuringu PEGASUS populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil oli tikagrelori C_{max} mediaan 391 ng/ml ja AUC 3801 ng*h/ml 60 mg tikagrelori tasakaalukontsentratsiooni juures. 90 mg tikagrelori C_{max} oli 627 ng/ml ja AUC oli 6255 ng*h/ml tasakaalukontsentratsiooni juures.

Tikagrelori keskmine absoluutne biosaadavus oli hinnanguliselt 36%. Väga rasvase toidu manustamine põhjustas tikagrelori kõveraalse pindala AUC suurenemise 21% võrra ja aktiivse metaboliidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} vähenemise 22% võrra, kuid ei mõjutanud tikagrelori C_{max} või aktiivse metaboliidi AUC. Neid väikesi muutusi peeti kliiniliselt vähetähtsaks, seetõttu võib tikagrelori manustada koos toiduga. Tikagrelor ning tema aktiivne metaboliit on P-gp substraadid.

Tikagrelori suus dispergeeruvatel tablettidel, mis on lahustunud süljes ja neelatud alla ilma veeta või manustatud veega segatult nasogastraalsondi kaudu makku, on tervete õhukese polümeerikattega tablettidega võrreldav biosaadavus (AUC ja C_{max} 80...125% tikagrelori ja aktiivse metaboliidi suhtes). Kui suus dispergeeruv tablett lahustub süljes ja neelatakse alla veega, on tikagrelori AUC sarnane, kuid C_{max} ligikaudu 15% madalam kui õhukese polümeerikattega tableti puhul. On ebatõenäoline, et täheldatud väike erinevus C_{max} puhul oleks kliiniliselt oluline.

Jaotumine

Püsiva plasmakontsentratsiooni saavutamisel on tikagrelori jaotusruumala 87,5 l. Tikagrelor ja selle aktiivne metaboliit seonduvad suures osas inimese plasmavalkudega (>99,0%).

Biotransformatsioon

CYP3A4 on peamine ensüüm, mis on seotud tikagrelori metabolismi ja selle aktiivse metaboliidi moodustumisega ning nende koostoimed teiste CYP3A substraatidega ulatuvad aktiveerimisest pärssimiseni.

Peamine tikagrelori metaboliit on AR-C124910XX, mis *in vitro* katsetes tõendatult seondub samuti aktiivselt trombotsüütide P2Y₁₂ ADP-retseptoriga. Aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon moodustab ligikaudu 30...40% tikagrelori plasmakontsentratsioonist.

Eliminatsioon

Tikagrelor elimineeritakse põhilises osas maksa ainevahetuse kaudu. Kui manustada radioaktiivselt märgistatud tikagrelori, on radioaktiivsuse keskmine määr eritistes 84% (57,8% väljaheites, 26,5% uriinis). Tikagrelori ja selle aktiivset metaboliiti eraldus uriiniga vähem kui 1% annusest. Aktiivne metaboliit elimineerub kõige tõenäolisemalt põhiliselt sapierituse kaudu. Keskmine poolväärtusaeg $t_{1/2}$ oli ligikaudu 7 tundi tikagrelori korral ja 8,5 tundi aktiivse metaboliidi korral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 75 -aastastel) ÄKS patsientidel täheldati tikagrelori (ligikaudu 25% mõlema, C_{max} ja AUC, korral) ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasmakontsentratsioone kui noorematel patsientidel populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks (vt lõik 4.2).

Lapsed

Andmed sirprakulise aneemiaga lastel on piiratud (vt lõigud 4.2, 5.1).

HESTIA 3 uuringus manustati patsientidele vanuses 2 kuni alla 18 aastat ja kehakaaluga ≥ 12 kuni ≤ 24 kg, >24 kuni ≤ 48 kg ning >48 kg tikagrelori dispergeeruvate 15 mg tablettide kujul vastavalt annuses 15, 30 ja 45 mg kaks korda ööpäevas. Põhinedes populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil oli keskmine AUC vahemikus 1095 ng*h/ml kuni 1458 ng*h/ml ja keskmine C_{max} oli tasakaalukontsentratsiooni juures vahemikus 143 ng/ml kuni 206 ng/ml.

Soolised erinevused

Naistel täheldati tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasmakontsentratsioone kui meestel. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Neerukahjustus

Tikagrelori plasmakontsentratsioon oli ligikaudu 20% väiksem ja aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 17% kõrgem raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes said hemodialüüsi, oli tikagrelori AUC ja $C_{\max}$ annuses 90 mg ööpäevas ilma dialüüsita, 38% ja 51% suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Ekspositsiooni suurenemist täheldati, kui tikagrelori manustati vahetult enne dialüüsi (vastavalt 49% ja 61%), mis näitas, et tikagrelor ei ole dialüüsitav. Aktiivse metaboliidi ekspositsioon suurenes vähemal määral (AUC 13 kuni 14% ja $C_{\max}$ 17 kuni 36%). Tikagrelori trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimise (IPA, *inhibition of platelet aggregation*) efekt oli lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel dialüüsist sõltumatu ja sarnane normaalse neerufunktsiooniga isikutele (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel olid tikagrelori $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 12% ja 23% võrra suuremad võrreldes vastavate tervete isikutega, sellegipoolest oli tikagrelori IPA mõlemas rühmas sarnane. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Tikagrelori kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel ning puudub farmakokineetiline teave keskmise raskusega maksakahjustusega patsientide kohta. Patsientidel, kel esines uuringu algul ühe või enama maksafunktsiooni näitaja keskmine või suur tõus, olid tikagrelori keskmised plasmakontsentratsioonid sarnased või pisut kõrgemad kui neil, kel algsed tõusud puudusid. Keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõigud 4.2, 4.4).

Etnilised rühmad

Aasia päritolu patsientidel oli ravimi biosaadavus 39% võrra suurem kui europiididel. Patsientidel, kes määratlesid end mustanahalistena, oli tikagrelori biosaadavus 18% väiksem kui europiididel, kliinilise farmakoloogia uuringutes oli tikagrelori plasma kontsentratsioon ($C_{\max}$ ja AUC) jaapanlastel ligikaudu 40% (20% pärast kohandamist kehakaalu järgi) suurem kui europiididel. End hispaanlasteks või latiinodeks pidavatel patsientidel oli ekspositsioon sarnane europiidide omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed tikagrelori ja tema peamise metaboliidi kohta ei osuta mitteaktsepteeritavale kõrvaltoimete riskile inimesel tavaliste farmakoloogiliste ohutusuuringute, üksik- ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse põhjal.

Mitmetel loomaliikidel täheldati mao-seedetrakti ärritust ravimi kliiniliselt oluliste plasmatasemetes juures (vt lõik 4.8).

Emasrottidel suurenes emakakasvajate (adenokartsinoomide) ja maksaadenoomide arv. Emakatuumorite tekkemehhanismiks on tõenäoliselt hormonaalse tasakaalu kadumine, mis viib kasvaja arengule rottidel. Maksaadenoomide tekkemehhanismiks on tõenäoliselt närilistele spetsiifilise ensüümi induktsioon maksas. Seega, kartsinogeensust näitavad leiud ei ole tõenäoliselt inimestel olulised.

Rottidel leiti väiksemaid arenguanomaaliaid emastele rottidele manustatud toksiliste annuste juures (ohutuse marginaal 5,1). Küülikutel ilmnis emasloomadele manustatud kõrgete annuste juures, mis ei andnud mürgistuse nähte (ohutuse marginaal 4,5), loodete maksa ja skeleti arengu kerge hilinemine.

Uuringud rottidel ja küülikutel on näidanud reproduktiivset toksilisust, millega kaasnevad emaslooma veidi vähenenud kaalutõus, neonataalne elulemus ja sünnikaal ning kasvu pidurdumine. Tikagrelor

põhjustas emasloomadel ebaregulaarset tsükli (põhiliselt tsükli pikenemist), kuid ei mõjutanud üldist isas- ja emasloomade viljakust. Radioaktiivse ühendiga märgistatud tikagrelooriga teostatud farmakokineetilistes uuringutes on ilmnenu, et toimeaine ja selle metaboliidid erituvad rottide piima (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Krospovidoon (E1202)
Ksülitool (E967)
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341)
Naatriumstearüülfumaraat
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al fooliumist perforitud üksikannuselises blisterpakendis 8 või 10 tabletti; karp sisaldab 10x1 tabletti (1 blister), 56x1 tabletti (7 blistrit) ja 60x1 tabletti (6 blistrit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/655/012-014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. detsember 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. juuli 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Brilique, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ticagrelorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tikagreloori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/655/007 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/008 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/009 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/010 168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/011 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

brilique 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 60 mg tabletid
ticagrelorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

päikese/kuu sümbol

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

KALENDERBLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 60 mg tabletid
ticagrelorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

E T K N R L P
päikese/kuu sümbol

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Brilique, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ticagrelorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tikagreloori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/655/001 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/002 180 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/003 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/004 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/005 168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/655/006 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

brilique 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

PERFOREERITUD ÜSIKANNUSELINE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 90 mg tabletid
ticagrelorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 90 mg tabletid
ticagrelorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

päikese/kuu sümbol

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

KALENDERBLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 90 mg tabletid
ticagrelorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

E T K N R L P
päikese/kuu sümbol

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Brilique, 90 mg suus dispergeeruvad tabletid
ticagrelorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 90 mg tikagreloori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10x1 suus dispergeeruvat tabletti
56x1 suus dispergeeruvat tabletti
60x1 suus dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/655/012 10x1 suus dispergeeruvat tabletti
EU/1/10/655/013 56x1 suus dispergeeruvat tabletti
EU/1/10/655/014 60x1 suus dispergeeruvat tabletti

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

brilique 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilique, 90 mg suus dispergeeruvad tabletid
ticagrelorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Brilique, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid tikagreloor (*ticagrelor*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Brilique ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Brilique'i kasutamist
3. Kuidas Brilique'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Brilique'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Brilique ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Brilique

Brilique sisaldab toimeainet nimetusega tikagreloor. See kuulub vereliistakute koondumist (agregatsiooni) pärssivate ravimite rühma.

Milleks Brilique'i kasutatakse

Brilique'i koos atsetüülsalitsüülhappega (teine vereliistakute agregatsiooni pärssiv aine) kasutatakse ainult täiskasvanutel. Teile on määratud see ravim, sest teil on olnud:

- südameinfarkt rohkem kui aasta tagasi.

See vähendab teie ohtu haigestuda insuldi või saada uus südameinfarkt või surra südame-veresoonkonna haigusesse.

Kuidas Brilique toimib

Brilique mõjutab rakke, mida nimetatakse vereliistakuteks ehk trombotsüütideks. Trombotsüüdid on väga väikesed rakud, mis kleepuvad kokku selleks, et moodustuks verehüüve vigastatud veresoontes. See peatab veritsuse.

Kuid hüübekämbud ehk trombid võivad moodustuda ka kahjustunud veresoontes südames ja ajus. See on väga ohtlik, sest:

- tromb võib täielikult peatada vere juurdepääsu soonele – see võib põhjustada südameinfarkti (müokardiinfarkti) või insuldi, või
- tromb võib osaliselt ummistada südant toitvad veresooned – see vähendab verevoolu südames. See võib põhjustada äkki tekkivat ja mööduvat rinnavalgu (nimetatakse „ebastabiilseks stenokardiaks“ e rinnaangiiniks).

Brilique aitab ära hoida trombotsüütide kokkukleepumist. See vähendab tõenäosust, et moodustuks tromb, mis võib vähendada verevoolu.

2. Mida on vaja teada enne Brilique'i kasutamist

Brilique'i ei tohi võtta, kui:

- olete tikagreloori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- teil esineb praegu veritsus;

- teil on ajuverejooksu tõttu esinenud insult;
- teil esineb raske maksahaigus;
- te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:
 - ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)
 - klaritromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks)
 - nefasodoon (antidepressant)
 - ritonaviir ja atasanaviir (kasutatakse HIV-nakkuse ja AIDS-i raviks)

Ärge kasutage Brilique'i, kui mõni ülaltoodud punktidest käib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Brilique'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on suurenenud veritsusrisk, sest:
 - teil on olnud hiljuti raske vigastus;
 - teil on olnud hiljutine operatsioon (sh hambaravi, selle kohta uurige hambaarstilt);
 - teil on mõni seisund, mis mõjutab verehüübimist;
 - teil on olnud hiljutine veritsus maost või soolest (nt maohaavand või soole polüübid).
- teil on tulemas plaaniline operatsioon (sh hambaravi) sel ajal, kui kasutate Brilique'i. See on seotud suurenenud veritsusriskiga. Arst võib soovitada, et te katkestaksite selle ravimi võtmise 5 päeva enne operatsiooni;
- teie süda lööb ebaharilikult aeglaselt (tavaliselt vähem kui 60 lööki/minutis) ja teil ei ole veel südamerütmurit paigaldatud;
- te põete astmat või muid kroonilisi kopsuhaigusi või teil esineb õhupuudust;
- teil tekivad ebaregulaarsed hingamismustrid, näiteks hingamissageduse kiirenemine, aeglustumine või lühikesed pausid hingetõmmete vahel. Teie arst otsustab, kas vajate täiendavat hindamist;
- teil on olnud probleeme maksaga või olete põdenud haigusi, mis võivad olla mõjutanud teie maksa;
- teie vereproov on näidanud kusihaiguse taseme tõusu.

Kui miski ülaltoodust käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui võtate nii Brilique'i kui ka hepariini

- Kui arst kahtlustab teil hepariini põhjustatud harvaesinevat trombotsüütide häiret, võidakse teilt diagnostilisteks uuringuteks võtta vereproov. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui võtate nii Brilique'i kui ka hepariini, sest Brilique võib muuta diagnostiliste uuringute tulemusi.

Lapsed ja noorukid

Brilique'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Brilique

Palun teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Need võivad mõjutada Brilique'i toimet ning Brilique võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- rosuvastatiin (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks);
- simvastatiini või lovastatiini enam kui 40 mg ööpäevas (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks);
- rifampitsiin (antibiootikum);
- fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal (kasutatakse krampide raviks);
- digoksiin (südamepuudulikkuse raviks);
- tsüklosporiin (organismi immuunkaitse langetamiseks);
- kinidiin ja diltiaseem (südame rütmihäirete raviks);
- beetablokaatorid ja verapamiil (kõrge vererõhu raviks).
- morfiin ja teised opioidid (kasutatakse tugeva valu raviks).

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest, mis suurendavad veritsusrisiki:

- suukaudsed antikoagulandid, mida sageli nimetatakse vere vedeldajateks, sh varfariin;
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (lühend: MSPVR), mida kasutatakse tavaliselt valuvaigistitena, nt ibuprofeen ja naprokseen;
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (lühendatult SSRI), mida kasutatakse depressiooni ravis, nagu paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam;
- teised ravimid, nagu ketokonasool (seennakkuse raviks), klaritromütsiin (bakteriaalse nakkuse raviks), nefasodoon (antidepressant), ritonaviir ja atasanaviir (HIV-nakkuse ja AIDS-i ravis), tsisapriid (kõrvetiste raviks), ergotamiini alkaloidid (migreeni ja peavalu raviks).

Rääkige oma arstile ka seda, et Brilique'i kasutamisel võib teil tõenäolisemalt tekkida verejooks, kui arst peaks teile andma fibrinolüütikume, mida kutsutakse 'trombi lahustajateks', näiteks streptokinaasi või alteplaasi.

Rasedus ja imetamine

Rasedatel või rasestuda võivatel naistel ei ole soovitatav Brilique'i kasutada. Naised peavad ravi ajal kasutama sobivaid rasedusvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks.

Kui te imetate last, rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi kasutamist. Arst arutab teiega sel ajal Brilique'i kasutamisest tingitud kasu ja riske.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On vähetõenäoline, et Brilique mõjutaks teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kui te tunnete selle ravimi kasutamise ajal pearinglust või segasust, olge ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Brilique'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju peate ravimit võtma

- Tavaline annus on üks tablett (60 mg) kaks korda ööpäevas. Jätkake Brilique'i võtmist nii kaua kui arst on määranud.
- Võtke see ravim sisse iga päev enam-vähem samadel kellaaegadel (näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Brilique'i võtmine koos teiste trombivastaste ravimitega

Arst soovitab teil tavaliselt kasutada ka atsetüülsalitsüülhapet. See on trombide tekke vastane toimeaine, mida leidub mitmetes erinevates tablettides. Arst selgitab teile, millises annuses seda tuleb võtta (tavaliselt 75 kuni 150 mg ööpäevas).

Kuidas Brilique'i võtta

- Võite võtta Brilique'i koos toiduga või ilma.

- Võite blisterpakendi järgi kindlaks teha, millal viimati Brilique'i võtsite. Blisterpakendil on päikese (tähistab hommikut) ja kuu kujutised (tähistab õhtut). See aitab kindlaks teha, kas olete annuse manustanud.

Kui teil esineb raskusi tableti neelamisega

Kui teil esineb raskusi tableti neelamisega, siis võite selle purustada ning segada veega järgmiselt:

- Purustage tablett peeneks pulbriks.
- Puistake pulber poolde klaasi vette.
- Segage ja jooge koheselt ära.
- Kindlustamaks, et ravimit ei jäänud järele, loputage tühja klaasi veel poole klaasi veega ja jooge see ära.

Kui te viibite haiglas, võidakse see tablett teile anda veega segatuna ja manustatuna nina kaudu läbi toru (nasogastraalsond).

Kui te võtate Brilique'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem Brilique'i kui oleksite pidanud, siis pöörduge otsekohe arsti poole või minge haiglasse. Võtke oma ravimite pakk kaasa. Teil võib olla suurenenud veritsusohu.

Kui te unustate Brilique'i võtta

- Kui unustate annuse võtmata, siis võtke lihtsalt järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust samaaegselt) selleks, et korvata vahelejäänud annust.

Kui te lõpetate Brilique'i võtmise

Ärge lõpetage Brilique'i kasutamist ilma, et oleksite rääkinud sellest arstile. Võtke seda ravimit regulaarselt ja nii kaua, kui arst on teile määranud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, suureneb tõenäosus, et te võite saada uue südameinfarkti või insuldi või surra haigusesse, mis on seotud teie südame või veresoontega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ravimi võtmisel võib tekkida järgmisi kõrvaltoimeid:

Brilique mõjutab vere hüübivust, nii et enamus kõrvanähte on seotud veritsusega. Veritsust võib esineda keha kõigis osades. Mõningane veritsus on sage (nt sinikad ja ninaverejooksud). Rasket veritsust esineb aeg-ajalt, kuid see võib olla eluohtlik.

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil ilmnevad järgmised nähud, kuna nende puhul võib olla näidustatud erakorraline ravi:

- **Aju- või koljusisene verejooks on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime ning see võib põhjustada insuldile iseloomulikke nähte:**
 - käe, jala või näo äkiline tuimus või nõrkus, eriti kui see avaldub ainult ühel kehapoolel;
 - äkiline segiolek, kõnehäire või teistest arusaamise raskus;
 - äkiline käimis-, tasakaalu- või koordinatsioonihäire;
 - äkiline peapööritustunne või äkiline tugev peavalu ilma teadaoleva põhjuseta.
- **Veritsusnähud, nt:**
 - raske või kontrollimatu veritsus;
 - ootamatu või pikaajaline veritsus;
 - roosa, punane või pruun uriin;
 - punase vere oksendamine või kohvipaksu taoline okse
 - punane või must väljaheide (nagu tõrv)

- verehüübed kõhimisel või oksendamisel.
- **Minestamine (sünkoop):**
 - Ajutine teadvuse kadu ajuvereverustuse järsu vähenemise tõttu (sage).
- **Vere hüübimise häire (trombootiline trombotsüütiline purpur (TTP)) sümptomid:**
 - palavik ja lillakad täpid (nimetatakse purpur) nahal või suus, koos naha või silmade kollasusega või ilma (kollatõbi), seletamatu ekstreemne väsimus või segasus.

Pidage nõu oma arstiga, kui märkate ükskõik millist järgmistest nähtudest:

- **Õhupuudustunne** – väga sage. Selle põhjuseks võib olla südamehaigus või mõni muu põhjus, aga see võib olla ka Brilique'i kõrvaltoimest tingitud. Brilique'iga seotud õhupuudus on üldiselt kerge ning seda iseloomustab äkiline ja ootamatu õhuvajadus, mis esineb tavaliselt rahuolekus, ning võib tekkida ravi esimestel nädalatel ja paljudel juhtudel kaduda. Kui hingeldus süveneb või on pikaajaline, siis rääkige sellest arstile. Arst otsustab, kas te vajate ravi või edasisi uuringuid.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Kõrge kusihaape tase veres (nähtav vereanalüüsil);
- Verehaigustest põhjustatud veritsemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- verevalumite teke;
- peavalu;
- peapööritustunne või tunne, et ruum pöörleb;
- kõhulahtisus või seedehäired;
- iiveldus;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- sügelus;
- tugev valu ja turse liigestes – need on podagra sümptomid;
- peapööritustunne või uimasus või ähmane nägemine – need on madala vererõhu sümptomid;
- ninaverejooks;
- operatsioonijärgne verejooks või tavapärasest tugevam veritsus sisselõigetest (nt habemeajamisel) või haavadest;
- maohaavandi verejooks;
- veritsevad igemed.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- allergiline reaktsioon – lööve, sügelus, näopiirkonna/huulte/keele turse võib olla allergilise reaktsiooni tunnuseks;
- segasus;
- nägemishäired vere tõttu silmas;
- verejooks tupest, mis on tavapärasest tugevam ja sagedasem, kui normaalne menstruaalverejooks;
- liigese- ja lihasesisene verejooks, mis tekitab valulikku turset;
- veri kõrvas;
- sisemine verejooks, mis võib põhjustada peapööritust või uimasust.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- ebaloomulikult madal südame löögisagedus (tavaliselt madalam kui 60 lööki minutis)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Brilique'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pakendil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Brilique sisaldab

- Toimeaine on tikagrelor. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg tikagrelori.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: mannitool (E421), kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), hüdroksüpropüülselluloos (E463), magneesiumstearaat (E470b).
Tableti kate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 400, must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Brilique välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett): tabletid on ümmargused kaksikkumerad roosad, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on märgistus '60' tähe 'T' kohal.

Brilique on saadaval:

- standardne blisterpakend (päikese/kuu sümbolitega), karbis 60 või 180 tabletti.
- kalenderblisterpakend (päikese/kuu sümbolitega), karbis 14, 56 ja 168 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Brilique, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid tikagreloor (*ticagrelor*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Brilique ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Brilique'i kasutamist
3. Kuidas Brilique'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Brilique'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Brilique ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Brilique

Brilique sisaldab toimeainet nimetusega tikagreloor. See kuulub vereliistakute koondumist (agregatsiooni) pärssivate ravimite rühma.

Milleks Brilique'i kasutatakse

Brilique'i koos atsetüülsalitsüülhappega (teine vereliistakute agregatsiooni pärssiv aine) kasutatakse ainult täiskasvanutel. Teile on määratud see ravim, sest teil on olnud:

- südameinfarkt või
 - ebastabiilne stenokardia (rinnaangiin või rinnakutagune valu, mida ei ole saadud kontrolli alla).
- See vähendab teie ohtu haigestuda insuldi või saada uus südameinfarkt või surra südame-veresoonkonna haigusesse.

Kuidas Brilique toimib

Brilique mõjutab rakke, mida nimetatakse vereliistakuteks ehk trombotsüütideks. Trombotsüüdid on väga väikesed rakud, mis kleepuvad kokku selleks, et moodustuks verehüüve vigastatud veresoontes. See peatab veritsuse.

Kuid hüübekämbud ehk trombid võivad moodustuda ka kahjustunud veresoontes südames ja ajus. See on väga ohtlik, sest:

- tromb võib täielikult peatada vere juurdepääsu soonele – see võib põhjustada südameinfarkti (müokardiinfarkti) või insuldi, või
- tromb võib osaliselt ummistada südant toitvad veresooned – see vähendab verevoolu südames. See võib põhjustada äkki tekkivat ja mööduvat rinnavalgu (nimetatakse „ebastabiilseks stenokardiaks“ e rinnaangiiniks).

Brilique aitab ära hoida trombotsüütide kokkukleepumist. See vähendab tõenäosust, et moodustuks tromb, mis võib vähendada verevoolu.

2. Mida on vaja teada enne Brilique'i kasutamist

Brilique'i ei tohi võtta, kui:

- olete tikagreloori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- teil esineb praegu veritsus;
- teil on ajuverejooksu tõttu esinenud insult;
- teil esineb raske maksahaigus;
- te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:
 - ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks),
 - klaritromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks),
 - nefasodoon (antidepressant),
 - ritonaviir ja atasanaviir (kasutatakse HIV-nakkuse ja AIDS-i ravis).

Ärge kasutage Brilique'i, kui mõni ülaltoodud punktidest käib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Brilique'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on suurenenud veritsusrisk, sest:
 - teil on olnud hiljuti raske vigastus;
 - teil on olnud hiljutine operatsioon (sh hambaravi, selle kohta uuring hambaarstilt);
 - teil on mõni seisund, mis mõjutab verehüübimist;
 - teil on olnud hiljutine veritsus maost või soolest (nt maohaavand või soole polüübid).
- teil on tulemas plaaniline operatsioon (sh hambaravi) sel ajal, kui kasutate Brilique'i. See on seotud suurenenud veritsusriskiga. Arst võib soovitada, et te katkestaksite selle ravimi võtmise 5 päeva enne operatsiooni;
- teie süda lööb ebaharilikult aeglaselt (tavaliselt vähem kui 60 lööki/minutis) ja teil ei ole veel südamerütmurit paigaldatud;
- te põete astmat või muid kroonilisi kopsuhaigusi või teil esineb õhupuudust;
- teil tekivad ebaregulaarsed hingamismustrid, näiteks hingamissageduse kiirenemine, aeglustumine või lühikesed pausid hingetõmmete vahel. Teie arst otsustab, kas vajate täiendavat hindamist;
- teil on olnud probleeme maksaga või olete põdenud haigusi, mis võivad olla mõjutanud teie maksa;
- teie vereproov on näidanud kusihaiguse taseme tõusu.

Kui miski ülaltoodust käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui võtate nii Brilique'i kui ka hepariini

- Kui arst kahtlustab teil hepariinist põhjustatud harvaesinevat trombotsüütide häiret, võidakse teilt diagnostilisteks uuringuteks võtta vereproov. On tähtis, et räägiksite oma arstile, kui võtate nii Brilique'i kui ka hepariini, sest Brilique võib muuta diagnostiliste uuringute tulemusi.

Lapsed ja noorukid

Brilique'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Brilique

Palun teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Need võivad mõjutada Brilique'i toimet ning Brilique võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- rosuvastatiin (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks);
- simvastatiini või lovastatiini enam kui 40 mg ööpäevas (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks);
- rifampitsiini (antibiootikum);
- fenütoiini, karbamasepiini ja fenobarbitaali (kasutatakse krampide raviks);
- digoksiini (südamepuudulikkuse ravis);
- tsüklosporiini (organismi immuunkaitse langetamiseks);
- kinidiini ja diltiasiemi (südame rütmihäirete ravis);
- beetablokaatorid ja verapamiil (kõrge vererõhu ravis).

- morfiin ja teised opioiidid (kasutatakse tugeva valu raviks).

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest, mis suurendavad veritsusriski:

- suukaudsed antikoagulandid, mida sageli nimetatakse vere vedeldajateks, sh varfariin;
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (lühend: MSPVR), mida kasutatakse tavaliselt valuvaigistitena, nt ibuprofeen ja naprokseen;
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (lühendatult SSRI), mida kasutatakse depressiooni ravis, nagu paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam;
- teised ravimid, nagu ketokonasool (seennakkuse raviks), klaritromütsiin (bakteriaalse nakkuse raviks), nefasodoon (antidepressant), ritonaviir ja atasanaviir (HIV-nakkuse ja AIDS-i ravis), tsisapriid (kõrvetiste raviks), ergotamiini alkaloidid (migreeni ja peavalu raviks).

Rääkige oma arstile ka seda, et Brilique'i kasutamisel võib teil tõenäolisemalt tekkida verejooks, kui arst peaks teile andma fibrinolüütikume, mida kutsutakse 'trombi lahustajateks', näiteks streptokinaasi või alteplaasi.

Rasedus ja imetamine

Rasedatel või rasestuda võivatel naistel ei ole soovitatav Brilique'i kasutada. Naised peavad ravi ajal kasutama sobivaid rasedusvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks.

Kui te imetate last, rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi kasutamist. Arst arutab teiega sel ajal Brilique'i kasutamisest tingitud kasu ja riske.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On vähetõenäoline, et Brilique mõjutaks teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kui te tunnete selle ravimi kasutamise ajal pearinglust või segasust, olge ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Brilique'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju peate ravimit võtma

- Algannus on kaks tabletti korraga sisse võtta (küllastusannus 180 mg). See antakse teile tavaliselt haiglas.
- Pärast algannust on tavaline annus üks tablett (90 mg) kaks korda ööpäevas kuni 12 kuud, välja arvatud juhul, kui arst on teisiti määranud.
- Võtke see ravim sisse iga päev enam-vähem samadel kellaaegadel (näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Brilique'i võtmine koos teiste trombivastaste ravimitega

Arst soovib teil tavaliselt kasutada ka atsetüülsalitsüülhapet. See on trombide tekke vastane toimeaine, mida leidub mitmetes erinevates tablettides. Arst selgitab teile, millises annuses seda tuleb võtta (tavaliselt 75 kuni 150 mg ööpäevas).

Kuidas Brilique'i võtta

- Võite võtta Brilique'i koos toiduga või ilma.
- Võite blisterpakendi järgi kindlaks teha, millal viimati Brilique'i võtsite. Blisterpakendil on päikese (tähistab hommikut) ja kuu kujutised (tähistab õhtut). See aitab kindlaks teha, kas olete annuse manustanud.

Kui teil esineb raskusi tableti neelamisega

Kui teil esineb raskusi tableti neelamisega, siis võite selle purustada ning segada veega järgmiselt:

- Purustage tablett peeneks pulbriks.
- Puistake pulber poolde klaasi vette.
- Segage ja jooge koheselt ära.
- Kindlustamaks, et ravimit ei jäänud järele, loputage tühja klaasi veel poole klaasi veega ja jooge see ära

Kui te viibite haiglas, võidakse see tablett teile anda veega segatuna ja manustatuna nina kaudu läbi toru (nasogastraalsond).

Kui te võtate Brilique'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem Brilique'i kui oleksite pidanud, siis pöörduge otsekohe arsti poole või minge haiglasse. Võtke oma ravimite pakk kaasa. Teil võib olla suurenenud veritsusohu.

Kui te unustate Brilique'i võtta

- Kui unustate annuse võtmata, siis võtke lihtsalt järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust samaaegselt) selleks, et korvata vahelejäänud annust.

Kui te lõpetate Brilique'i võtmise

Ärge lõpetage Brilique'i kasutamist ilma, et oleksite rääkinud sellest arstile. Võtke seda ravimit regulaarselt ja nii kaua, kui arst on teile määranud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, suureneb tõenäosus, et te võite saada uue südameinfarkti või insuldi või surra haigusesse, mis on seotud teie südame või veresoontega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ravimi võtmisel võib tekkida järgmisi kõrvaltoimeid:

Brilique mõjutab vere hüübivust, nii et enamus kõrvalnähte on seotud veritsusega. Veritsust võib esineda keha kõigis osades. Mõningane veritsus on sage (nt sinikad ja ninaverejooksud). Rasket veritsust esineb aeg-ajalt, kuid see võib olla ohtlik.

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil ilmnevad järgmised nähud, kuna nende puhul võib olla näidustatud erakorraline ravi:

- **Aju- või koljusisene verejooks on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime ning see võib põhjustada insuldile iseloomulikke nähte:**
 - käe, jala või näo äkiline tuimus või nõrkus, eriti kui see avaldub ainult ühel kehapoolel;
 - äkiline segiolek, kõnehäire või teistest arusaamise raskus;
 - äkiline käimis-, tasakaalu- või koordinatsioonihäire;
 - äkiline peapööritustunne või äkiline tugev peavalu ilma teadaoleva põhjuseta.
- **Veritsusnähud, nt:**
 - raske või kontrollimatu veritsus;
 - ootamatu või pikaajaline veritsus;
 - roosa, punane või pruun uriin;

- punase vere oksendamine või kohvipaksu taoline okse;
 - punane või must väljaheide (nagu tõrv);
 - verehüübed köhimisel või oksendamisel.
- **Minestamine (sünnikoop):**
 - ajutine teadvuse kadu ajuvereverastuse järsu vähenemise tõttu (sage).
 - **Vere hüübimise häire (trombootiline trombotsüütiline purpur (TTP)) sümptomid:**
 - palavik ja lillakad täpid (nimetatakse purpur) nahal või suus, koos naha või silmade kollasusega või ilma (kollatõbi), seletamatu ekstreemne väsimus või segasus.

Pidage nõu oma arstiga, kui märkate ükskõik millist järgmistest nähtudest:

- **Õhupuudustunne** – väga sage. Selle põhjuseks võib olla südamehaigus või mõni muu põhjus, aga see võib olla ka Brilique'i kõrvaltoimest tingitud. Brilique'iga seotud õhupuudus on üldiselt kerge ning seda iseloomustab äkiline ja ootamatu õhuvajadus, mis esineb tavaliselt rahuolekus, ning võib tekkida ravi esimestel nädalatel ja paljudel juhtudel kaduda. Kui hingeldus süveneb või on pikaajaline, siis rääkige sellest arstile. Arst otsustab, kas te vajate ravi või edasisi uuringuid.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Kõrge kusihaape tase veres (nähtav vereanalüüsil);
- Verehaigustest põhjustatud veritsemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- verevalumite teke;
- peavalu;
- peapööritustunne või tunne, et ruum pöörleb;
- kõhulahtisus või seedehäired;
- iiveldus;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- sügelus;
- tugev valu ja turse liigestes – need on podagra sümptomid;
- peapööritustunne või uimasus või ähmane nägemine – need on madala vererõhu sümptomid;
- ninaverejooks;
- operatsioonijärgne verejooks või tavapärasest tugevam veritsus sisselõigetest (nt habemeajamisel) või haavadest;
- maohaavandi verejooks;
- veritsevad igemed.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- allergiline reaktsioon – lööve, sügelus, näopiirkonna/huulte/keele turse võib olla allergilise reaktsiooni tunnuseks;
- segasus;
- nägemishäired vere tõttu silmas;
- verejooks tupest, mis on tavapärasest tugevam ja sagedasem, kui normaalne menstruaalverejooks;
- liigese- ja lihasesisene verejooks, mis tekitab valulikku turset;
- veri kõrvas;
- sisemine verejooks, mis võib põhjustada peapööritust või uimasust.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- ebaloomulikult madal südame löögisagedus (tavaliselt madalam kui 60 lööki minutis)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Brilique'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pakendil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Brilique sisaldab

- Toimeaine on tikagrelor. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tikagrelori.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: mannitool (E421), kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), hüdroksüpropüülselluloos (E463), magneesiumstearaat (E470b).
Tableti kate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), talk, makrogool 400, kollane raud(III)oksiid (E172).

Kuidas Brilique välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett): tabletid on ümmargused kaksikkumerad kollased, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on märgistus '90' tähe 'T' kohal.

Brilique on saadaval:

- standardne blisterpakend (päikese/kuu sümbolitega), karbis 60 või 180 tabletti.
- kalenderblisterpakend (päikese/kuu sümbolitega), karbis 14, 56 ja 168 tabletti.
- perforeeritud üksikannuseline blisterpakend, karbis 100×1 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Brilique, 90 mg suus dispergeeruvad tabletid tikagreloor (*ticagrelor*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Brilique ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Brilique'i kasutamist
3. Kuidas Brilique'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Brilique'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Brilique ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Brilique

Brilique sisaldab toimeainet nimetusega tikagreloor. See kuulub vereliistakute koondumist (agregatsiooni) pärssivate ravimite rühma.

Milleks Brilique'i kasutatakse

Brilique'i koos atsetüülsalitsüülhappega (teine vereliistakute agregatsiooni pärssiv aine) kasutatakse ainult täiskasvanutel. Teile on määratud see ravim, sest teil on olnud:

- südameinfarkt või
 - ebastabiilne stenokardia (rinnaangiin või rinnakutagune valu, mida ei ole saadud kontrolli alla).
- See vähendab teie ohtu haigestuda insuldi või saada uus südameinfarkt või surra südame-veresoonkonna haigusesse.

Kuidas Brilique toimib

Brilique mõjutab rakke, mida nimetatakse vereliistakuteks ehk trombotsüütideks. Trombotsüüdid on väga väikesed rakud, mis kleepuvad kokku selleks, et moodustuks verehüüve vigastatud veresoontes. See peatab veritsuse.

Kuid hüübekämbud ehk trombid võivad moodustuda ka kahjustunud veresoontes südames ja ajus. See on väga ohtlik, sest:

- tromb võib täielikult peatada vere juurdepääsu soonele – see võib põhjustada südameinfarkti (müokardiinfarkti) või insuldi, või
- tromb võib osaliselt ummistada südant toitvad veresooned – see vähendab verevoolu südames. See võib põhjustada äkki tekkivat ja mööduvat rinnavalgu (nimetatakse „ebastabiilseks stenokardiaks“ e rinnaangiiniks).

Brilique aitab ära hoida trombotsüütide kokkukleepumist. See vähendab tõenäosust, et moodustuks tromb, mis võib vähendada verevoolu.

2. Mida on vaja teada enne Brilique'i kasutamist

Brilique'i ei tohi võtta, kui:

- olete tikagreloori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- teil esineb praegu veritsus;
- teil on ajuverejooksu tõttu esinenud insult;
- teil esineb raske maksahaigus;
- te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:
 - ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks),
 - klaritromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks),
 - nefasodoon (antidepressant),
 - ritonaviir ja atasekviir (kasutatakse HIV-nakkuse ja AIDS-i raviks).

Ärge kasutage Brilique'i, kui mõni ülaltoodud punktidest käib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Brilique'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on suurenenud veritsusrisk, sest:
 - teil on olnud hiljuti raske vigastus;
 - teil on olnud hiljutine operatsioon (sh hambaravi, selle kohta uuring hambaarstilt);
 - teil on mõni seisund, mis mõjutab verehüübimist;
 - teil on olnud hiljutine veritsus maost või soolest (nt maohaavand või soole polüübid).
- teil on tulemas plaaniline operatsioon (sh hambaravi) sel ajal, kui kasutate Brilique'i. See on seotud suurenenud veritsusriskiga. Arst võib soovitada, et te katkestaksite selle ravimi võtmise 5 päeva enne operatsiooni;
- teie süda lööb ebaharilikult aeglaselt (tavaliselt vähem kui 60 lööki/minutis) ja teil ei ole veel südamerütmurit paigaldatud;
- te põete astmat või muid kroonilisi kopsuhaigusi või teil esineb õhupuudust;
- teil tekivad ebaregulaarsed hingamismustrid, näiteks hingamissageduse kiirenemine, aeglustumine või lühikesed pausid hingetõmmete vahel. Teie arst otsustab, kas vajate täiendavat hindamist;
- teil on olnud probleeme maksaga või olete põdenud haigusi, mis võivad olla mõjutanud teie maksa;
- teie vereproov on näidanud kusihaiguse taseme tõusu.

Kui miski ülaltoodust käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui võtate nii Brilique'i kui ka hepariini

- Kui arst kahtlustab teil hepariinist põhjustatud harvaesinevat trombotsüütide häiret, võidakse teilt diagnostilisteks uuringuteks võtta vereproov. On tähtis, et räägiksime oma arstile, kui võtate nii Brilique'i kui ka hepariini, sest Brilique võib muuta diagnostiliste uuringute tulemusi.

Lapsed ja noorukid

Brilique'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Brilique

Palun teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Need võivad mõjutada Brilique'i toimet ning Brilique võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- rosuvastatiin (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks);
- simvastatiini või lovastatiini enam kui 40 mg ööpäevas (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme raviks);
- rifampitsiini (antibiootikum);
- fenütoiini, karbamasepiini ja fenobarbitaali (kasutatakse krampide raviks);
- digoksiini (südamepuudulikkuse raviks);
- tsüklosporiini (organismi immuunkaitse langetamiseks);
- kinidiini ja diltiasiemi (südame rütmihäirete raviks);
- beetablokaatorid ja verapamiil (kõrge vererõhu raviks).

- morfiin ja teised opioiidid (kasutatakse tugeva valu raviks).

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest, mis suurendavad veritsusriski:

- suukaudsed antikoagulandid, mida sageli nimetatakse vere vedeldajateks, sh varfariin;
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (lühend: MSPVR), mida kasutatakse tavaliselt valuvaigistitena, nt ibuprofeen ja naprokseen;
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (lühendatult SSRI-d), mida kasutatakse depressiooni ravis, nagu paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam;
- teised ravimid, nagu ketokonasool (seennakkuse raviks), klaritromütsiin (bakteriaalse nakkuse raviks), nefasodoon (antidepressant), ritonaviir ja atasanaviir (HIV-nakkuse ja AIDS-i ravis), tsisapriid (kõrvetiste raviks), ergotamiini alkaloidid (migreeni ja peavalu raviks).

Rääkige oma arstile ka seda, et Brilique'i kasutamisel võib teil tõenäolisemalt tekkida verejooks, kui arst peaks teile andma fibrinolüütikume, mida kutsutakse 'trombi lahustajateks', näiteks streptokinaasi või alteplaasi.

Rasedus ja imetamine

Rasedatel või rasestuda võivatel naistel ei ole soovitatav Brilique'i kasutada. Naised peavad ravi ajal kasutama sobivaid rasedusvastaseid vahendeid raseduse vältimiseks.

Kui te imetate last, rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi kasutamist. Arst arutab teiega sel ajal Brilique'i kasutamisest tingitud kasu ja riske.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On vähetõenäoline, et Brilique mõjutaks teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kui te tunnete selle ravimi kasutamise ajal peeringlust või segasust, olge ettevaatlik autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Brilique'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju peate ravimit võtma

- Algannus on kaks tabletti korraga sisse võtta (küllastusannus 180 mg). See antakse teile tavaliselt haiglas.
- Pärast algannust on tavaline annus üks tablett (90 mg) kaks korda ööpäevas kuni 12 kuud, välja arvatud juhul, kui arst on teisiti määranud.
- Võtke see ravim sisse iga päev enam-vähem samadel kellaaegadel (näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Brilique'i võtmine koos teiste trombivastaste ravimitega

Arst soovib teil tavaliselt kasutada ka atsetüülsalitsüülhapet. See on trombide tekke vastane toimeaine, mida leidub mitmetes erinevates tablettides. Arst selgitab teile, millises annuses seda tuleb võtta (tavaliselt 75 kuni 150 mg ööpäevas).

Kuidas Brilique'i võtta

Ärge avage blisterpakendit enne, kui on aeg ravimit võtta.

- Tableti välja võtmiseks rebige blisterpakendi foolium – ärge suruge tabletti läbi fooliumi, kuna tablett võib katki murduda.
- Asetage tablett keele peale ja laske sellel lahustuda.
- Seejärel võite selle alla neelata koos veega või ilma.
- Võite võtta Brilique'i koos toiduga või ilma.

Kui te viibite haiglas, võidakse see tablett teile anda veega segatuna ja manustatuna nina kaudu läbi toru (nasogastraalsond).

Kui te võtate Brilique'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem Brilique'i kui oleksite pidanud, siis pöörduge otsekohe arsti poole või minge haiglasse. Võtke oma ravimite pakk kaasa. Teil võib olla suurenenud veritsusohht.

Kui te unustate Brilique'i võtta

- Kui unustate annuse võtmata, siis võtke lihtsalt järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust samaaegselt) selleks, et korvata vahelejäanud annust.

Kui te lõpetate Brilique'i võtmise

Ärge lõpetage Brilique'i kasutamist ilma, et oleksite rääkinud sellest arstile. Võtke seda ravimit regulaarselt ja nii kaua, kui arst on teile määranud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, suureneb tõenäosus, et te võite saada uue südameinfarkti või insuldi või surra haigusesse, mis on seotud teie südame või veresoontega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ravimi võtmisel võib tekkida järgmisi kõrvaltoimeid:

Brilique mõjutab vere hüübivust, nii et enamus kõrvalnähte on seotud veritsusega. Veritsust võib esineda keha kõigis osades. Mõningane veritsus on sage (nt sinikad ja ninaverejooksud). Rasket veritsust esineb aeg-ajalt, kuid see võib olla ohtlik.

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil ilmnevad järgmised nähud, kuna nende puhul võib olla näidustatud erakorraline ravi:

- **Aju- või koljusisene verejooks on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime ning see võib põhjustada insuldile iseloomulikke nähte:**
 - käe, jala või näo äkiline tuimus või nõrkus, eriti kui see avaldub ainult ühel kehapoolel;
 - äkiline segiolek, kõnehäire või teistest arusaamise raskus;
 - äkiline käimis-, tasakaalu- või koordinatsioonihäire;
 - äkiline peapööritustunne või äkiline tugev peavalu ilma teadaoleva põhjuseta.
- **Veritsusnähud, nt:**
 - raske või kontrollimatu veritsus;
 - ootamatu või pikaajaline veritsus;
 - roosa, punane või pruun uriin;
 - punase vere oksendamine või kohvipaksu taoline okse;
 - punane või must väljaheide (nagu tõrv);
 - verehüübed köhimisel või oksendamisel.
- **Minestamine (sünkoop):**
 - ajutine teadvuse kadu ajuverearustuse järsu vähenemise tõttu (sage).

- **Vere hüübimise häire (trombootiline trombotsüütiline purpur (TTP)) sümptomid:**
 - palavik ja lillakad täpid (nimetatakse purpur) nahal või suus, koos naha või silmade kollasusega või ilma (kollatõbi), seletamatu ekstreemne väsimus või segasus.

Pidage nõu oma arstiga, kui märkate ükskõik millist järgmistest nähtudest:

- **Õhupuudustunne** – väga sage. Selle põhjuseks võib olla südamehaigus või mõni muu põhjus, aga see võib olla ka Brilique'i kõrvaltoimest tingitud. Brilique'iga seotud õhupuudus on üldiselt kerge ning seda iseloomustab äkiline ja ootamatu õhuvajadus, mis esineb tavaliselt rahuolekus, ning võib tekkida ravi esimestel nädalatel ja paljudel juhtudel kaduda. Kui hingeldus süveneb või on pikaajaline, siis rääkige sellest arstile. Arst otsustab, kas te vajate ravi või edasisi uuringuid.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Kõrge kusiha tase veres (nähtav vereanalüüsil);
- Verehaigustest põhjustatud veritsemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- verevalumite teke;
- peavalu;
- peapööritustunne või tunne, et ruum pöörleb;
- kõhulahtisus või seedehäired;
- iiveldus;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- sügelus;
- tugev valu ja turse liigestes – need on podagra sümptomid;
- peapööritustunne või ähmane nägemine – need on madala vererõhu sümptomid;
- ninaverejooks;
- operatsioonijärgne verejooks või tavapärasest tugevam veritsus sisselõigetel (nt habemeajamisel) või haavadest;
- maohaavandi verejooks;
- veritsevad igemed.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- allergiline reaktsioon – lööve, sügelus, näopiirkonna/huulte/keele turse võib olla allergilise reaktsiooni tunnuseks;
- segasus;
- nägemishäired vere tõttu silmas;
- verejooks tupest, mis on tavapärasest tugevam ja sagedasem, kui normaalne menstruaalverejooks;
- liigese- ja lihasesisene verejooks, mis tekitab valulikku turset;
- veri kõrvas;
- sisemine verejooks, mis võib põhjustada peapööritust.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- ebaloomulikult madal südame löögisagedus (tavaliselt madalam kui 60 lööki minutis)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitamissüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Brilique'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pakendil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Brilique sisaldab

- Toimeaine on tikagrelor. Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 90 mg tikagrelori.
- Teised koostisosad on:
Mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), krospovidoon (E1202), ksülitool (E967), veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341), naatriumstearüülfumaraat, hüdroksüpropüülselluloos (E463), kolloidne veevaba ränidioksiid.

Kuidas Brilique välja näeb ja pakendi sisu

Suus dispergeeruvad tabletid on ümmargused lamedad kaldservaga valge kuni kahvatu-roosa värvusega, mille ühel küljel on märgistus '90' tähe 'TI' kohal.

Brilique on saadaval:

- perforeeritud üksikannuseline blisterpakend, karbis 10×1, 56×1 ja 60×1 suus dispergeeruvat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>