

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļas, abpusēji izliektas, sārtas tabletes ar apzīmējumu “60” virs “T” vienā pusē un gludas no otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

- akūtu koronāro sindromu (AKS);
- miokarda infarktu (MI) anamnēzē un aterotrombotisku notikumu attīstības lielu risku (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pacientiem, kuri lieto Brilique, katru dienu jālieto arī maza (75–150 mg) ASS balstdeva, ja vien tā nav kontraindicēta īpašu apstākļu dēļ.

Akūti koronārie sindromi

Brilique terapija jāsāk ar vienreizēju 180 mg piesātinošo devu (divas tabletes pa 90 mg) un pēc tam jāturpina lietot pa 90 mg divreiz dienā. AKS pacientiem ir ieteicama 12 mēnešus ilga ārstēšana ar Brilique 90 mg- divas reizes dienā devām, ja vien nav klīniski indicēta terapijas pārtraukšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Acetilsalicilskābes (ASS) lietošanas pārtraukšanu var apsvērt pēc 3 mēnešus ilgas lietošanas pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (AKS), kuriem ir veikta perkutānas koronāras intervences (PKI) procedūra un kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks. Tādā gadījumā tikagrelora kā antiagreganta monoterapija jāturpina 9 mēnešus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Miokarda infarkts anamnēzē

Brilique 60 mg divas reizes dienā ir ieteicamā devu shēma, lai pagarinātu ārstēšanas laiku pacientiem ar MI anamnēzē vismaz vienu gadu, un ir liels aterotrombozes attīstības risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). AKS pacientiem ar lielu artēriju trombozes notikumu risku terapiju vislabāk sākt kā terapijas pagarinājumu pēc sākotnējās vienu gadu ilgās ārstēšanas ar 90 mg Brilique devām vai ar citu adenoizīndifosfāta (ADF) receptoru inhibitoru. Terapiju var sākt arī ne vēlāk kā

divus gadus pēc MI vai viena gada laikā pēc agrāk izmantotā ADF receptoru inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

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

Izlaista deva

Jāizvairās no terapijas kļūdām. Pacientam, kurš izlaiž Brilique devu, plānotajā laikā jālieto tikai viena tablete (nākamā deva).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Brilique var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacienti, kuri nevar norīt veselu tableti, tabletes var sasmalcināt smalkā pulverī, sajaukt ar pusglāzi ūdens un nekavējoties izdzert. Glāzi izskalot, piepildot to vēlreiz līdz pusei ar ūdeni, un saturu izdzert. Maisījums var tikt ievadīts caur nazogastrālo zondi (CH8 vai lielāku). Ļoti svarīgi ir izskalot nazogastrālo zondi ar ūdeni pēc maisījuma ievadīšanas.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

Tikagrelora lietošana pacientiem ar diagnosticētu palielinātu asiņošanas risku jāizvērtē, ņemot vērā ieguvumu, ko sniedz aterotrombotisko traucējumu novēršana (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Ja klīniski indicēts, tikagrelors jālieto piesardzīgi šādām pacientu grupām:

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

Divos randomizētos kontrolētos pētījumos (TICO un TWILIGHT) pacientiem ar AKS, kuriem bija veikta PKI procedūra ar zālēm pildītu stentu, pārtraucot ASS lietošanu pēc 3 mēnešu dubultās antiagregantu terapijas ar tikagrelu un ASS (DAPT), un turpinot ar tikagrelu kā vienīgo antiagregantu monoterapijas veidā (SAPT) attiecīgi 9 un 12 mēnešus, pierādīts, ka SAPT samazina asiņošanas risku, vienlaikus nepalielinot smagu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (MACE) risku, salīdzinot ar DAPT turpināšanu. Pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku lēmums par ASS lietošanas pārtraukšanu pēc 3 mēnešiem ar sekojošu 9 mēnešu ilgu tikagrelora kā antiagreganta monoterapiju jāpieņem, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu un ņemot vērā asiņošanas un trombotisku notikumu risku attiecību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem trombocītu transfūzija nenovērsa tikagrelora trombocitāro iedarbību, un pacientiem ar asiņošanu klīniskais ieguvums ir maz ticams. Tā kā tikagrelora lietošana vienlaikus ar desmopresīnu nav saīsinājusi asiņošanas standartlaiku, ir maz ticams, ka desmopresīns būs efektīvs klīniski nozīmīgos asiņošanas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Operācija

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

PLATO pētījumā pacientiem, kuriem tiek veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAŠ), lietojot tikagrelu, bija vairāk asiņošanas gadījumu, salīdzinot ar klopīdogrelu, pārtraucot terapiju 1 dienu pirms operācijas, bet smagu asiņošanas gadījumu biežums bija līdzīgs kā pēc klopīdogrela lietošanas terapijas pārtraukšanas 2 vai vairākas dienas pirms operācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam jāveic plānveida operācija un antiagreganta iedarbība nav vēlama, tikagrelora lietošana jāpārtrauc 5 dienas pirms operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults

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

Pētījumā PEGASUS netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir MI un iepriekš pārciests išēmisks insults, tādēļ šādiem pacientiem datu trūkuma dēļ par vienu gadu ilgāka ārstēšana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

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

Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tikagrelora terapijas laikā, salīdzinot ar klopidoogrelu monitorējot ar Holtera EKG ir novērotas galvenokārt asimptomātiskas ventrikulāras pauzes. Pacientis ar palielinātu bradikardijas risku (piemēram, pacientus bez elektrokardiostimulatora, kuriem ir sinusa mezgla vājuma sindroms, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde vai ar bradikardiju saistīts ģībonis) izslēdza no galveniem pētījumiem, kurā tika vērtēts tikagrelora drošums un efektivitāte. Tādēļ ierobežotas klīniskās pieredzes dēļ šiem pacientiem tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildus jāievēro piesardzība, lietojot Brilique vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju. Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% bēta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils, un 4% digoksīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PLATO pētījuma Holter apakšpētījumā AKS akūtās fāzes laikā, pacientiem, kuri lietoja tikagreloru bija vairāk ventrikulāras pauzes ≥ 3 sekundēm, salīdzinot ar klopidoogrelu. Holter konstatēto ventrikulāro paužu pieaugums ar tikagreloru AKS akūtajā fāzē bija lielāks pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM), salīdzinot ar kopējo populāciju, bet nebija lielāks, lietojot tikagreloru 1 mēnesi vai salīdzinot ar klopidoogrelu. Šīs atšķirības dēļ šajā pacientu grupā nekonstatēja nelabvēlīgu klīnisku iznākumu (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devēja implantēšanu) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par bradiaritmiskiem notikumiem un AV blokādi pacientiem, kuri lieto tikagreloru (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt AKS pacientiem, kuriem sirds išēmija un vienlaikus lietotas zāles, kas samazina sirdsdarbības ātrumu vai ietekmē sirds vadīšanu, ir iespējamie jāucēj faktori. Pirms ārstēšanas pielāgošanas kā iespējamie cēloņi jānovērtē pacienta klīniskais stāvoklis un vienlaikus lietotās zāles.

Elpas trūkums

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

Centrāla miega apnoja

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

Kreatinīna līmeņa palielināšanās

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

Hiperurikēmija

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

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

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

Pacientiem, kuriem tika ordinēts tikagrelors, tika ziņots par kļūdaini negatīviem trombocītu funkcijas testa rezultātiem (iekļaujot, bet neaprobežojoties tikai ar HIPA testu), nosakot HIT. Tas ir saistīts ar to, ka tikagrelors testā nomāc P2Y₁₂ receptorus veselu donoru trombocītos pacientu serumā / plazmā. Lai interpretētu HIT trombocītu funkcijas testus, nepieciešama informācija par vienlaicīgu ārstēšanu ar tikagreloru.

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

Citi brīdinājumi

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

Priekšlaicīga terapijas pārtraukšana

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

Nātrijs

Brilique satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību. Tikagrelors ir krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*-BCRP) inhibitors.

Zāļu un citu produktu ietekme uz tikagreloru

CYP3A4 inhibitori

- Spēcīgi CYP3A4 inhibitori – ketokonazola lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C_{max} un AUC attiecīgi 2,4 un 7,3 reizes. Aktīvā metabolīta C_{max} un AUC samazinājās par attiecīgi 89% un 56%. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (klaritromicīnam, nefazodonam, ritonavīram un atazanavīram) būs līdzīga ietekme, un tādēļ spēcīgo CYP3A4 inhibitoru vienlaicīga lietošana ar tikagreloru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Mēreni CYP3A4 inhibitori – diltiazema lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C_{max} par 69% un AUC 2,7 reizes un samazināja aktīvā metabolīta C_{max} par 38%, bet tā AUC nemainījās. Tikagrelors diltiazema līmeni plazmā neietekmēja. Paredzams, ka citiem vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, eritromicīnam, un flukonazolam) būs līdzīga ietekme, un arī tos var lietot vienlaikus ar tikagreloru.

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

CYP3A induktori

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

Ciklosporīns (P-gp un CYP3A4 inhibitori)

Ciklosporīna (600 mg) lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora $C_{\max}$ un AUC attiecīgi 2,3 un 2,8 reizes. Ciklosporīna klātbūtnē aktīvā metabolīta AUC palielinājās par 32% un $C_{\max}$ samazinājās par 15%.

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

Citi

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

Ir novērota aizkavēta un samazināta perorālu P2Y₁₂ inhibitoru iedarbība, ieskaitot tikagreloru un tā aktīvo metabolītu, pacientiem ar AKS, kas tika ārstēti ar morfīnu (tikagrelora iedarbība samazinājās par 35%). Šī mijiedarbība var būt saistīta ar samazinātu kuņģa un zarnu trakta motoriku un to var attiecināt uz citiem opioīdiem. Klīniskā nozīme nav zināma, taču dati liecina par tikagrelora efektivitātes mazināšanos pacientiem, kas vienlaikus lieto tikagreloru un morfīnu. Pacientiem ar AKS, kuriem morfīna lietošanu nevar aizturēt un ātra P2Y₁₂ inhibīcija tiek uzskatīts par izšķirošu, var izskatīt iespēju lietot parenterālu P2Y₁₂ inhibitoru.

Tikagrelora ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 metabolizētas zāles

- *Simvastatīns* – tikagrelora lietošana vienlaikus ar simvastatīnu palielināja simvastatīna $C_{\max}$ par 81% un AUC par 56%, bet simvastatīna skābes $C_{\max}$ par 64% un AUC par 52%, atsevišķos gadījumos palielinājums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaikus ar simvastatīnu par 40 mg lielākā dienas devā, iespējamās nelabvēlīgas simvastatīna blakusparādības un tās jāsamēro ar iespējamo ieguvumu. Simvastatīns tikagrelora līmeni plazmā neietekmēja. Tikagrelors var līdzīgi ietekmēt arī lovastatīnu. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu devās virs 40 mg.
- *Atorvastatīns* – atorvastatīna un tikagrelora vienlaikus lietošana palielināja atorvastatīna skābes $C_{\max}$ par 23% un AUC par 36%. Līdzīgu AUC un $C_{\max}$ palielināšanos novēroja visiem atorvastatīna skābes metabolītiem. Šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.
- Nevar izslēgt līdzīgu efektu uz citiem statīniem, kurus metabolizē CYP3A4. Pacienti PLATO pētījumā saņēma dažādus statīnus, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja šīs zāles, neradās bažas par statīnu drošumu.

Tikagrelors ir vājš CYP3A4 inhibitors. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko iedarbību (piemēram, cisaprīds un melnā rudzu grauda

alkaloīdi), jo tikagrelors var palielināt šo zāļu ietekmi.

P-gp substrāti (arī digoksīns vai ciklosporīni)

Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, digoksīna C_{max} palielinājās par 75% un AUC par 28%. Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, vidējā minimālā digoksīna koncentrācija palielinājās par aptuveni 30%, dažos atsevišķos gadījumos maksimālais palielinājums bija 2 reizes. Digoksīna klātbūtnē tikagrelora un tā aktīvā metabolīta C_{max} un AUC nemainījās. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar tikagreloru zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas atkarīgas no P-gp, piemēram, digoksīnu, ieteicams veikt atbilstošu klīnisku un/vai laboratorisku uzraudzību.

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

CYP2C9 metabolizētas zāles

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar tolbutamīdu neizraisīja koncentrācijas pārmaiņas plazmā nevienām no zālēm, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav raksturīga ietekme uz CYP2C9 mediētu zāļu, piemēram, varfarīna un tolbutamīda, metabolismu.

Rosuvastatīns (BCRP substrāts)

Ir pierādīts, ka tikagrelors palielina rosuvastatīna koncentrāciju, kas var palielināt miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, risku. Jāapsver ieguvumi no nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu profilakses, lietojot rosuvastatīnu, salīdzinot ar riskiem, ko rada paaugstināta rosuvastatīna koncentrācija plazmā.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielināja etinilestradiola iedarbību par aptuveni 20%, bet nemainīja levonorgestrela farmakokinētiku. Klīniski nozīmīga ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaikus ar tikagreloru, nav gaidāma.

Zāles, kas var izraisīt bradikardiju

Sakarā ar novērotām galvenokārt asimptomātiskām ventrikulārām pauzēm un bradikardiju, jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% bēta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils, un 4% digoksīns).

Cita vienlaikus terapija

Klīniskajos pētījumos tikagrelors ir bieži lietots vienlaikus ar ASS, protonu sūkņa inhibitoriem, statīniem, bēta blokatoriem, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un angiotensīna receptoru blokatoriem, kas nepieciešami blakusslimību ārstēšanai, kā arī heparīnu, zemas molekulas heparīnu, intravenozi ievadītiem GpIIb/IIIa inhibitoriem īslaicīgai terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pierādījumi par klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību ar šīm zālēm nav iegūti.

Lietojot tikagreloru vienlaikus ar heparīnu, enoksaparīnu vai desmopresīnu, nebija ietekmes uz aktivēto daļējo tromboplastīna laiku (aPTT), aktivēto koagulācijas laiku (ACT) vai Xa faktora pārbaudēm. Tomēr iespējamo farmakodinamisko mijiedarbību dēļ jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaikus ar zālēm, kas izmaina hemostāzi.

Sakarā ar ziņojumiem par patoloģiskiem ādas asinsizplūdumiem, lietojot SSAI (piemēram, paroksetīnu, sertralīnu un citalopramu), ieteicama piesardzība lietojot SSAI vienlaicīgi ar tikagreloru, jo var palielināties asiņošanas risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības tikagrelora terapijas laikā.

Grūtniecība

Informācijas par tikagrelora lietošanu grūtniecēm nav, vai tā ir ierobežota. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tikagreloru nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tikagrelora un tā aktīvo metabolītu izdalīšanos mātiņas pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt tikagrelora terapiju, vai izvairīties no tās, ņemot vērā ieguvumu, ko barošana ar krūti sniedz bērnam, un terapijas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Tikagrelors neietekmēja vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tikagrelors neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tikagrelora terapijas laikā ir ziņots par reiboni un apjukumu. Tādēļ pacientiem, kuriem mēdz būt šādi simptomi transportlīdzekļa vadīšanas laikā vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>			Audzēja asiņošana ^a	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Asiņu patoloģiju izraisīta asiņošana ^b			Trombotiska trombocitopēniska purpura ^c
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstināta jutība, arī angioedēma ^c	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hiperurikēmija ^d	Podagra/podagriskis artrīts		
<i>Psihiskie traucējumi</i>			Apjukums	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Reibonis, sinkope, galvassāpes	Intrakraniāla asiņošana ^m	
<i>Acu bojājumi</i>			Acu asiņošana ^e	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Ausu asiņošana	
<i>Sirdsdarbības traucējumi</i>				Bradikārija, AV blokāde ^c
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipotensija		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Aizdusa	Elpošanas sistēmas asiņošana ^f		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, ^g caureja, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums	Retroperitoneāla asiņošana	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Zemādas vai ādas asiņošana, ^h izsitumi, nieze		
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Muskuļu asiņošana ⁱ	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Urīnceļu asiņošana ^j		
<i>Reproduktīvās</i>			Reproduktīvās	

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			sistēmas ^k asiņošana	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^d		
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		Asiņošana pēc traumām vai procedūrām ^l		

^a Piemēram, urīnpūšļa, kuņģa vai resnās zarnas vēža asiņošana

^b Piemēram, palielināta nosliece uz asiņošanu, spontānu hematomu rašanos vai hemorāģisku diatēzi

^c Novērots pēcreģistrācijas periodā

^d Biežumu pamato laboratorisko analīžu rezultāti (urīnskābes līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas vai salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli vai paaugstināšanās atsaucēs diapazona robežās vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās par > 50% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums

^e piemēram, konjunktīvas, tīklenes vai intraokulāra asiņošana

^f piemēram, deguna asiņošana vai asiņu sļaušana

^g piemēram, smaganu, resnās zarnas vai kuņģa čūlas asiņošana

^h piemēram, ekhimozes, ādas asiņošana vai petehijas

ⁱ piemēram, hemartrozes vai muskuļu asiņošana

^j piemēram, hematūrija vai hemorāģisks cistīts

^k piemēram, maksts asiņošana, hematospermija vai pēcmenopauzes asiņošana

^l piemēram, sasitums, traumatiska hematoma vai asiņošana

^m tas ir, spontāna, ar procedūru saistīta vai traumatiska intrakraniāla asiņošana

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Pētījumā PLATO novērotie asiņošanas gadījumi

Vispārējs asiņošanas iznākums PLATO pētījumā parādīts 2. tabulā.

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

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā N=9235	Klopidogrels N=9186	<i>p vērtība*</i>
PLATO smaga asiņošana kopumā	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAŠ nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	4,5	3,8	0,0264
Ar manipulācijām nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asiņošana kopumā	16,1	14,6	0,0084
Ar manipulācijām nesaistīta smaga + viegla asiņošana PLATO pētījumā	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asiņošana pēc TIMI definīcijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asiņošana pēc TIMI definīcijas	11,4	10,9	0,3272

Asiņošanas kategorijas definīcijas:

Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par > 50 g/l vai ar ≥ 4 eritrocītu vienību pārliešanu; vai letāla; vai intrakraniāla; vai intraperikardiāla ar sirds tamponādi, vai ar hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kuras dēļ jālieto asinsspiediena paaugstinoši līdzekļi vai jāveic operācija.

Cita veida smaga asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par 30-50 g/l vai ar 2-3 eritrocītu vienību pārliešanu; vai nozīmīgu darba nespēju.

Viegla asiņošana: nepieciešama medicīniska iejaukšanās, lai apturētu vai ārstētu asiņošanu.

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

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

* *p vērtība* aprēķināta saskaņā ar Koksas proporcionālā riska modeli, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais skaidrojošais parametrs.

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

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase, ģeogrāfiskais reģions, blakusslimības, vienlaikus terapija un medicīniskā anamnēze, tostarp pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme, nebija kopējās vai ar manipulācijām nesaistītas PLATO smagas asiņošanas paredzošie faktori. Līdz ar to nevienai konkrētai grupai nekonstatēja kāda asiņošanas paveida risku.

Ar KAŠ saistīta asiņošana:

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

Ar KAŠ nesaistīta asiņošana un ar manipulācijām nesaistīta asiņošana:

Brilique un klopidogrels neatšķīrās, vērtējot ar KAŠ nesaistītu PLATO definētu smagu letālu/dzīvībai bīstamu asiņošanu, bet PLATO definēta smaga asiņošana kopumā, TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asiņošana biežāk radās, lietojot tikagreloru. Līdzīgi, atņemot visus ar

manipulācijām saistītos asiņošanas gadījumus, asiņošana, lietojot Brilique, radās biežāk nekā lietojot klopidoģrelu (2. tabula). Terapija ar anipulācijām nesaistītas asiņošanas dēļ biežāk tika pārtraukta tikagrelora grupā (2,9%) nekā klopidoģrela grupā (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakraniāla asiņošana:

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

Pētījumā PEGASUS novērotie asiņošanas gadījumi

Pārskats par pētījumā PEGASUS novērotajiem asiņošanas notikumiem ir parādīts 3. tabulā.

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

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

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā + ASS n = 6958		tikai ASS n = 6996	
saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju		(1,95–5,83)		
Plaša vai maznozīmīga asiņošanas saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju	15,2	2,71 (2,40–3,08)	6,2	< 0,0001

Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas

Plaša asiņošanas saskaņā ar TIMI – letāla asiņošana VAI jebkāda intrakraniāla asiņošana VAI klīniski nepārprotamas asiņošanas pazīmes kopā ar hemoglobīna (Hb) līmeņa pazemināšanos par ≥ 50 g/l vai, ja nav pieejama informācija par Hb līmeni, hematokrīta (Ht) samazināšanos par 15%.

Letāla asiņošana – asiņošanas gadījums, kura dēļ septiņu dienu laikā ir iestājusies nāve.

IKA – intrakraniāla asiņošana.

Cita veida asiņošana saskaņā ar TIMI – plaša neletāla neIKA asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju.

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

Asiņošana saskaņā ar TIMI, kuras dēļ nepieciešama medicīniska palīdzība – nepieciešama intervence VAI stacionēšana, VAI steidzama izmeklēšana.

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

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

Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju – nepieciešama medicīniska intervence asiņošanas apturēšanai vai ārstēšanai.

Pētījumā PEGASUS pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas divas reizes dienā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) sastopamība bija lielāka nekā pēc ASS monoterapijas. Salīdzinājumā ar ASS monoterapiju netika novērota letālas asiņošanas riska palielināšanās, un tika novērota tikai neliela intrakraniālas asiņošanas riska palielināšanās. Pētījuma laikā bija maz letālas asiņošanas gadījumu – 11 gadījumi (0,3%) 60 mg tikagrelora devu grupā un 12 gadījumi (0,3%) ASS monoterapijas grupā. Novērotā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) riska palielināšanās 60 mg tikagrelora devu grupā galvenokārt bija saistīta ar biežāk novērotu plašu cita veida asiņošanu (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju), proti, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu.

Plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) un plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto klasifikāciju) kategorijā tika novērota biežāka asiņošana, kas līdzīga plašai asiņošanai saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju (skatīt 3. tabulu). Pēc ārstēšanas ar 60 mg tikagrelora devām nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā ASS monoterapijas gadījumos (attiecīgi 6,2 un 1,5% gadījumu). Vairumā šo gadījumu asiņošana bija vieglāka (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju tāda, kuras dēļ nepieciešama medicīniskā palīdzība), piemēram, deguna asiņošana, kā arī zilumu un hematomu veidošanās.

Pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas daudzās, piemēram, pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, rases, ģeogrāfiskā reģiona, blakusslimībām, vienlaikus lietotajām zālēm un anamnēzes, definētajās apakšgrupās asiņošanas veids bija līdzīgs (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto plašas un maznozīmīgas asiņošanas, kā arī pētījumā PLATO pieņemto plašas asiņošanas klasifikāciju).

Intrakraniāla asiņošana:

spontāni ziņotās IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu un ASS monoterapijas grupā bija līdzīga (abās terapijas grupās $n = 13$ jeb 0,2% gadījumu). Traumatiskas un ar procedūrām saistītas IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu grupā bija nedaudz lielāka ($n = 15$ jeb 0,2%) nekā ASS monoterapijas grupā ($n = 10$ jeb 0,1%). 60 mg tikagrelora devu grupā bija seši letālas

IKA gadījumi, un ASS monoterapijas grupā bija pieci letālas IKA gadījumi. Ņemot vērā lielo blakusslimību un KV riska faktoru sastopamību pētāmajā populācijā, abās terapijas grupās intrakraniālas asiņošanas sastopamība bija maza.

Elpas trūkums

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

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

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

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

Izmeklējumi

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās: PLATO pētījumā urīnskābe serumā normas augšējo robežu pārsniedza 22% pacientu, kas saņēma tikagreloru, salīdzinājumā ar 13% pacientu, kas saņēma klopidoģrelu. Pētījumā PEGASUS attiecīgie skaitļi bija 9,1, 8,8 un 5,5% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas. Lietojot tikagreloru, vidēji urīnskābe serumā palielinājās par aptuveni 15% salīdzinājumā ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidoģrelu, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas samazinājās līdz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidoģrela lietotājiem samazināšanos nenovēroja. Pētījumā PEGASUS pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu lietošanas 6,3 un 5,6% pacientu pēc attiecīgi 90 un 60 mg tikagrelora devu lietošanas serumā pārejoši paaugstinājās vidējais urīnskābes līmenis, bet 1,5% placebo grupas pacientu urīnskābes līmenis pazeminājās. Pētījumā PLATO kā BP novērota podagrisks artrīts sastopamība tikagrelora grupā bija 0,2% pret 0,1% klopidoģrela grupā. Pētījumā PEGASUS attiecīgie podagrisks artrīts sastopamību raksturojošie skaitļi bija 1,6, 1,5 un 1,1% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot vienreizēju līdz 900 mg lielu devu, tikagrelora panesamība ir laba. Vienreizējas pieaugošas devas pētījumā devu ierobežoja toksiskā ietekme uz kuņģa-zarnu traktu. Citas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas var rasties pārdozēšanas gadījumā, ir elpas trūkums un ventrikulārās pauzes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

EKG uzraudzība jāapsver pārdozēšanas izraisīto blakusparādību gadījumā.

Pašlaik nav antidota, kas varētu novērst tikagrelora ietekmi, un tikagrelors nav dializējams (skatīt 5.2. apakšpunktu). Veicot pārdozēšanas ārstēšanu, jāievēro vietējā standarta medicīnas prakse. Paredzamā pārmērīgas tikagrelora lietošanas ietekme ir ilgākas asiņošanas risks saistībā ar trombocītu inhibīciju. Maz ticams, ka pacientiem ar asiņošanu, ir klīniskais ieguvums no trombocītu transfūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja rodas asiņošana, jāveic piemēroti atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Brilique satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltriazolpirimidīnu (CPTP) ķīmisko vielu grupas un kas ir perorāls, tieši iedarbīgs, selektīvs un atgriezeniski saistošs P2Y₁₂ receptoru antagonists, kas novērš ADF medītētu P2Y₁₂ atkarīgu trombocītu aktivizāciju un agregāciju. Tikagrelors neietekmē ADF saistīšanos, bet, saistoties ar P2Y₁₂ receptoru, novērš ADF inducēta signāla pārvadi. Tā kā trombocīti piedalās aterosklerotiskās slimības trombotisko komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkciju inhibīcija ievērojami samazinājusi KV epizožu risku, tādu kā nāve, MI un insults.

Tikagrelors arī paaugstina lokālā endogēna adenoizīna līmeni, inhibējot ekvilibratīvo nukleozīdu transportieri-1(ENT-1).

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

Farmakodinamiskā ietekme

Darbības sākums

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

Darbības beigšanās

Ja plānota koronāro artēriju šuntēšana (KAS), asiņošanas risks ar tikagreloru ir lielāks, salīdzinot ar klopidoģrelu, ja lietošana pārtraukta mazāk kā 96 stundas pirms procedūras.

Informācija par terapijas maiņu

Nomainot terapiju no 75 mg klopidoģrela devām uz 90 mg tikagrelora devām (divas reizes dienā), absolūtā IPA palielinās par 26,4% un, nomainot terapiju no tikagrelora uz klopidoģrelu,

absolūtā IPA samazinās par 24,5%. Pacientiņ terapiju no klopidoġrela uz tikagreloru var nomainīt bez antiagreganta darbības pārtraukuma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

Pētījums PLATO (par pacientiem ar akūtiem koronārajiem sindromiem)

PLATO pētījumā iekļauti 18 624 pacienti, kuri bija nokļuvuši ārstā redzeslokā 24 stundu laikā pēc nestabīlas stenokardijas (NS), miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) vai miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (STEMI) simptomu rašanās un sākotnēji tika ārstēti medikamentozi vai ar perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai veicot KAŠ.

Klīniskā efektivitāte

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

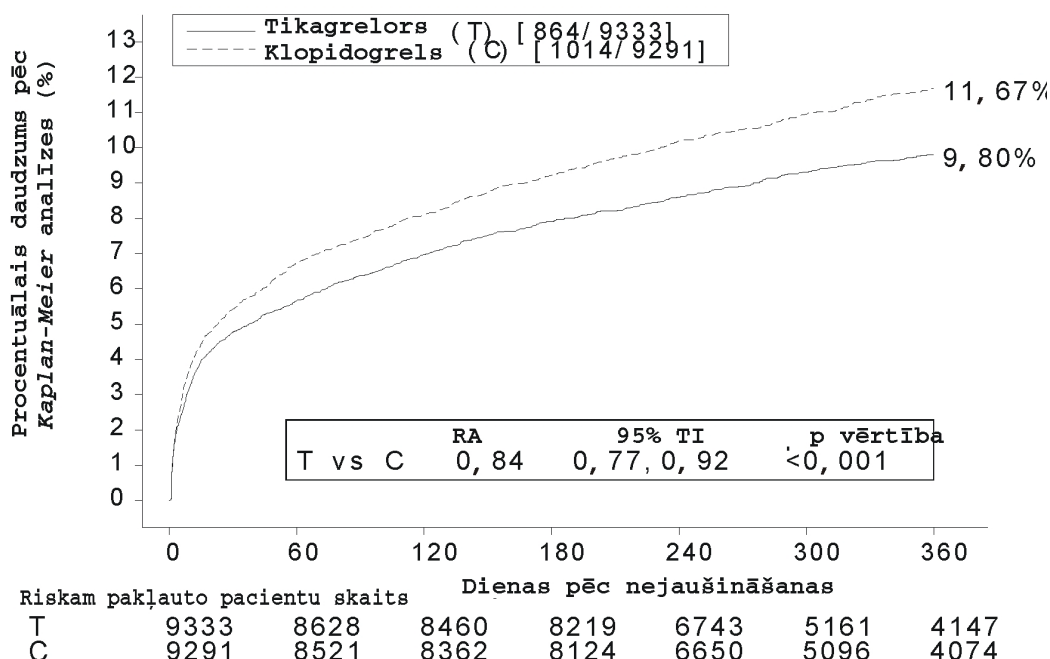
Rezultāts tika sasniegts agrīni (absolūtā riska samazinājums (*Absolute Risk Reduction* [ARR]) 0,6% un relatīvā riska samazinājums (*Relative Risk Reduction* [RRR]) 12% pēc 30 dienām), stabils ārstēšanas efekts saglabājās visu 12 mēnešu periodu, kā rezultātā ARR bija 1,9% gadā ar RRR 16%. Tas liecina,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

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājumā ar klopidoġrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ķermeņa masas, dzimuma, cukura diabēta, tranzītoras išēmijas lēkmes vai nehemorāģiska insulta anamnēzē, revaskularizācijas, vienlaikus terapijas, tostarp heparīnu, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un randomizācijas brīdī plānotā terapijas veida (invazīva vai medikamentoza).

Konstatēja vāji nozīmīgu ārstēšanas saistību ar reģionu, lai gan primārā vērtētā raksturlieluma riska attiecība (RA) citās pasaules daļās ir labvēlīga tikagreloram, Ziemeļamerikā tā ir labāka klopidoġrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās pētītās populācijas (mijiedarbības p vērtība = 0,045). Papildus analīzes liecina par iespējamu mijiedarbību ar ASS devām, novēroja samazinātu tikagrelora efektivitāti, pieaugot lietotajām ASS devām. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar tikagreloru, ieteicamā ASS uzturošā dienas deva ir 75-150 mg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)

1. attēlā redzams aprēķinātais risks līdz kāda salikta efektivitātes vērtētā raksturlieluma traucējuma pirmajai epizodei.

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



Tikagrelors mazināja primārā saliktā vērtētā raksturlieluma sastopamību salīdzinājumā ar klopido-grelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (4. tabula). Tādējādi 90 mg Brilique devas divas reizes dienā kopā ar mazām ASS devām var lietot pacientiem ar AKS (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma [NSTEMI] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu [STEMI]), arī klīniski kontrolētiem pacientiem, kā arī pacientiem, kas tiek kontrolēti ar perkutānas koronāras intervences (PKI) vai koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) palīdzību.

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

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333	Klopido-grelors 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291	ARR ^a (% gadā)	RRR ^a (%) (95% TI)	p vērtība
KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānota invazīva terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plānota medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV nāve	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums,) N=9333	Klopidogrelis 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291	ARR^a (% gadā)	RRR^a (%) (95% TI)	p vērtība
MI (izņemot latentu MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebkāda iemesla nāve, KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV nāve, MI kopā, insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Jebkāda cēloņa nāve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = (absolute risk reduction) absolūtā riska samazinājums; RRR = (relative risk reduction) relatīvā riska samazinājums = (1–riskā attiecība) x 100%. Negatīvs RRR liecina par relatīvā riska palielināšanos.

^bIzņemot latentu MI gadījumus.

^cNRI = nopietna recidivējoša išēmija; RI = recidivējoša išēmija; TIL = tranzitora išēmijas lēkme; ATT = arteriāls trombotisks traucējums. MI gadījumi kopā ietver latentu MI, par traucējuma datumu nosakot konstatēšanas dienu.

^dNomināla nozīmības vērtība; visas citas ir oficiāli statistiski nozīmīgas pēc iepriekš definētas hierarhijas pārbaudes.

PLATO ģenētiskais papildpētījums

CYP2C19 un ABCB1 genotipēšana 10 285 PLATO pacientiem sniedza informāciju par genotipa grupu saistību ar PLATO iznākumiem. Brilique pārākumu pār klopidogrelu nozīmīgu KV traucējumu mazināšanā pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips būtiski neietekmēja. Līdzīgi kā PLATO pētījumā kopumā, kopējais PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatšķīrās, neatkarīgi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kuriem zudusi viena vai vairākas CYP2C19 funkcionālās alēles, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaistīta PLATO smaga asiņošana radās biežāk nekā klopidogrela lietotājiem, bet pacientiem, kuriem funkcionālās alēles nebija zudušas, šis biežums bija līdzīgs kā klopidogrelam.

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums (KV nāve, MI, insults vai PLATO definēti smagas asiņošanas gadījumi kopumā) liecina, ka tikagrelora labāko efektivitāti salīdzinājumā ar klopidogrelu smagas asiņošanas gadījumi 12 mēnešu laikā pēc AKS nemazina (ARR 1,4%, RRR 8%, RA 0,92; p=0,0257).

Klīniskais drošums

Holtera papildpētījums

Lai pētītu kambaru darbības pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO pētījumā, pētnieki veica Holtera monitorēšanu gandrīz 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pieraksti gan AKS akūtas fāzes laikā, gan pēc viena mēneša. Primārais interesējošais mainīgais raksturlielums bija ≥ 3 sekundes ilgu kambaru darbības paužu rašanās. Lietojot tikagreloru, akūtā fāzē kambaru darbības pauzes radās vairāk pacientiem (6,0%) nekā lietojot klopidogrelu (3,5%), pēc 1 mēneša attiecīgi 2,2% un 1,6% (skatīt 4.4. apakšpunktu). AKS akūtas fāzes laikā kambaru darbības pauzes bija izteiktākas pacientiem ar HSM anamnēzē, kas saņēma tikagreloru (9,2% pret 5,4%

pacienti bez HSM anamnēzē; pacientiem, kas saņēma klopidoģrelu 4,0% pret 3,6% pacientiem bez HSM vēsturē). Šo nelīdzsvarotību nenovēroja 1 mēneša laikā: 2,0% pret 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru attiecīgi ar un bez HSM anamnēzē; un 3,8% pret 1,4%, saņemot klopidoģrelu. Šajā pacientu populācijā klīniski nelabvēlīgas sekas nerādīja (ieskaitot sirds ritma devēja implantēšanu).

Pētījums PEGASUS (miokarda infarkts anamnēzē)

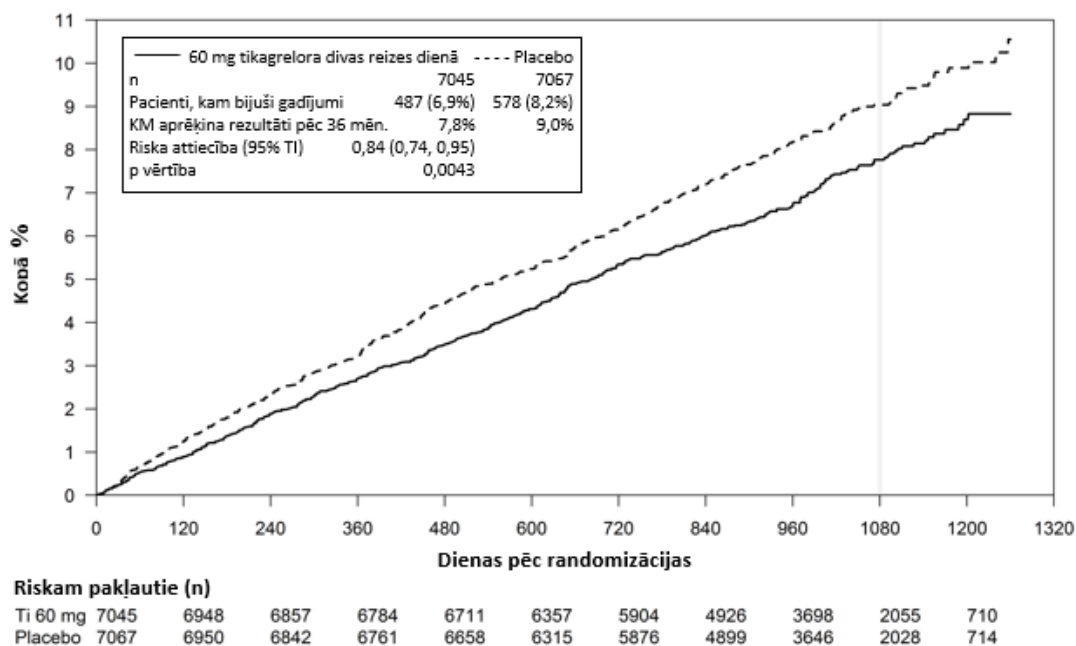
Pētījums PEGASUS TIMI-54 bija starptautisks daudzcentru randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts notikumu pētījums ar paralēlām grupām. Pētījumā piedalījās 21 162 pacienti, un tā mērķis bija vērtēt aterotrombozes notikumu profilaksi, pacientiem ar MI anamnēzē un citiem aterotrombozes riska faktoriem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

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

Pacienti nebija piemēroti, ja viņiem pētījuma periodā bija plānota P2Y₁₂ receptoru antagonista, dipiridamola, cilostazola vai antikoagulantu terapija, ja viņiem bija ar asiņošanu saistītas patoloģijas vai išēmisks insults vai intrakraniāla asiņošana anamnēzē, audzējs centrālajā nervu sistēmā vai intrakraniālo asinsvadu anomālijas vai ja viņiem pēdējo sešu mēnešu anamnēzē bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai pēdējo 30 dienu anamnēzē bija plaša ķirurģiska operācija.

Klīniskā efektivitāte

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



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

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā +ASS n = 7045			tikai ASS n = 7067		p vērtība
Raksturojums	Pacienti, kam bijuši notikumi	K-M%	RA (95 % TI)	Pacienti, kam bijuši notikumi	K-M%	
Primārais vērtētais raksturlielums						
Salikts - KV nāve/MI/insults	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74–0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72–0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insults	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57–0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundārais vērtētais raksturlielums						
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	0,83 (0,68–1,01)	3,4%	–
Jebkura cēloņa nāve	289 (4,1%)	289 (4,1%)	0,89 (0,76–1,04)	326 (4,6%)	326 (4,6%)	–

Riska attiecība un p vērtības ir aprēķinātas atsevišķi, salīdzinot tikagrelora un ASS terapiju. Aprēķinam ir izmantots Koksas proporcionālā riska modelis, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais paskaidrojošais parametrs.

Procentuālais KM aprēķins pēc 36 mēnešiem.

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

(s) norāda uz statistisku nozīmību.

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

n – pacientu skaits.

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

Lai gan 90 un 60 mg devu efektivitāte bija līdzīga, ir pierādījumi tam, ka saistībā ar asiņošanas un aizdusas risku mazākā deva bija labāk panesama un drošāka. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir MI, turklāt ir aterotrombozes notikumu risks, aterotrombozes (KV nāves, MI un insulta) notikumu profilaksei ir ieteicams divas reizes dienā lietot 60 mg Brilique devas kombinācijā ar ASS.

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

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

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

divas reizes dienā tika lietots klīniskiem stabiliem pacientiem >2 gadus pēc miokarda infarkta, vai vairāk kā vienu gadu pēc ārstēšanas ar citu adenoīndifosfāta (ADF) inhibitoru.

Klīniskais drošums

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

Pediatriskā populācija

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

Vērtējot pēc vazookluzīvās krīzes biežuma, netika novērots ieguvums no tikagrelora lietošanas salīdzinājumā ar placebo.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās

Tikagrelora uzsūkšanās ir strauja, un vidējais t_{max} ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenā cirkulējošā metabolīta AR-C124910XX (arī aktīvs) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un vidējais t_{max} ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc vienas 90 mg tikagrelora devas iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veseliem brīvprātīgajiem C_{max} ir 529 ng/ml, un AUC ir 3451 ng*h/ml. Metabolīta un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28 C_{max} un 0,42 AUC. Tikagrelora un AR-C124910XX farmakokinētika pacientiem ar MI anamnēzē bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AKS. Pamatojoties uz pētījuma PEGASUS populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas tā C_{max} līdzsvara koncentrācija ir 391 ng/ml, un AUC ir 3801 ng*h/ml. Pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas tā C_{max} līdzsvara stāvoklī ir 627 ng/ml, un AUC ir 6255 ng*h/ml.

Aprēķināts, ka tikagrelora vidējā absolūtā biopieejamība ir 36%. Treknā maltītē tikagrelora AUC palielināja par 21% un aktīvā metabolīta C_{max} samazināja par 22%, bet tikagrelora C_{max} vai aktīvā metabolīta AUC neietekmēja. Uzskata, ka šīm nelielajām pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tikagrelors, kā arī tā aktīvais metabolīts ir P-gp substrāti.

Tikagreloram saberztu tablešu maisījumā ar ūdeni, perorāli lietojamam vai ievadītam caur nazogastrālo zondi kunģī ir salīdzināma biopieejamība ar veselu tableti saistībā ar AUC un C_{max} tikagreloram un tā aktīvajam metabolītam. Sākotnējā pakļaušana iedarbībai (0.5 un 1 h pēc devas) no tikagrelora tabletēs, kas sajaukta ar ūdeni bija augstāka salīdzinājumā ar veselu tableti, ar identiskām koncentrācijām (no 2 līdz 48 h iedarbība pēc tam).

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvs, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y₁₂ ADF receptoru. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskās analīzes populācijā gados vecākiem AKS pacientiem (≥ 75 g. v.) salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem novēroja izteiktāku tikagrelora (gan C_{max} , gan AUC palielinājās par aptuveni 25%) un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām. (Skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Pieejami ierobežoti dati par bērniem ar sirpjveida šūnu slimību. (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). HESTIA 3 pētījumā pacientiem no 2 līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa bija ≥ 12 līdz ≤ 24 kg, > 24 līdz ≤ 48 kg un > 48 kg, tikagreloru lietoja bērniem paredzētu 15 mg disperģējamo tablešu veidā attiecīgi 15, 30 vai 45 mg devā divas reizes dienā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi, vidējais AUC līdzsvara stāvoklī bija no 1095 ng*h / ml līdz 1458 ng*h/ml, un vidējā C_{max} bija no 143 ng/ml līdz 206 ng/ml.

Dzimums

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar atbilstošiem veseliem cilvēkiem tikagrelora C_{max} un AUC bija lielāks par attiecīgi 12 un 23%, tomēr tikagrelora

IPA efekts abās grupās bija līdzīgs. Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tikagrelors nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un nav informācijas par farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija mēreni vai izteikti palielinātas aknu darbību raksturojošo analīžu rezultātu vērtības, tikagrelora koncentrācija kopumā bija līdzīga vai nedaudz lielāka par to, kas novērota tiem pacientiem, kuriem pētījuma sākumā nebija palielinātas minēto rezultātu vērtības. Pacienti ar mēreniem aknu darbības traucējumiem nav jāiesaka pielāgot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Etniskā piederība

Aziātu izcelsmes pacientiem vidējā biopieejamība salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem ir par 39% lielāka. Pacienti, kuri paši sevi atzinuši par melnādainiem, tikagrelora biopieejamība bija par 18% mazāka nekā baltās rases pacientiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos tikagrelora iedarbība (C_{max} un AUC) japāņu pacientiem bija par aptuveni 40% (20% pēc tam, kad veikta pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai) lielāka nekā baltās rases pārstāvjiem. Pacienti, kuri sevi identificē kā spāņi vai latīņamerikāņi, tikagrelora iedarbības intensitāte ir līdzīga tai, kas novērota eiropēdiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tikagrelora un tā galvenā metabolīta farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par nepieņemamu blakusparādību risku cilvēkam.

Vairākām dzīvnieku sugām novēroja kuņģa-zarnu trakta kairinājumu pie klīniski atbilstoša iedarbības līmeņa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot tikagreloru lielā devā žurku mātītēm, konstatēta palielināta dzemdes audzēju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopamība. Dzemdes audzēju rašanās mehānisms ir drīzāk hormonālā līdzsvara traucējumi, kas žurkām var ietekmēt audzējus. Iespējams, aknu adenomu rašanās mehānisms ir grauzēju-specifiska enzīmu indukcija aknās. Tādēļ maz ticams, ka kancerogenitātes pētījumus var attiecināt uz cilvēkiem.

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja nelielas attīstības anomālijas (drošuma robeža 5,1). Trušu mātītēm, kas lietojušas lielas devas, bez toksiskas ietekmes uz mātīti, augļiem novērota neliela aknu nobriešanas un skeleta attīstības aizkavēšanās (drošuma robeža 4,5).

Ar žurkām un trušiem veiktajos pētījumos konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju ar nedaudz samazinātu ķermeņa masas pieaugumu mātītēm un samazinātu jaundzimušo dzīvotspēju un ķermeņa masu dzimšanas brīdī, kā arī ar aizkavētu augšanu. Tikagrelors izraisīja neregulārus ciklus (galvenokārt ciklu pagarināšanos) žurku mātītēm, bet neietekmēja kopējo auglību žurku tēviņiem un mātītēm. Ar radioloģiski iezīmētu tikagreloru veiktajos farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka pamatsavienojums un tā metabolīti žurkām izdalās ar mātes pienu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts

Magnija stearāts (E470b)

A tipa nātrija cietes glikolāts

Hidroksipropilceluloze (E463)

Tabletes apvalks

Titāna dioksīds (E171)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 400

Hipromeloze (E464)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- PVH-PVDH/Al caurspīdīgs blisteris (ar simboliem saule un mēness) pa 10 tabletēm; kastītēs pa 60 tabletēm (6 blisteri) un 180 tabletēm (18 blisteri).
- PVH-PVDH/Al caurspīdīgs kalendāra blisteris (ar simboliem saule un mēness) pa 14 tabletēm; kastītēs pa 14 tabletēm (1 blisteris), pa 56 tabletēm (4 blisteri) un pa 168 tabletēm (12 blisteri).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/655/007-011

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 3.decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015.gada 17. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Apaļas, abpusēji izliektas, dzeltenas tabletes ar apzīmējumu „90” virs „T” vienā pusē un gludas no otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

- akūtu koronāro sindromu (AKS);
- miokarda infarktu (MI) anamnēzē un aterotrombotisku notikumu attīstības lielu risku (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pacientiem, kuri lieto Brilique, katru dienu jālieto arī maza (75–150 mg) ASS balstdeva, ja vien tā nav kontrindicēta īpašu apstākļu dēļ.

Akūti koronārie sindromi

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

AKS pacientiem ir ieteicama 12 mēnešus ilga ārstēšana ar Brilique 90 mg divas reizes dienā devām, ja vien nav klīniski indicēta terapijas pārtraukšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Acetilsalicilskābes (ASS) lietošanas pārtraukšanu var apsvērt pēc 3 mēnešus ilgas lietošanas pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (AKS), kuriem ir veikta perkutānas koronāras intervences (PKI) procedūra un kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks. Tādā gadījumā tikagrelors kā antiagreganta monoterapija jāturpina 9 mēnešus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Miokarda infarkts anamnēzē

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

trim gadiem, ir ierobežoti.

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

Izlaista deva

Jāizvairās no terapijas kļūdām. Pacientam, kurš izlaiž Brilique devu, plānotajā laikā jālieto tikai viena tablete (nākamā deva).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Brilique var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacienti, kuri nevar norīt veselu tableti, tabletes var sasmalcināt smalkā pulverī, sajaukt ar pusglāzi ūdens un nekavējoties izdzert. Glāzi izskalot, piepildot to vēlreiz līdz pusei ar ūdeni, un saturu izdzert. Maisījums var tikt ievadīts caur nazogastrālo zondi (CH8 vai lielāku). Ļoti svarīgi ir izskalot nazogastrālo zondi ar ūdeni pēc maisījuma ievadīšanas.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

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

Ja klīniski indicēts, tikagrelors jālieto piesardzīgi šādām pacientu grupām:

- pacientiem ar noslieci uz asiņošanu (piemēram, pēc nesenai traumas vai nesen veiktas

operācijas ar asinsreces traucējumiem, pēc aktīvas vai nesenas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas) vai kuriem ir paaugstināts traumu risks. Tikagrelora lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu patoloģisku asiņošanu, pacientiem ar intrakraniālu asiņošanu un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu);

- pacientiem, kuri 24 stundu laikā pēc tikagrelora devas lietošanas vienlaikus lieto zāles, kas var palielināt asiņošanas risku (piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), perorālos antikoagulantus un/vai fibrinolītiskos līdzekļus).

Divos randomizētos kontrolētos pētījumos (TICO un TWILIGHT) pacientiem ar AKS, kuriem bija veikta PKI procedūra ar zālēm pildītu stentu, pārtraucot ASS lietošanu pēc 3 mēnešu dubultās antiagregantu terapijas ar tikagrelu un ASS (DAPT), un turpinot ar tikagrelu kā vienīgo antiagregantu monoterapijas veidā (SAPT) attiecīgi 9 un 12 mēnešus, pierādīts, ka SAPT samazina asiņošanas risku, vienlaikus nepalielinot smagu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (MACE) risku, salīdzinot ar DAPT turpināšanu. Pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku lēmums par ASS lietošanas pārtraukšanu pēc 3 mēnešiem ar sekojošu 9 mēnešu ilgu tikagrelora kā antiagreganta monoterapiju jāpieņem, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu un ņemot vērā asiņošanas un trombotisku notikumu risku attiecību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem trombocītu transfūzija nenovērsa tikagrelora trombocitāro iedarbību, un pacientiem ar asiņošanu klīniskais ieguvums ir maz ticams. Tā kā tikagrelora lietošana vienlaikus ar desmopresīnu nav saīsinājusi asiņošanas standartlaiku, ir maz ticams, ka desmopresīns būs efektīvs klīniski nozīmīgos asiņošanas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Operācija

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

PLATO pētījumā pacientiem, kuriem tiek veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAŠ), lietojot tikagrelu, bija vairāk asiņošanas gadījumu, salīdzinot ar klopīdogrelu, pārtraucot terapiju 1 dienu pirms operācijas, bet smagu asiņošanas gadījumu biežums bija līdzīgs kā pēc klopīdogrela lietošanas terapijas pārtraukšanas 2 vai vairākas dienas pirms operācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam jāveic plānveida operācija un antiagreganta iedarbība nav vēlama, Brilique lietošana jāpārtrauc 5 dienas pirms operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults

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

Pētījumā PEGASUS netika iekļauti pacienti, kam anamnēzē ir MI un iepriekš pārciests išēmisks insults, tādēļ šādiem pacientiem datu trūkuma dēļ par vienu gadu ilgāka ārstēšana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

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

Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tikagrelora terapijas laikā, salīdzinot ar klopīdogrelu, monitorējot ar Holtera EKG, ir novērotas galvenokārt asimptomātiskas ventrikulāras pauzes. Pacientus ar palielinātu bradikardijas risku (piemēram, pacientus bez elektrokardiostimulatora, kuriem ir sinusa mezgla vājuma sindroms, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde vai ar bradikardiju saistīts ģībonis) izslēdza no galveniem

pētījumiem, kurā tika vērtēts tikagrelora drošums un efektivitāte. Tādēļ ierobežotas klīniskās pieredzes dēļ šiem pacientiem tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildus jāievēro piesardzība, lietojot Brilique vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju. Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% bēta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils, un 4% digoksīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PLATO pētījuma Holter apakšpētījumā AKS akūtās fāzes laikā, pacientiem, kuri lietoja tikagreloru bija vairāk ventrikulāras pauzes ≥ 3 sekundēm, salīdzinot ar klopidogrelu. Holter konstatēto ventrikulāro paužu pieaugums ar tikagreloru AKS akūtajā fāzē bija lielāks pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM), salīdzinot ar kopējo populāciju, bet nebija lielāks, lietojot tikagreloru 1 mēnesi vai salīdzinot ar klopidogrelu. Šīs atšķirības dēļ šajā pacientu grupā nekonstatēja nelabvēlīgu klīnisku iznākumu (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devēja implantēšanu) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā tika ziņots par bradikardiskiem notikumiem un AV blokādi pacientiem, kuri lieto tikagreloru (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt AKS pacientiem, kuriem sirds išēmija un vienlaikus lietotas zāles, kas samazina sirdsdarbības ātrumu vai ietekmē sirds vadīšanu, ir iespējamie jaucefaktori. Pirms ārstēšanas pielāgošanas kā iespējamie cēloņi jānovērtē pacienta klīniskais stāvoklis un vienlaikus lietotās zāles.

Elpas trūkums

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

Centrāla miega apnoja

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

Kreatinīna līmeņa palielināšanās

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

Hiperurikēmija

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

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

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

Pacientiem, kuriem tika ordinēts tikagrelors, tika ziņots par kļūdaini negatīviem trombocītu funkcijas testa rezultātiem (iekļaujot, bet neaprobežojoties tikai ar HIPA testu), nosakot HIT. Tas ir saistīts ar to, ka tikagrelors testā nomāc P2Y₁₂ receptorus veselu donoru trombocītos pacientu serumā / plazmā. Lai interpretētu HIT trombocītu funkcijas testus, nepieciešama informācija par vienlaicīgu ārstēšanu ar tikagreloru.

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

Citi brīdinājumi

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

Priekšlaicīga terapijas pārtraukšana

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

Nātrijs

Brilique satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību. Tikagrelors ir krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibitors.

Zāļu un citu produktu ietekme uz tikagreloru

CYP3A4 inhibitori

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

CYP3A induktori

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

Ciklosporīns (P-gp un CYP3A4 inhibitori)

Ciklosporīna (600 mg) lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora $C_{\max}$ un AUC attiecīgi 2,3 un 2,8 reizes. Ciklosporīna klātbūtnē aktīvā metabolīta AUC palielinājās par 32% un $C_{\max}$ samazinājās par 15%.

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

Citi

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

Ir novērota aizkavēta un samazināta perorālu P2Y₁₂ inhibitoru iedarbība, ieskaitot tikagreloru un tā aktīvo metabolītu, pacientiem ar AKS, kas tika ārstēti ar morfīnu (tikagrelora iedarbība samazinājās par 35%). Šī mijiedarbība var būt saistīta ar samazinātu kuņģa un zarnu trakta motoriku un to var attiecināt uz citiem opioīdiem. Klīniskā nozīme nav zināma, taču dati liecina par tikagrelora efektivitātes mazināšanos pacientiem, kas vienlaikus lieto tikagreloru un morfīnu. Pacientiem ar AKS, kuriem morfīna lietošanu nevar aizturēt un ātra P2Y₁₂ inhibīcija tiek uzskatīts par izšķirošu, var izskatīt iespēju lietot parenterālu P2Y₁₂ inhibitoru.

Tikagrelora ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 metabolizētas zāles

- *Simvastatīns* – tikagrelora lietošana vienlaikus ar simvastatīnu palielināja simvastatīna $C_{\max}$ par 81% un AUC par 56%, bet simvastatīna skābes $C_{\max}$ par 64% un AUC par 52%, atsevišķos gadījumos palielinājums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaikus ar simvastatīnu par 40 mg lielākā dienas devā, iespējamās nelabvēlīgas simvastatīna blakusparādības un tās jāsamēro ar iespējamo ieguvumu. Simvastatīns tikagrelora līmeni plazmā neietekmēja. Tikagrelors var līdzīgi ietekmēt arī lovastatīnu. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu devās virs 40 mg.
- *Atorvastatīns* – atorvastatīna un tikagrelora vienlaikus lietošana palielināja atorvastatīna skābes $C_{\max}$ par 23% un AUC par 36%. Līdzīgu AUC un $C_{\max}$ palielināšanos novēroja visiem atorvastatīna skābes metabolītiem. Šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.
- Nevar izslēgt līdzīgu efektu uz citiem statīniem, kurus metabolizē CYP3A4. Pacienti PLATO pētījumā saņēma dažādus statīnus, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja šīs zāles, neradās bažas par statīnu drošumu.

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

P-gp substrāti (arī digoksīns vai ciklosporīns)

Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, digoksīna $C_{\max}$ palielinājās par 75% un AUC par 28%. Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, vidējā minimālā digoksīna koncentrācija palielinājās par aptuveni 30%, dažos atsevišķos gadījumos maksimālais palielinājums bija 2 reizes. Digoksīna klātbūtnē tikagrelora un tā aktīvā metabolīta $C_{\max}$ un AUC nemainījās. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar tikagreloru zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas atkarīgas no P-gp, piemēram, digoksīnu, ieteicams veikt atbilstošu klīnisku un/vai laboratorisku uzraudzību.

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

CYP2C9 metabolizētas zāles

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar tolbutamīdu neizraisīja koncentrācijas pārmaiņas plazmā nevienām no zālēm, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav raksturīga ietekme uz CYP2C9 mediētu zāļu, piemēram, varfarīna un tolbutamīda, metabolismu.

Rosuvastatīns (BCRP substrāts)

Ir pierādīts, ka tikagrelors palielina rosuvastatīna koncentrāciju, kas var palielināt miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, risku. Jāapsver ieguvumi no nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu profilakses, lietojot rosuvastatīnu, salīdzinot ar riskiem, ko rada paaugstināta rosuvastatīna koncentrācija plazmā.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielināja etinilestradiola iedarbību par aptuveni 20%, bet nemainīja levonorgestrela farmakokinētiku. Klīniski nozīmīga ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaikus ar tikagreloru, nav gaidāma.

Zāles, kas var izraisīt bradikardiju

Sakarā ar novērotām galvenokārt asimptomātiskām ventrikulārām pauzēm un bradikardiju, jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% bēta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils un 4% digoksīns).

Cita vienlaikus terapija

Klīniskajos pētījumos tikagrelors ir bieži lietots vienlaikus ar ASS, protonu sūkņa inhibitoriem, statīniem, bēta blokatoriem, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un angiotensīna receptoru blokatoriem, kas nepieciešami blakusslimību ārstēšanai, kā arī heparīnu, zemas molekulārmasas heparīnu, intravenozi ievadītiem GpIIb/IIIa inhibitoriem īslaicīgai terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pierādījumi par klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību ar šīm zālēm nav iegūti.

Lietojot tikagreloru vienlaikus ar heparīnu, enoksaparīnu vai desmopresīnu, nebija ietekmes uz aktivēto daļējo tromboplastīna laiku (aPTT), aktivēto koagulācijas laiku (ACT) vai Xa faktora pārbaudēm. Tomēr iespējamo farmakodinamisko mijiedarbību dēļ jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaikus ar zālēm, kas izmaina hemostāzi.

Sakarā ar ziņojumiem par patoloģiskiem ādas asinsizplūdumiem, lietojot SSAI (piemēram, paroksetīnu, sertralīnu un citalopramu), ieteicama piesardzība lietojot SSAI vienlaicīgi ar tikagreloru, jo var palielināties asiņošanas risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības tikagrelora terapijas laikā.

Grūtniecība

Informācijas par tikagrelora lietošanu grūtniecēm nav, vai tā ir ierobežota.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tikagreloru nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tikagrelora un tā aktīvo metabolītu izdalīšanos mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt tikagrelora terapiju, vai izvairīties no tās, ņemot vērā ieguvumu, ko barošana ar krūti sniedz bērnam, un terapijas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Tikagrelors neietekmēja vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tikagrelors neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tikagrelora terapijas laikā ir ziņots par reiboni un apjukumu. Tādēļ pacientiem, kuriem mēdz būt šādi simptomi transportlīdzekļa vadīšanas laikā vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>			Audzēja asiņošana ^a	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Asiņu patoloģiju izraisīta asiņošana ^b			Trombotiska trombocitopēniska purpura ^c
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstināta jutība, arī angioedēma ^c	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hiperurikēmija ^d	Podagra/podagriskis artrīts		
<i>Psihiskie traucējumi</i>			Apjukums	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Reibonis, sinkope, galvassāpes	Intrakraniāla asiņošana ^m	
<i>Acu bojājumi</i>			Acu asiņošana ^e	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Ausu asiņošana	
<i>Sirdsdarbības traucējumi</i>				Bradikārija, AV blokāde ^c
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipotensija		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Aizdusa	Elpošanas sistēmas asiņošana ^f		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, ^g caureja, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums	Retroperitoneāla asiņošana	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Zemādas vai ādas asiņošana, ^h izsitumi, nieze		
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Muskuļu asiņošana ⁱ	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Urīnceļu asiņošana ^j		
<i>Reproduktīvās</i>			Reproduktīvās	

<i>sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			sistēmas ^k asiņošana	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^d		
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		Asiņošana pēc traumām vai procedūrām ^l		

^a Piemēram, urīnpūšļa, kuņģa vai resnās zarnas vēža asiņošana

^b Piemēram, palielināta nosliece uz asiņošanu, spontānu hematomu rašanos vai hemorāģisku diatēzi

^c Novērots pēcreģistrācijas periodā

^d Biežumu pamato laboratorisko analīžu rezultāti (urīnskābes līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas vai salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli vai paaugstināšanās atsaucē diapazona robežās vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās par > 50% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums

^e piemēram, konjunktīvas, tīklenes vai intraokulāra asiņošana

^f piemēram, deguna asiņošana vai asiņu sļaušana

^g piemēram, smaganu, resnās zarnas vai kuņģa čūlas asiņošana

^h piemēram, ekhimozes, ādas asiņošana vai petehijas

ⁱ piemēram, hemartrozes vai muskuļu asiņošana

^j piemēram, hematūrija vai hemorāģisks cistīts

^k piemēram, maksts asiņošana, hematospermija vai pēcmenopauzes asiņošana

^l piemēram, sasitums, traumatiska hematoma vai asiņošana

^m tas ir, spontāna, ar procedūru saistīta vai traumatiska intrakraniāla asiņošana

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Pētījumā PLATO novērotie asiņošanas gadījumi

Vispārējs asiņošanas iznākums PLATO pētījumā parādīts 2. tabulā.

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

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā N=9235	Klopidogrels N=9186	p-vērtība*
PLATO smaga asiņošana kopumā	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAŠ nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	4,5	3,8	0,0264
Ar manipulācijām nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asiņošana kopumā	16,1	14,6	0,0084
Ar manipulācijām nesaistīta smaga + viegla asiņošana PLATO pētījumā	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asiņošana pēc TIMI definīcijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asiņošana pēc TIMI definīcijas	11,4	10,9	0,3272

Asiņošanas kategorijas definīcijas:

Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par > 50 g/l vai ar ≥ 4 eritrocītu vienību pārliešanu; vai letāla; vai intrakraniāla; vai intraperikardiāla ar sirds tamponādi, vai ar hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kuras dēļ jālieto asinsspiedienu paaugstinoši līdzekļi vai jāveic operācija.

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

3 eritrocītu vienību pārliešanu; vai nozīmīgu darba nespēju.

Viegla asiņošana: nepieciešama medicīniska iejaukšanās, lai apturētu vai ārstētu asiņošanu.

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

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

* *p* vērtība aprēķināta saskaņā ar Koksas proporcionālā riska modeli, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais skaidrojošais parametrs.

Tikagrelors un klopidoģrels neatšķīrās, vērtējot PLATO smagas letālas/dzīvībai bīstamas asiņošanas biežumu, kopējo PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaitu, TIMI smagas asiņošanas vai TIMI vieglas asiņošanas biežumu (2. tabula). Tomēr, lietojot tikagreloru, PLATO kombinēta smaga un viegla asiņošana radās biežāk nekā lietojot klopidoģrelu. Dažiem pacientiem PLATO pētījumā bija letāla asiņošana: 20 (0,2%) tikagrelora grupā un 23 (0,3%) klopidoģrela grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase, ģeogrāfiskais reģions, blakusslimības, vienlaikus terapija un medicīniskā anamnēze, tostarp pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme, nebija kopējās vai ar manipulācijām nesaistītas PLATO smagas asiņošanas paredzošie faktori. Līdz ar to nevienai konkrētai grupai nekonstatēja kāda asiņošanas paveida risku.

Ar KAŠ saistīta asiņošana:

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

Ar KAŠ nesaistīta asiņošana un ar manipulācijām nesaistīta asiņošana:

tikagrelors un klopidoģrels neatšķīrās, vērtējot ar KAŠ nesaistītu PLATO definētu smagu letālu/dzīvībai bīstamu asiņošanu, bet PLATO definēta smaga asiņošana kopumā, TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asiņošana biežāk radās, lietojot tikagreloru. Līdzīgi, atņemot visus ar manipulācijām saistītos asiņošanas gadījumus, asiņošana, lietojot Brilique, radās biežāk nekā lietojot klopidoģrelu (2. tabula). Terapija ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas dēļ biežāk tika pārtraukta tikagrelora grupā (2,9%) nekā klopidoģrela grupā (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakraniāla asiņošana:

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

Pētījumā PEGASUS novērotie asiņošanas gadījumi

Pārskats par pētījumā PEGASUS novērotajiem asiņošanas notikumiem ir parādīts 3. tabulā.

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

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

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

Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas

Plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI – letāla asiņošana VAI jebkāda intrakraniāla asiņošana VAI klīniski nepārprotamas asiņošanas pazīmes kopā ar hemoglobīna (Hb) līmeņa pazemināšanos par ≥ 50 g/l vai, ja nav pieejama informācija par Hb līmeni, hematokrīta (Ht) samazināšanos par 15%.

Letāla asiņošana – asiņošanas gadījums, kura dēļ septiņu dienu laikā ir iestājusies nāve.

IKA – intrakraniāla asiņošana.

Cita veida asiņošana saskaņā ar TIMI – plaša neletāla neiKA asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju.

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

Asiņošana saskaņā ar TIMI, kuras dēļ nepieciešama medicīniska palīdzība – nepieciešama intervence VAI stacionēšana, VAI steidzama izmeklēšana.

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

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

Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju – nepieciešama medicīniska intervence asiņošanas apturēšanai vai ārstēšanai.

Pētījumā PEGASUS pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas divas reizes dienā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) sastopamība bija lielāka nekā pēc ASS monoterapijas. Salīdzinājumā ar ASS monoterapiju netika novērota letālas asiņošanas riska palielināšanās, un tika novērota tikai neliela intrakraniālas asiņošanas riska palielināšanās. Pētījuma laikā bija maz letālas asiņošanas gadījumu – 11 gadījumi (0,3%) 60 mg tikagrelora devu grupā un 12 gadījumi (0,3%) ASS monoterapijas grupā. Novērotā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) riska palielināšanās 60 mg tikagrelora devu grupā galvenokārt bija saistīta ar biežāk novērotu plašu cita veida asiņošanu (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju), proti, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu.

Plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) un plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto klasifikāciju) kategorijā tika novērota biežāka asiņošana, kas līdzīga plašai asiņošanai saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju (skatīt 5. tabulu). Pēc ārstēšanas ar 60 mg tikagrelora devām nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā ASS monoterapijas gadījumos (attiecīgi 6,2 un 1,5% gadījumu). Vairumā šo gadījumu asiņošana bija vieglāka (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju tāda, kuras dēļ nepieciešama medicīniskā palīdzība), piemēram, deguna asiņošana, kā arī zilumu un hematomu veidošanās.

Pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas daudzās, piemēram, pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, rases, ģeogrāfiskā reģiona, blakusslimībām, vienlaikus lietotajām zālēm un anamnēzes, definētajās apakšgrupās asiņošanas veids bija līdzīgs (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto plašas un maznozīmīgas asiņošanas, kā arī pētījumā PLATO pieņemto plašas asiņošanas klasifikāciju).

Intrakraniāla asiņošana:

spontāni ziņotās IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu un ASS monoterapijas grupā bija līdzīga (abās terapijas grupās $n = 13$ jeb 0,2% gadījumu). Traumatiskas un ar procedūrām saistītas IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu grupā bija nedaudz lielāka ($n = 15$ jeb 0,2%) nekā ASS monoterapijas grupā ($n = 10$ jeb 0,1%). 60 mg tikagrelora devu grupā bija seši letālas IKA gadījumi, un ASS monoterapijas grupā bija pieci letālas IKA gadījumi. Ņemot vērā lielo blakusslimību un KV riska faktoru sastopamību pētāmajā populācijā, abās terapijas grupās intrakraniālas asiņošanas sastopamība bija maza.

Elpas trūkums

Ar tikagreloru ārstētie pacienti ziņoja par aizdusu - elpas trūkuma sajūtu. Pētījumā PLATO par dispnojas blakusparādībām (BP) (elpas trūkums, elpas trūkums miera stāvoklī, elpas trūkums pie slodzes, paroksizms elpas trūkums naktī un elpas trūkums naktī) ziņoja 13,8% ar Brilique un 7,8% ar klopidoģrelu ārstēti pacienti. Pēc pētnieku uzskata PLATO pētījumā elpas trūkums ir cēloniski saistīts ar terapiju 2,2% pacientu, kuri lietoja tikagreloru un 0,6% pacientu, kuri lietoja klopidoģrelu, un daži gadījumi bija nopietni (0,14% ar tikagreloru; 0,02% ar klopidoģrelu), (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākajā daļā gadījumu ziņotie aizdusas simptomi bija viegli līdz vidēji smagi, un vairumā gadījumu tā bija vienreizēja epizode drīz pēc ārstēšanas sākšanas.

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

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

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

Izmeklējumi

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās: PLATO pētījumā urīnskābes koncentrācija serumā normas augšējo robežu pārsniedza 22% pacientu, kas saņēma tikagreloru, salīdzinājumā ar 13% pacientu, kas saņēma klopidoģrelu. Pētījumā PEGASUS attiecīgie skaitļi bija 9,1, 8,8 un 5,5% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas. Lietojot tikagreloru, vidējā urīnskābes koncentrācija serumā palielinājās par aptuveni 15% salīdzinājumā ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidoģrelu, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas samazinājās līdz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidoģrela lietotājiem samazināšanos nenovēroja. Pētījumā PEGASUS pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu lietošanas 6,3 un 5,6% pacientu pēc attiecīgi 90 un 60 mg tikagrelora devu lietošanas serumā pārejoši paaugstinājās vidējais urīnskābes līmenis, bet 1,5% placebo grupas pacientu urīnskābes līmenis pazeminājās. Pētījumā PLATO kā BP novērota podagriska artrīta sastopamība tikagrelora grupā bija 0,2% pret 0,1% klopidoģrela grupā. Pētījumā PEGASUS attiecīgie podagriska artrīta sastopamību raksturojošie skaitļi bija 1,6, 1,5 un 1,1% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot vienreizēju līdz 900 mg lielu devu, tikagrelora panesamība ir laba. Vienreizējas pieaugušas devas pētījumā devu ierobežoja toksiskā ietekme uz kuņģa-zarnu traktu. Citas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas var rasties pārdozēšanas gadījumā, ir elpas trūkums un ventrikulārās pauzes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

EKG uzraudzība jāapsver pārdozēšanas izraisīto blakusparādību gadījumā.

Pašlaik nav antidota, kas varētu novērst tikagrelora ietekmi, un nav sagaidāms, ka tikagrelors varētu izvadīt ar dialīzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Veicot pārdozēšanas ārstēšanu, jāievēro vietējā standarta medicīnas prakse. Paredzamā pārmērīgas tikagrelora lietošanas ietekme ir ilgākas asiņošanas risks saistībā ar trombocītu inhibīciju. Maz ticams, ka pacientiem ar asiņošanu, ir klīniskais ieguvums no trombocītu transfūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja rodas asiņošana, jāveic piemēroti atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Brilique satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltiazolpirimidīnu (CPTP) ķīmisko vielu grupas un kas ir perorāls, tieši iedarbīgs, selektīvs un atgriezeniski saistošs P2Y₁₂ receptoru antagonists, kas novērš ADF mediatētu P2Y₁₂ atkarīgu trombocītu aktivizāciju un agregāciju.

Tikagrelors neietekmē ADF saistīšanos, bet, saistoties ar P2Y₁₂ receptoru novērš ADF inducēta signāla pārvadi. Tā kā trombocīti piedalās aterosklerotiskās slimības trombotisko komplikāciju izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkciju inhibīcija ievērojami samazinājusi KV epizožu risku, tādu kā nāve, MI un insults.

Tikagrelors arī paaugstina lokālā endogēna adenoizīna līmeni, inhibējot ekvilibratīvo nukleozīdu transportieri-1(ENT-1).

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

Farmakodinamiskā ietekme

Darbības sākums

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

Darbības beigšanās

Ja plānota koronāro artēriju šuntēšana (KAŠ), asiņošanas risks ar tikagreloru ir lielāks, salīdzinot ar klopidoģrelu, ja lietošana pārtraukta mazāk kā 96 stundas pirms procedūras.

Informācija par terapijas maiņu

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

Pētījums PLATO (par pacientiem ar akūtiem koronārajiem sindromiem)

PLATO pētījumā iekļauti 18 624 pacienti, kuri bija nokļuvuši ārsta redzeslokā 24 stundu laikā pēc nestabīlas stenokardijas (NS), miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) vai miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (STEMI) simptomu rašanās un sākotnēji tika ārstēti medikamentozi vai ar perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai veicot KAŠ.

Klīniskā efektivitāte

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

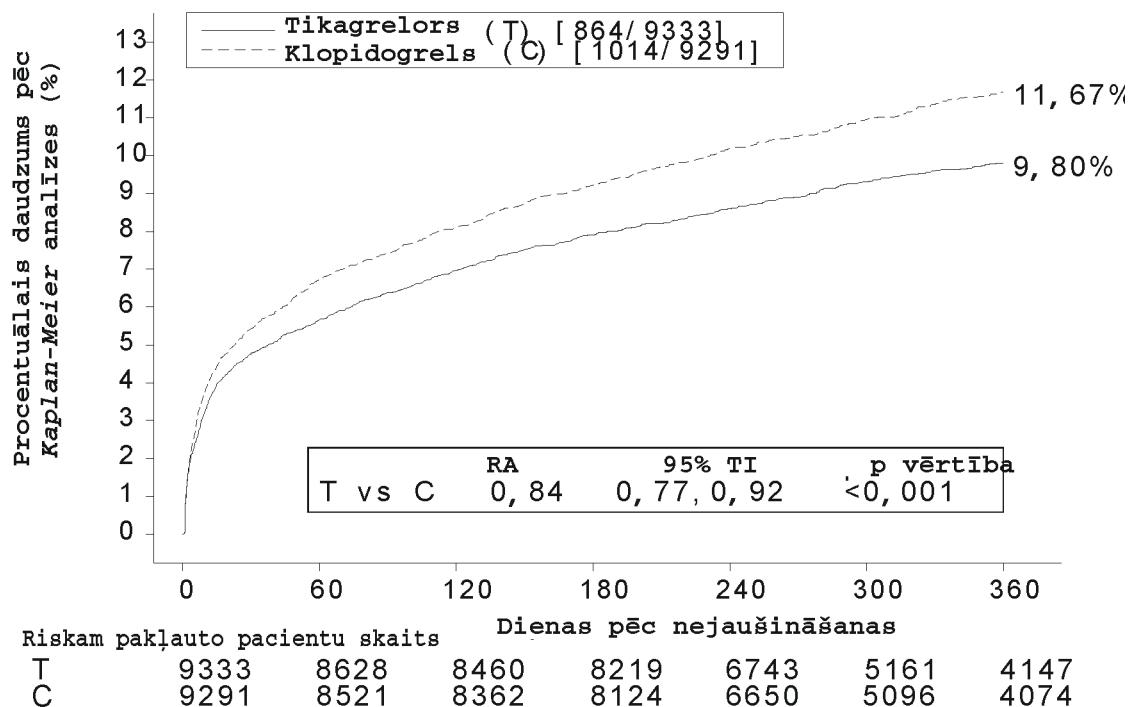
Rezultāts tika sasniegts agrīni (absolūtā riska samazinājums (*Absolute Risk Reduction* [ARR]) 0,6% un relatīvā riska samazinājums (*Relative Risk Reduction* [RRR]) 12% pēc 30 dienām), stabils ārstēšanas efekts saglabājās visu 12 mēnešu periodu, kā rezultātā ARR bija 1,9% gadā ar RRR 16%. Tas liecina,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

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājumā ar klopidoģrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ķermeņa masas, dzimuma, cukura diabēta, tranzitoras išēmijas lēkmes vai nehemorāģiska insulta anamnēzē, revaskularizācijas, vienlaikus terapijas, tostarp heparīnu, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un randomizācijas brīdī plānotā terapijas veida (invazīva vai medikamentoza).

Konstatēja vāji nozīmīgu ārstēšanas saistību ar reģionu, lai gan primārā vērtētā raksturlieluma riska attiecība (RA) citās pasaules daļās ir labvēlīga tikagreloram, Ziemeļamerikā tā ir labāka klopidoģrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās pētītās populācijas (mijiedarbības p vērtība = 0,045). Papildus analīzes liecina par iespējamu mijiedarbību ar ASS devām, novēroja samazinātu tikagrelora efektivitāti, pieaugot lietotajām ASS devām. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar tikagreloru, ieteicamā ASS uzturošā dienas deva ir 75-150 mg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

1. attēlā redzams aprēķinātais risks līdz kāda salikta efektivitātes vērtētā raksturlieluma traucējuma pirmajai epizodei.

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



Tikagrelors mazināja primārā saliktā vērtētā raksturlieluma sastopamību salīdzinājumā ar klopido-grelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (4. tabula). Tādējādi 90 mg Brilique devas divas reizes dienā kopā ar mazām ASS devām var lietot pacientiem ar AKS (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma [NSTEMI] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu [STEMI]), arī klīniski kontrolētiem pacientiem, kā arī pacientiem, kas tiek kontrolēti ar perkutānas koronāras intervences (PKI) vai koronāro artēriju šuntēšanas (KAS) palīdzību.

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

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333	Klopido-grelis 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291	ARR ^a (% gadā)	RRR ^a (%) (95% TI)	P vērtība
KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānota invazīva terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0.0025

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums,) N=9333	Klopidogrels 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291	ARR^a (% gadā)	RRR^a (%) (95% TI)	P vērtība
Plānota medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV nāve	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izņemot latentu MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebkāda iemesla nāve, KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV nāve, MI kopā, insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Jebkāda cēloņa nāve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = (absolute risk reduction) absolūtā riska samazinājums; RRR = (relative risk reduction) relatīvā riska samazinājums = (1–riskā attiecība) x 100%. Negatīvs RRR liecina par relatīvā riska palielināšanos.

^bIzņemot latentu MI gadījumus.

^cNRI = nopietna recidivējoša išēmija; RI = recidivējoša išēmija; TIL = tranzitora išēmijas lēkme; ATT = arteriāls trombotisks traucējums. MI gadījumi kopā ietver latentu MI, par traucējuma datumu nosakot konstatēšanas dienu.

^dNomināla nozīmības vērtība; visas citas ir oficiāli statistiski nozīmīgas pēc iepriekš definētas hierarhijas pārbaudes.

PLATO ģenētiskais papildpētījums

CYP2C19 un ABCB1 genotipēšana 10 285 PLATO pacientiem sniedza informāciju par genotipa grupu saistību ar PLATO iznākumiem. Brilique pārākumu pār klopidogrelu nozīmīgu KV traucējumu mazināšanā pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips būtiski neietekmēja. Līdzīgi kā PLATO pētījumā kopumā, kopējais PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatšķīrās, neatkarīgi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kuriem zudusi viena vai vairākas CYP2C19 funkcionālās alēles, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaistīta PLATO smaga asiņošana radās biežāk nekā klopidogrela lietotājiem, bet pacientiem, kuriem funkcionālās alēles nebija zudušas, šis biežums bija līdzīgs kā klopidogrelam.

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums (KV nāve, MI, insults vai PLATO definēti smagas asiņošanas gadījumi kopumā) liecina, ka tikagrelora labāko efektivitāti salīdzinājumā ar klopidogrelu smagas asiņošanas gadījumi 12 mēnešu laikā pēc AKS nemazina (ARR 1,4%, RRR 8%, ar 0,92; p=0,0257).

Klīniskais drošums

Holtera papildpētījums

Lai pētītu kambaru darbības pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO pētījumā, pētnieki veica Holtera monitorēšanu gandrīz 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pieraksti gan AKS akūtas fāzes laikā, gan pēc viena mēneša. Primārais interesējošais mainīgais raksturlielums bija ≥ 3 sekundes ilgu kambaru darbības paužu rašanās. Lietojot tikagreloru, akūtā fāzē kambaru darbības pauzes radās vairāk pacientiem (6,0%) nekā lietojot klopidoģrelu (3,5%), pēc 1 mēneša attiecīgi 2,2% un 1,6% (skatīt 4.4 apakšpunktu). AKS akūtas fāzes laikā kambaru darbības pauzes bija izteiktākas pacientiem ar HSM anamnēzē, kas saņēma tikagreloru (9,2% pret 5,4% pacientiem bez HSM anamnēzē; pacientiem, kas saņēma klopidoģrelu 4,0% pret 3,6% pacientiem bez HSM vēsturē). Šo nelīdzsvarotību nenovēroja 1 mēneša laikā: 2,0% pret 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru attiecīgi ar un bez HSM anamnēzē; un 3,8% pret 1,4%, saņemot klopidoģrelu. Šajā pacientu populācijā klīniski nelabvēlīgas sekas nerādīja (ieskaitot sirds ritma devēja implantēšanu).

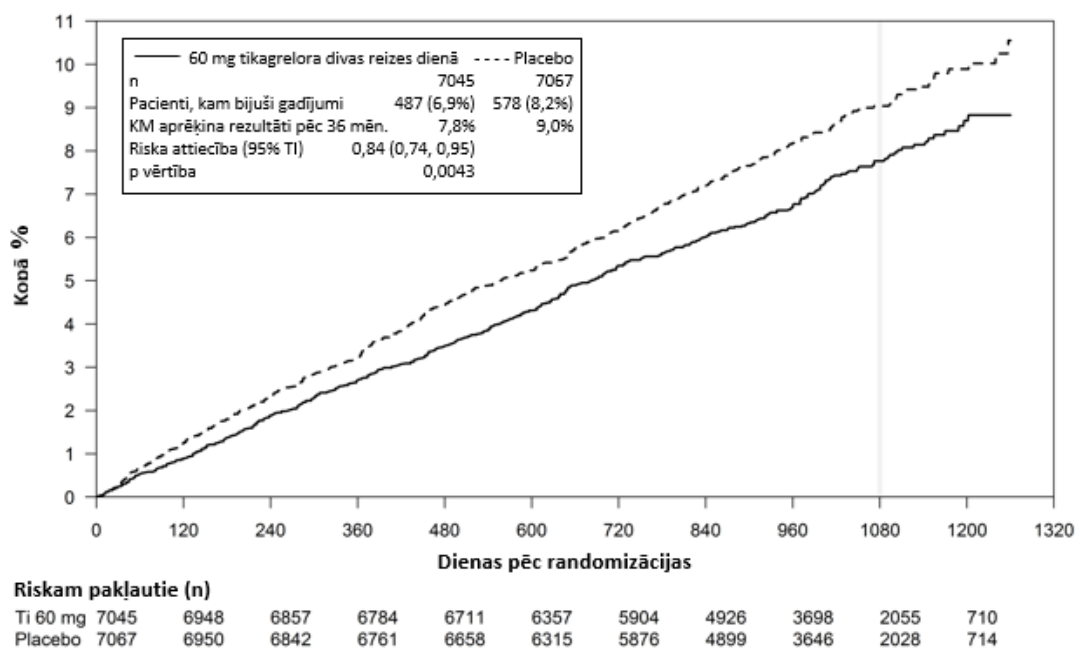
Pētījums PEGASUS (miokarda infarkts anamnēzē)

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

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

Pacienti nebija piemēroti, ja viņiem pētījuma periodā bija plānota P2Y₁₂ receptoru antagonista, dipiridamola, cilostazola vai antikoagulantu terapija, ja viņiem bija ar asiņošanu saistītas patoloģijas vai išēmisks insults vai intrakraniāla asiņošana anamnēzē, audzējs centrālajā nervu sistēmā vai intrakraniālo asinsvadu anomālijas vai ja viņiem pēdējo sešu mēnešu anamnēzē bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai pēdējo 30 dienu anamnēzē bija plaša ķirurģiska operācija.

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



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

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā +ASS n = 7045			tikai ASS n = 7067		p vērtība
Raksturojums	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	RA (95 % TI)	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	
Primārais vērtētais raksturlielums						
Salikts - KV nāve/MI/insults	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74–0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72–0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insults	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57–0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundārais vērtētais raksturlielums						
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	0,83 (0,68–1,01)	3,4%	–
Jebkura cēloņa nāve	289 (4,1%)	289 (4,1%)	0,89 (0,76–1,04)	326 (4,6%)	326 (4,6%)	–

Riska attiecība un p vērtības ir aprēķinātas atsevišķi, salīdzinot tikagrelora un ASS terapiju. Aprēķinam ir izmantots Koksas proporcionālā riska modelis, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais paskaidrojošais parametrs.

Procentuālais KM aprēķins pēc 36 mēnešiem.

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

(s) norāda uz statistisku nozīmību.

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

n – pacientu skaits.

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

Lai gan 90 un 60 mg devu efektivitāte bija līdzīga, ir pierādījumi tam, ka saistībā ar asiņošanas un aizdusas risku mazākā deva bija labāk panesama un drošāka. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir MI, turklāt ir aterotrombozes notikumu risks, aterotrombozes (KV nāves, MI un insulta) notikumu profilaksei ir ieteicams divas reizes dienā lietot 60 mg Brilique devas kombinācijā ar ASS.

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

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

Nav pierādīts ieguvums no tikagrelora lietošanas (primārā saliktā vērtētā raksturlieluma samazināšanās KV nāve, MI un insults, taču paaugstinājās smaga asiņošana), kad tikagrelors 60 mg divas reizes dienā tika lietots klīniskiem stabiliem pacientiem >2 gadus pēc miokarda infarkta, vai vairāk kā vienu gadu pēc ārstēšanas ar citu adenoizīndifosfāta (ADF) inhibitoru.

Klīniskais drošums

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

Pediatriskā populācija

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

Vērtējot pēc vazookluzīvās krīzes biežuma, netika novērots ieguvums no tikagrelora lietošanas salīdzinājumā ar placebo.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās

Tikagrelora uzsūkšanās ir strauja, un vidējais $t_{\max}$ ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenā cirkulējošā metabolīta AR-C124910XX (arī aktīvs) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un vidējais $t_{\max}$ ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc vienas 90 mg tikagrelora devas iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veseliem brīvprātīgajiem $C_{\max}$ ir 529 ng/ml, un AUC ir 3451 ng*h/ml. Metabolīta un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28 $C_{\max}$ un 0,42 AUC. Tikagrelora un AR-C124910XX farmakokinētika pacientiem ar MI anamnēzē bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AKS. Pamatojoties uz pētījuma PEGASUS populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas tā $C_{\max}$ līdzsvara koncentrācija ir 391 ng/ml, un AUC ir 3801 ng*h/ml. Pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas tā $C_{\max}$ līdzsvara stāvoklī ir 627 ng/ml, un AUC ir 6255 ng*h/ml.

Aprēķināts, ka tikagrelora vidējā absolūtā biopieejamība ir 36%. Trekna maltīte tikagrelora AUC palielināja par 21% un aktīvā metabolīta $C_{\max}$ samazināja par 22%, bet tikagrelora $C_{\max}$ vai aktīvā metabolīta AUC neietekmēja. Uzskata, ka šīm nelielajām pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tikagrelors, kā arī tā aktīvais metabolīts ir P-gp substrāti.

Tikagreloram saberztu tablešu maisījumā ar ūdeni, perorāli lietojamam vai ievadītam caur nazogastrālo zondi kunģī ir salīdzināma biopieejamība ar veselu tableti saistībā ar AUC un $C_{\max}$ tikagreloram un tā aktīvajam metabolītam. Sākotnējā pakļaušana iedarbībai (0.5 un 1 h pēc devas) no tikagrelora tabletes, kas sajaukta ar ūdeni bija augstāka salīdzinājumā ar veselu tableti, ar identiskām koncentrācijām (no 2 līdz 48 h iedarbība pēc tam).

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvs, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y₁₂ ADF receptoru. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskās analīzes populācijā gados vecākiem AKS pacientiem (≥ 75 g. v.) salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem novēroja izteiktāku tikagrelora (gan $C_{\max}$, gan AUC palielinājās par aptuveni 25%) un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām. (Skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

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

bija no 143 ng/ml līdz 206 ng/ml.

Dzimums

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Etniskā piederība

Aziātu izcelsmes pacientiem vidējā biopieejamība salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem ir par 39% lielāka. Pacientiem, kuri paši sevi atzinuši par melnādainiem, tikagrelora biopieejamība bija par 18% mazāka nekā baltās rases pacientiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos tikagrelora iedarbība (C_{max} un AUC) japāņu pacientiem bija par aptuveni 40% (20% pēc tam, kad veikta pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai) lielāka nekā baltās rases pārstāvjiem. Pacientiem, kuri sevi identificē kā spāņieši vai latīņamerikāņi, tikagrelora iedarbības intensitāte ir līdzīga tai, kas novērota eiropiešiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tikagrelora un tā galvenā metabolīta farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par nepieņemamu blakusparādību risku cilvēkam.

Vairākām dzīvnieku sugām novēroja kuņģa-zarnu trakta kairinājumu pie klīniski atbilstoša iedarbības līmeņa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot tikagreloru lielā devā žurku mātītēm, konstatēta palielināta dzemdes audzēju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopamība. Dzemdes audzēju rašanās mehānisms ir drīzāk hormonālā līdzsvara traucējumi, kas žurkām var ietekmēt audzējus. Iespējams, aknu adenomu rašanās mehānisms ir grauzēju-specifiska enzīmu indukcija aknās. Tādēļ maz ticams, ka kancerogenitātes pētījumus var attiecināt uz cilvēkiem.

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja nelielas attīstības anomālijas (drošuma

robeža 5,1). Trušu mātītēm, kas lietojušas lielas devas, bez toksiskas ietekmes uz mātīti, augļiem novērota neliela aknu nobriešanas un skeleta attīstības aizkavēšanās (drošuma robeža 4,5).

Ar žurkām un trušiem veiktajos pētījumos konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju ar neredz samazinātu ķermeņa masas pieaugumu mātītēm un samazinātu jaundzimušo dzīvotspēju un ķermeņa masu dzimšanas brīdī, kā arī ar aizkavētu augšanu. Tikagrelors izraisīja neregulārus ciklus (galvenokārt ciklu pagarināšanos) žurku mātītēm, bet neietekmēja kopējo auglību žurku tēviņiem un mātītēm. Ar radioloģiski iezīmētu tikagreloru veiktajos farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka pamatsavienojums un tā metabolīti žurkām izdalās ar mātes pienu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts

Magnija stearāts (E470b)

A tipa nātrija cietes glikolāts

Hidroksipropilceluloze (E463)

Tabletes apvalks

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 400

Hipromeloze (E464)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- PVH-PVDH/Al caurspīdīgs blisteris (ar simboliem saule un mēness) pa 10 tabletēm; kastītēs pa 60 tabletēm (6 blisteri) un 180 tabletēm (18 blisteri).
- PVH-PVDH/Al caurspīdīgs kalendāra blisteris (ar simboliem saule un mēness) pa 14 tabletēm; kastītēs pa 14 tabletēm (1 blisteros), pa 56 tabletēm (4 blisteri) un pa 168 tabletēm (12 blisteri).
- PVH-PVDH/Al perforēti vienas devas caurspīdīgi blisteri pa 10 tabletēm; kastītēs pa 100 x 1 tabletēm (10 blisteri).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/655/001-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 3.decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015.gada 17. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg mutē disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena mutē disperģējamā tablete satur 90 mg tikagrelora (*ticagrelor*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mutē disperģējamā tablete.

Apaļas, plakanas, baltas līdz gaiši rozā mutē disperģējamās tabletes ar nošķeltām malām un ar apzīmējumu „90” virs „TI” vienā pusē un gludas no otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

- akūtu koronāro sindromu (AKS);
- miokarda infarktu (MI) anamnēzē un aterotrombotisku notikumu attīstības lielu risku (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pacientiem, kuri lieto Brilique, katru dienu jālieto arī maza (75–150 mg) ASS balstdeva, ja vien tā nav kontraindicēta īpašu apstākļu dēļ.

Akūti koronārie sindromi

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

AKS pacientiem ir ieteicama 12 mēnešus ilga ārstēšana ar Brilique 90 mg divas reizes dienā devām, ja vien nav klīniski indicēta terapijas pārtraukšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Acetilsalicilskābes (ASS) lietošanas pārtraukšanu var apsvērt pēc 3 mēnešus ilgas lietošanas pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (AKS), kuriem ir veikta perkutānas koronāras intervences (PKI) procedūra un kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks. Tādā gadījumā tikagrelors kā antiagreganta monoterapija jāturpina 9 mēnešus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Miokarda infarkts anamnēzē

Brilique 60 mg divas reizes dienā ir ieteicamā devu shēma, lai pagarinātu ārstēšanas laiku pacientiem ar MI anamnēzē vismaz vienu gadu, un ir liels aterotrombozes attīstības risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). AKS pacientiem ar lielu artēriju trombozes notikumu risku terapiju vislabāk sākt kā terapijas pagarinājumu pēc sākotnējās vienu gadu ilgās ārstēšanas ar 90 mg Brilique devām vai ar citu adenoīndifosfāta (ADF) receptoru inhibitoru. Terapiju var sākt arī ne vēlāk kā

divus gadus pēc MI vai viena gada laikā pēc agrāk izmantotā ADF receptoru inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Dati par tikagrelora efektivitāti un drošumu pēc lietošanas, kas bijusi ilgāka par trim gadiem, ir ierobežoti.

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

Izlaista deva

Jāizvairās no terapijas kļūdām. Pacientam, kurš izlaiž Brilique devu, plānotajā laikā jālieto tikai viena tablete (nākamā deva).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Brilique var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Mutē disperģējamās tabletes var tikt lietotas kā alternatīva Brilique 90 mg apalkotajām tabletēm pacientiem, kuriem ir grūtības norīt veselas tabletes, vai pacientiem, kuri izvēlas mutē disperģējamās tabletes. Tablete jāuzliek uz mēles, kur tā ātri izšķīst siekalās. To var arī norīt ar vai bez ūdens (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tableti var arī disperģēt ūdenī un nozīmēt caur nazogastrālo zondi (CH8 vai lielāku). Ir būtiski rūpīgi pārbaudīt izvēlētajās šļirces un zondes piemērotību. Ļoti svarīgi ir izskalot nazogastrālo zondi ar ūdeni pēc maisījuma ievadīšanas. 60 mg disperģējamā tablete nav pieejama.

Pacienti, kuri nevar norīt veselu tableti, tabletes var sasmalcināt smalkā pulverī, sajaukt ar pusglāzi ūdens un nekavējoties izdzert. Glāzi izskalot, piepildot to vēlreiz līdz pusei ar ūdeni un saturu izdzert. Maisījums var tikt ievadīts caur nazogastrālo zondi (CH8 vai lielāku).

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

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

Ja klīniski indicēts, tikagrelors jālieto piesardzīgi šādām pacientu grupām:

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

Divos randomizētos kontrolētos pētījumos (TICO un TWILIGHT) pacientiem ar AKS, kuriem bija veikta PKI procedūra ar zālēm pildītu stentu, pārtraucot ASS lietošanu pēc 3 mēnešu dubultās antiagregantu terapijas ar tikagrelu un ASS (DAPT), un turpinot ar tikagrelu kā vienīgo antiagregantu monoterapijas veidā (SAPT) attiecīgi 9 un 12 mēnešus, pierādīts, ka SAPT samazina asiņošanas risku, vienlaikus nepalielinot smagu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (MACE) risku, salīdzinot ar DAPT turpināšanu. Pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku lēmums par ASS lietošanas pārtraukšanu pēc 3 mēnešiem ar sekojošu 9 mēnešu ilgu tikagrelora kā antiagreganta monoterapiju jāpieņem, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu un ņemot vērā asiņošanas un trombotisku notikumu risku attiecību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem trombocītu transfūzija nenovērsa tikagrelora trombocitāro iedarbību, un pacientiem ar asiņošanu klīniskais ieguvums ir maz ticams. Tā kā tikagrelora lietošana vienlaikus ar desmopresīnu nav saīsinājusi asiņošanas standartlaiku, ir maz ticams, ka desmopresīns būs efektīvs klīniski nozīmīgos asiņošanas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Operācija

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

PLATO pētījumā pacientiem, kuriem tiek veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAŠ), lietojot tikagrelu, bija vairāk asiņošanas gadījumu, salīdzinot ar klopīdogrelu, pārtraucot terapiju 1 dienu pirms operācijas, bet smagu asiņošanas gadījumu biežums bija līdzīgs kā pēc klopīdogrela lietošanas terapijas pārtraukšanas 2 vai vairākas dienas pirms operācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam jāveic plānveida operācija un antiagreganta iedarbība nav vēlama, Brilique lietošana jāpārtrauc 5 dienas pirms operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem anamnēzē ir išēmisks insults

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

Pētījumā PEGASUS netika iekļauti pacienti, kam anamnēzē ir MI un iepriekš pārciests išēmisks insults, tādēļ šādiem pacientiem datu trūkuma dēļ par vienu gadu ilgāka ārstēšana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

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

(skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tikagrelora terapijas laikā, salīdzinot ar klopidoogrelu monitorējot ar Holtera EKG ir novērotas galvenokārt asimptomātiskas ventrikulāras pauzes, pacientus ar palielinātu bradikardijas risku (piemēram, pacientus bez elektrokardio stimulatora, kuriem ir sinusa mezgla vājuma sindroms, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde vai ar bradikardiju saistīts ģībbonis) izslēdza no galveniem pētījumiem, kurā tika vērtēts tikagrelora drošums un efektivitāte. Tādēļ ierobežotas klīniskās pieredzes dēļ šiem pacientiem tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildus jāievēro piesardzība, lietojot Brilique vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju. Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības, vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% bēta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils, un 4% digoksīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PLATO pētījuma Holter apakšpētījumā AKS akūtās fāzes laikā, pacientiem, kuri lietoja tikagreloru bija vairāk ventrikulāras pauzes ≥ 3 sekundēm, salīdzinot ar klopidoogrelu. Holter konstatēto ventrikulāro paužu pieaugums ar tikagreloru AKS akūtajā fāzē bija lielāks pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM), salīdzinot ar kopējo populāciju, bet nebija lielāks, lietojot tikagreloru 1 mēnesi vai salīdzinot ar klopidoogrelu. Šīs atšķirības dēļ šajā pacientu grupā nekonstatēja nelabvēlīgu klīnisku iznākumu (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devēja implantēšanu) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par bradiaritmiskiem notikumiem un AV blokādi pacientiem, kuri lieto tikagreloru (skatīt 4.8. apakšpunktu), galvenokārt AKS pacientiem, kuriem sirds išēmija un vienlaicīgi lietotas zāles, kas samazina sirdsdarbības ātrumu vai ietekmē sirds vadīšanu, ir iespējamie jāucēj faktori. Pirms ārstēšanas pielāgošanas kā iespējamie cēloņi jānovērtē pacienta klīniskais stāvoklis un vienlaicīgi lietotās zāles.

Elpas trūkums

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

Centrāla miega apnoja

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja tikagreloru, ziņots par centrālu miega apnoju, ieskaitot Čeina-Stoksa (*Cheyne-Stokes*) elpošanu. Ja ir aizdomas par centrālo miega apnoja, jāapsver turpmāka klīniskā uzraudzība.

Kreatinīna līmeņa palielināšanās

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

Hiperurikēmija

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

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)

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

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

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

Pacientiem, kuriem tika ordinēts tikagrelors, tika ziņots par kļūdaini negatīviem trombocītu funkcijas testa rezultātiem (iekļaujot, bet neaprobežojoties tikai ar HIPA testu), nosakot HIT. Tas ir saistīts ar to, ka tikagrelors testā nomāc P2Y₁₂ receptorus veselu donoru trombocītos pacientu serumā / plazmā. Lai interpretētu HIT trombocītu funkcijas testus, nepieciešama informācija par vienlaicīgu ārstēšanu ar tikagreloru.

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

Citi brīdinājumi

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

Priekšlaicīga terapijas pārtraukšana

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

Nātrijs

Brilique satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību. Tikagrelors ir krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibitors.

Citu zāļu ietekme uz tikagreloru

CYP3A4 metabolizētas zāles

CYP3A4 inhibitori

- Spēcīgi CYP3A4 inhibitori – ketokonazola lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C_{max} un AUC attiecīgi 2,4 un 7,3 reizes. Aktīvā metabolīta C_{max} un AUC samazinājās par attiecīgi 89% un 56%. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (klaritromicīnam, nefazodonam, ritonavīram un atazanavīram) būs līdzīga ietekme, un tādēļ spēcīgo CYP3A4 inhibitoru vienlaicīga lietošana ar tikagreloru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Mēreni CYP3A4 inhibitori – diltiazema lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C_{max} par 69% un AUC 2,7 reizes un samazināja aktīvā metabolīta C_{max} par 38%,

bet tā AUC nemainījās. Tikagrelors diltiazema līmeni plazmā neietekmēja. Paredzams, ka citiem vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, eritromicīnam, un flukonazolam) būs līdzīga ietekme, un arī tos var lietot vienlaikus ar tikagreloru.

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

CYP3A induktori

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

Ciklosporīns (P-gp un CYP3A4 inhibitori)

Ciklosporīna (600 mg) lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora $C_{\max}$ un AUC attiecīgi 2,3 un 2,8 reizes. Ciklosporīna klātbūtnē aktīvā metabolīta AUC palielinājās par 32% un $C_{\max}$ samazinājās par 15%.

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

Citi

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

Ir novērota aizkavēta un samazināta perorālu P2Y₁₂ inhibitoru iedarbība, ieskaitot tikagreloru un tā aktīvo metabolītu, pacientiem ar AKS, kas tika ārstēti ar morfinu (tikagrelora iedarbība samazinājās par 35%). Šī mijiedarbība var būt saistīta ar samazinātu kuņģa un zarnu trakta motoriku un to var piemērot citiem opioīdiem. Klīniskā nozīme nav zināma, taču dati liecina par tikagrelora efektivitātes mazināšanos pacientiem, kas vienlaikus lieto tikagreloru un morfinu. Pacientiem ar AKS, kuriem morfīna lietošanu nevar aizturēt un ātra P2Y₁₂ inhibīcija tiek uzskatīts par izšķirošu, var izskatīt iespēju lietot parenterālu P2Y₁₂ inhibitoru.

Tikagrelora ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 metabolizētas zāles

- *Simvastatīns* – tikagrelora lietošana vienlaikus ar simvastatīnu palielināja simvastatīna $C_{\max}$ par 81% un AUC par 56%, bet simvastatīna skābes $C_{\max}$ par 64% un AUC par 52%, atsevišķos gadījumos palielinājums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaikus ar simvastatīnu par 40 mg lielākā dienas devā, iespējamās nelabvēlīgas simvastatīna blakusparādības un tās jāsamēro ar iespējamo ieguvumu. Simvastatīns tikagrelora līmeni plazmā neietekmēja. Tikagrelors var līdzīgi ietekmēt arī lovastatīnu. Nav ieteicama tikagrelora vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu devās virs 40 mg.
- *Atorvastatīns* – atorvastatīna un tikagrelora vienlaikus lietošana palielināja atorvastatīna skābes $C_{\max}$ par 23% un AUC par 36%. Līdzīgu AUC un $C_{\max}$ palielināšanos novēroja visiem atorvastatīna skābes metabolītiem. Šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.
- Nevar izslēgt līdzīgu efektu uz citiem statīniem, kurus metabolizē CYP3A4. Pacienti PLATO

pētījumā saņēma dažādus statīnus, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja šīs zāles, neradās bažas par statīnu drošumu.

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

P-gp substrāti (arī digoksīns vai ciklosporīns)

Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, digoksīna C_{max} palielinājās par 75% un AUC par 28%. Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, vidējā minimālā digoksīna koncentrācija palielinājās par aptuveni 30%, dažos atsevišķos gadījumos maksimālais palielinājums bija 2 reizes. Digoksīna klātbūtnē tikagrelora un tā aktīvā metabolīta C_{max} un AUC nemainījās. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar tikagreloru zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas atkarīgas no P-gp, piemēram, digoksīnu, ieteicams veikt atbilstošu klīnisku un/vai laboratorisku uzraudzību.

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

CYP2C9 metabolizētas zāles

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar tolbutamīdu neizraisīja koncentrācijas pārmaiņas plazmā nevienām no zālēm, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav raksturīga ietekme uz CYP2C9 mediētu zāļu, piemēram, varfarīna un tolbutamīda, metabolismu.

Rosuvastatīns (BCRP substrāts)

Ir pierādīts, ka tikagrelors palielina rosuvastatīna koncentrāciju, kas var palielināt miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, risku. Jāapsver ieguvumi no nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu profilakses, lietojot rosuvastatīnu, salīdzinot ar riskiem, ko rada paaugstināta rosuvastatīna koncentrācija plazmā.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Tikagrelora lietošana vienlaikus ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielināja etinilestradiola iedarbību par aptuveni 20%, bet nemainīja levonorgestrela farmakokinētiku. Klīniski nozīmīga ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaikus ar tikagreloru, nav gaidāma.

Zāles, kas var izraisīt bradikardiju

Sakarā ar novērotām galvenokārt asimptomātiskām ventrikulārām pauzēm un bradikardiju, jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% bēta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils un 4% digoksīns).

Cita vienlaikus terapija

Klīniskajos pētījumos tikagrelors ir bieži lietots vienlaikus ar ASS, protonu sūkņa inhibitoriem, statīniem, bēta blokatoriem, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un angiotensīna receptoru blokatoriem, kas nepieciešami blakusslimību ārstēšanai, kā arī heparīnu, zemas molekulārmasas heparīnu, intravenozi ievadītiem GpIIb/IIIa inhibitoriem īslaicīgai terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pierādījumi par klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību ar šīm zālēm nav iegūti.

Lietojot tikagreloru vienlaikus ar heparīnu, enoksaparīnu vai desmopresīnu, nebija ietekmes uz aktivēto daļējo tromboplastīna laiku (aPTT), aktivēto koagulācijas laiku (ACT) vai Xa faktora pārbaudēm. Tomēr iespējamo farmakodinamisko mijiedarbību dēļ jāievēro piesardzība, lietojot tikagreloru vienlaikus ar zālēm, kas izmaina hemostāzi.

Sakarā ar ziņojumiem par patoloģiskiem ādas asinsizplūdumiem, lietojot SSAI (piemēram,

paroksetīnu, sertralīnu un citalopramu), ieteicama piesardzība lietojot SSAI vienlaicīgi ar tikagreloru, jo var palielināties asiņošanas risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības tikagrelora terapijas laikā.

Grūtniecība

Informācijas par tikagrelora lietošanu grūtniecēm nav, vai tā ir ierobežota.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tikagreloru nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tikagrelora un tā aktīvo metabolītu izdalīšanos mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt tikagrelora terapiju, vai izvairīties no tās, ņemot vērā ieguvumu, ko barošana ar krūti sniedz bērnam, un terapijas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Tikagrelors neietekmēja vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tikagrelors neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tikagrelora terapijas laikā ir ziņots par reiboni un apjukumu. Tādēļ pacientiem, kuriem mēdz būt šādi simptomi transportlīdzekļa vadīšanas laikā vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmā nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc biežuma un nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>			Audzēja asiņošana ^a	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Asiņu patoloģiju izraisīta asiņošana ^b			Trombotiska trombocitopēniska purpura ^c
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Paaugstināta jutība, arī angioedēma ^c	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Hiperurikēmija ^d	Podagra/podagriskis artrīts		
<i>Psihiskie traucējumi</i>			Apjukums	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Reibonis, sinkope, galvassāpes	Intrakraniāla asiņošana ^m	
<i>Acu bojājumi</i>			Acu asiņošana ^e	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo	Ausu asiņošana	
<i>Sirdsdarbības traucējumi</i>				Bradikārija, AV blokāde ^c
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Hipotensija		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Aizdusa	Elpošanas sistēmas asiņošana ^f		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, ^g caureja, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums	Retroperitoneāla asiņošana	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Zemādas vai ādas asiņošana, ^h izsitumi, nieze		
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Muskuļu asiņošana ⁱ	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Urīnceļu asiņošana ^j		
<i>Reproduktīvās</i>			Reproduktīvās	

<i>sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			sistēmas ^k asiņošana	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^d		
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		Asiņošana pēc traumām vai procedūrām ^l		

^a Piemēram, urīnpūšļa, kuņģa vai resnās zarnas vēža asiņošana

^b Piemēram, palielināta nosliece uz asiņošanu, spontānu hematomu rašanos vai hemorāģisku diatēzi

^c Novērots pēcreģistrācijas periodā

^d Biežumu pamato laboratorisko analīžu rezultāti (urīnskābes līmeņa paaugstināšanās virs normas augšējās robežas vai salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli vai paaugstināšanās atsaucē diapazona robežās vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās par > 50% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums

^e piemēram, konjunktīvas, tīklenes vai intraokulāra asiņošana

^f piemēram, deguna asiņošana vai asiņu sļaušana

^g piemēram, smaganu, resnās zarnas vai kuņģa čūlas asiņošana

^h piemēram, ekhimozes, ādas asiņošana vai petehijas

ⁱ piemēram, hemartrozes vai muskuļu asiņošana

^j piemēram, hematūrija vai hemorāģisks cistīts

^k piemēram, maksts asiņošana, hematospermija vai pēcmenopauzes asiņošana

^l piemēram, sasitums, traumatiska hematoma vai asiņošana

^m tas ir, spontāna, ar procedūru saistīta vai traumatiska intrakraniāla asiņošana

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asiņošana

Pētījumā PLATO novērotie asiņošanas gadījumi

Vispārējs asiņošanas iznākums PLATO pētījumā parādīts 2. tabulā.

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

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā N=9235	Klopidogrels N=9186	p-vērtība*
PLATO smaga asiņošana kopumā	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAŠ nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	4,5	3,8	0,0264
Ar manipulācijām nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asiņošana kopumā	16,1	14,6	0,0084
Ar manipulācijām nesaistīta smaga + viegla asiņošana PLATO pētījumā	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asiņošana pēc TIMI definīcijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asiņošana pēc TIMI definīcijas	11,4	10,9	0,3272

Asiņošanas kategorijas definīcijas:

Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par > 50 g/l vai ar ≥ 4 eritrocītu vienību pārliešanu; vai letāla; vai intrakraniāla; vai intraperikardiāla ar sirds tamponādi, vai ar hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kuras dēļ jālieto asinsspiedienu paaugstinoši līdzekļi vai jāveic operācija.

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

3 eritrocītu vienību pārliešanu; vai nozīmīgu darba nespēju.

Viegla asiņošana: nepieciešama medicīniska iejaukšanās, lai apturētu vai ārstētu asiņošanu.

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

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

* *p* vērtība aprēķināta saskaņā ar Koksas proporcionālā riska modeli, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais skaidrojošais parametrs.

Tikagrelors un klopidoģrels neatšķīrās, vērtējot PLATO smagas letālas/dzīvībai bīstamas asiņošanas biežumu, kopējo PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaitu, TIMI smagas asiņošanas vai TIMI vieglas asiņošanas biežumu (2. tabula). Tomēr, lietojot tikagreloru, PLATO kombinēta smaga un viegla asiņošana radās biežāk nekā lietojot klopidoģrelu. Dažiem pacientiem PLATO pētījumā bija letāla asiņošana: 20 (0,2%) tikagrelora grupā un 23 (0,3%) klopidoģrela grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase, ģeogrāfiskais reģions, blakusslimības, vienlaikus terapija un medicīniskā anamnēze, tostarp pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme, nebija kopējās vai ar manipulācijām nesaistītas PLATO smagas asiņošanas paredzošie faktori. Līdz ar to nevienai konkrētai grupai nekonstatēja kāda asiņošanas paveida risku.

Ar KAŠ saistīta asiņošana:

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

Ar KAŠ nesaistīta asiņošana un ar manipulācijām nesaistīta asiņošana:

tikagrelors un klopidoģrels neatšķīrās, vērtējot ar KAŠ nesaistītu PLATO definētu smagu letālu/dzīvībai bīstamu asiņošanu, bet PLATO definēta smaga asiņošana kopumā, TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asiņošana biežāk radās, lietojot tikagreloru. Līdzīgi, atņemot visus ar manipulācijām saistītos asiņošanas gadījumus, asiņošana, lietojot Brilique, radās biežāk nekā lietojot klopidoģrelu (2. tabula). Terapija ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas dēļ biežāk tika pārtraukta tikagrelora grupā (2,9%) nekā klopidoģrela grupā (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakraniāla asiņošana:

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

Pētījumā PEGASUS novērotie asiņošanas gadījumi

Pārskats par pētījumā PEGASUS novērotajiem asiņošanas notikumiem ir parādīts 3. tabulā.

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

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

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

Asiņošanas smaguma kategoriju definīcijas

Plaša asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI – letāla asiņošana VAI jebkāda intrakraniāla asiņošana VAI klīniski nepārprotamas asiņošanas pazīmes kopā ar hemoglobīna (Hb) līmeņa pazemināšanos par ≥ 50 g/l vai, ja nav pieejama informācija par Hb līmeni, hematokrīta (Ht) samazināšanos par 15%.

Letāla asiņošana – asiņošanas gadījums, kura dēļ septiņu dienu laikā ir iestājusies nāve.

IKA – intrakraniāla asiņošana.

Cita veida asiņošana saskaņā ar TIMI – plaša neletāla neiKA asiņošana saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto definīciju.

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

Asiņošana saskaņā ar TIMI, kuras dēļ nepieciešama medicīniska palīdzība – nepieciešama intervence VAI stacionēšana, VAI steidzama izmeklēšana.

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

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

Maznozīmīga asiņošana saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto definīciju – nepieciešama medicīniska intervence asiņošanas apturēšanai vai ārstēšanai.

Pētījumā PEGASUS pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas divas reizes dienā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) sastopamība bija lielāka nekā pēc ASS monoterapijas. Salīdzinājumā ar ASS monoterapiju netika novērota letālas asiņošanas riska palielināšanās, un tika novērota tikai neliela intrakraniālas asiņošanas riska palielināšanās. Pētījuma laikā bija maz letālas asiņošanas gadījumu – 11 gadījumi (0,3%) 60 mg tikagrelora devu grupā un 12 gadījumi (0,3%) ASS monoterapijas grupā. Novērotā plašas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) riska palielināšanās 60 mg tikagrelora devu grupā galvenokārt bija saistīta ar biežāk novērotu plašu cita veida asiņošanu (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju), proti, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu.

Plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju) un plašas vai maznozīmīgas asiņošanas (saskaņā ar pētījumā PLATO pieņemto klasifikāciju) kategorijā tika novērota biežāka asiņošana, kas līdzīga plašai asiņošanai saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju (skatīt 5. tabulu). Pēc ārstēšanas ar 60 mg tikagrelora devām nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pārtraukta biežāk nekā ASS monoterapijas gadījumos (attiecīgi 6,2 un 1,5% gadījumu). Vairumā šo gadījumu asiņošana bija vieglāka (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto klasifikāciju tāda, kuras dēļ nepieciešama medicīniskā palīdzība), piemēram, deguna asiņošana, kā arī zilumu un hematomu veidošanās.

Pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas daudzās, piemēram, pēc vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, rases, ģeogrāfiskā reģiona, blakusslimībām, vienlaikus lietotajām zālēm un anamnēzes, definētajās apakšgrupās asiņošanas veids bija līdzīgs (saskaņā ar pētījumā TIMI pieņemto plašas un maznozīmīgas asiņošanas, kā arī pētījumā PLATO pieņemto plašas asiņošanas klasifikāciju).

Intrakraniāla asiņošana:

spontāni ziņotās IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu un ASS monoterapijas grupā bija līdzīga (abās terapijas grupās $n = 13$ jeb 0,2% gadījumu). Traumatiskas un ar procedūrām saistītas IKA sastopamība 60 mg tikagrelora devu grupā bija nedaudz lielāka ($n = 15$ jeb 0,2%) nekā ASS monoterapijas grupā ($n = 10$ jeb 0,1%). 60 mg tikagrelora devu grupā bija seši letālas IKA gadījumi, un ASS monoterapijas grupā bija pieci letālas IKA gadījumi. Ņemot vērā lielo blakusslimību un KV riska faktoru sastopamību pētāmajā populācijā, abās terapijas grupās intrakraniālas asiņošanas sastopamība bija maza.

Elpas trūkums

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

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

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

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

Izmeklējumi

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās: PLATO pētījumā urīnskābes koncentrācija serumā normas augšējo robežu pārsniedza 22% pacientu, kas saņēma tikagreloru, salīdzinājumā ar 13% pacientu, kas saņēma klopidoģrelu. Pētījumā PEGASUS attiecīgie skaitļi bija 9,1, 8,8 un 5,5% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas. Lietojot tikagreloru, vidējā urīnskābes koncentrācija serumā palielinājās par aptuveni 15% salīdzinājumā ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidoģrelu, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas samazinājās līdz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidoģrela lietotājiem samazināšanos nenovēroja. Pētījumā PEGASUS pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu lietošanas 6,3 un 5,6% pacientu pēc attiecīgi 90 un 60 mg tikagrelora devu lietošanas serumā pārejoši paaugstinājās vidējais urīnskābes līmenis, bet 1,5% placebo grupas pacientu urīnskābes līmenis pazeminājās. Pētījumā PLATO kā BP novērota podagriskā artrīta sastopamība tikagrelora grupā bija 0,2% pret 0,1% klopidoģrela grupā. Pētījumā PEGASUS attiecīgie podagriskā artrīta sastopamību raksturojošie skaitļi bija 1,6, 1,5 un 1,1% pēc 90 vai 60 mg tikagrelora devu vai placebo lietošanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot vienreizēju līdz 900 mg lielu devu, tikagrelora panesamība ir laba. Vienreizējas pieaugošanas devas pētījumā devu ierobežoja toksiskā ietekme uz kuņģa-zarnu traktu. Citas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas var rasties pārdozēšanas gadījumā, ir elpas trūkums un ventrikulārās pauzes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

EKG uzraudzība jāapsver pārdozēšanas izraisīto blakusparādību gadījumā.

Pašlaik nav antidota, kas varētu novērst tikagrelora ietekmi, un tikagrelors nav dializējams (skatīt 5.2. apakšpunktu). Veicot pārdozēšanas ārstēšanu, jāievēro vietējā standarta medicīnas prakse. Paredzamā pārmērīgas tikagrelora lietošanas ietekme ir ilgākas asiņošanas risks saistībā ar trombocītu inhibīciju. Maz ticams, ka pacientiem ar asiņošanu, ir klīniskais ieguvums no trombocītu transfūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja rodas asiņošana, jāveic piemēroti atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Brilique satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltriazolpirimidīnu (CPTP) ķīmisko vielu grupas un kas ir perorāls, tieši iedarbīgs, selektīvs un atgriezeniski saistošs P2Y₁₂ receptoru antagonists, kas novērš ADF medītētu P2Y₁₂ atkarīgu trombocītu aktivizāciju un agregāciju. Tikagrelors neietekmē ADF saistīšanos, bet, saistoties ar P2Y₁₂ receptoru novērš ADF inducēta signāla pārvadi. Tā kā trombocīti piedalās aterosklerotiskās slimības trombotisko komplikāciju

izraisīšanā un/vai attīstībā, trombocītu funkciju inhibīcija ievērojami samazinājusi KV epizožu risku, tādu kā nāve, MI un insults.

Tikagrelors arī paaugstina lokālā endogēna adenoīna līmeni, inhibējot ekvibratīvo nukleozīdu transportieri-1(ENT-1).

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

Farmakodinamiskā ietekme

Darbības sākums

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

Darbības beigšanās

Ja plānota koronāro artēriju šuntēšana (KAS), asiņošanas risks ar tikagreloru ir lielāks, salīdzinot ar klopīdogrelu, ja lietošana pārtraukta mazāk kā 96 stundas pirms procedūras.

Informācija par terapijas maiņu

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

Pētījums PLATO (par pacientiem ar akūtiem koronārajiem sindromiem)

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

Klīniskā efektivitāte

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

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

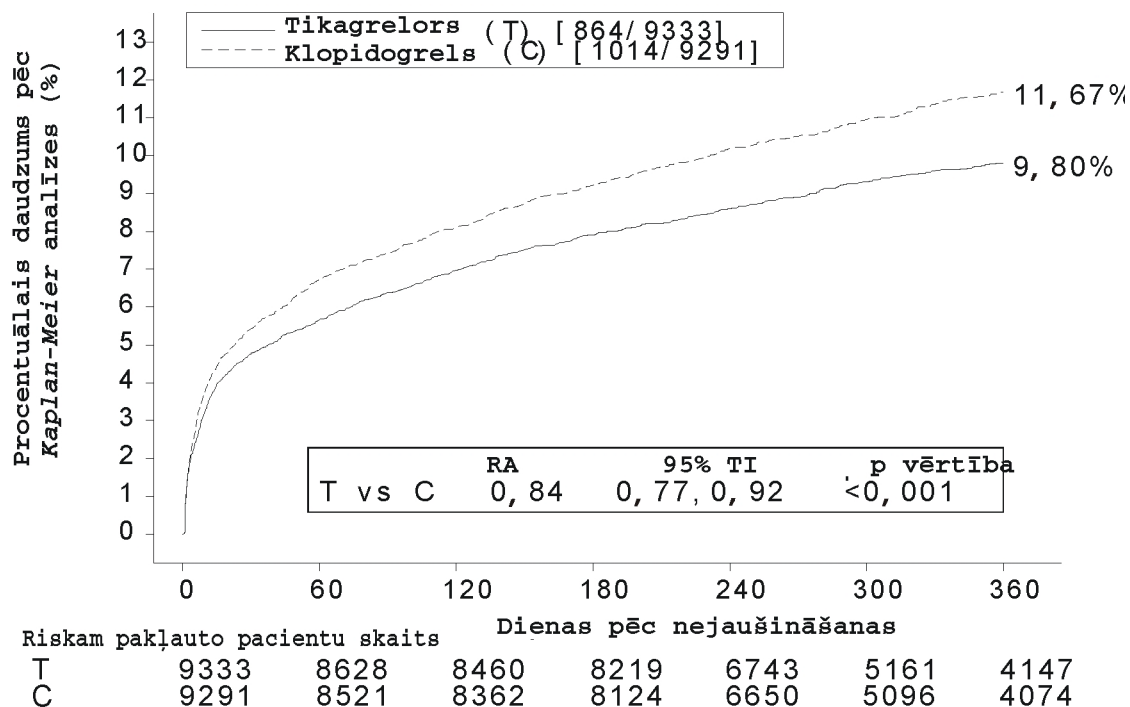
stabilis ārstēšanas efekts saglabājās visu 12 mēnešu periodu, kā rezultātā ARR bija 1,9% gadā ar RRR 16%. Tas liecina, ka pacientus ar tikagreloru 90 mg divas reizes dienā var ārstēt līdz 12 mēnešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstējot 54 AKS slimniekus ar tikagreloru nevis klopidoģrelu, tiks novērsti viens aterotrombotisks notikums, ārstējot 91 pacientu, tiks novērsti viens KV nāves gadījums (skatīt 1. attēlā un 4. tabulā).

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājumā ar klopidoģrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ķermeņa masas, dzimuma, cukura diabēta, tranzitoras išēmijas lēkmes vai nehemorāģiska insulta anamnēzē, revaskularizācijas, vienlaikus terapijas, tostarp heparīnu, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un randomizācijas brīdī plānotā terapijas veida (invazīva vai medikamentoza).

Konstatēja vāji nozīmīgu ārstēšanas saistību ar reģionu, lai gan primārā vērtētā raksturlieluma riska attiecība (RA) citās pasaules daļās ir labvēlīga tikagreloram, Ziemeļamerikā tā ir labāka klopidoģrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās pētītās populācijas (mijiedarbības p vērtība = 0,045). Papildus analīzes liecina par iespējamu mijiedarbību ar ASS devām, novēroja samazinātu tikagrelora efektivitāti, pieaugot lietotajām ASS devām. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar tikagreloru, ieteicamā ASS uzturošā dienas deva ir 75-150 mg (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

1. attēlā redzams aprēķinātais risks līdz kāda salikta efektivitātes vērtētā raksturlieluma traucējuma pirmajai epizodei.

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



Tikagrelors mazināja primārā saliktā vērtētā raksturlieluma sastopamību salīdzinājumā ar klopidoğrelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (4. tabula). Tādējādi 90 mg Brilique devas divas reizes dienā kopā ar mazām ASS devām var lietot pacientiem ar AKS (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma [NSTEMI] vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu [STEMI]), arī klīniski kontrolētiem pacientiem, kā arī pacientiem, kas tiek kontrolēti ar perkutānas koronāras intervences (PKI) vai koronāro artēriju šuntēšanas (KAS) palīdzību.

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

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9333	Klopidoğrels 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291	ARR ^a (% gadā)	RRR ^a (%) (95% TI)	P vērtība
KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānota invazīva terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0.0025

	Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pacienti, kuriem radies traucējums,) N=9333	Klopidogrels 75 mg vienu reizi dienā (pacienti, kuriem radies traucējums, %) N=9291	ARR^a (% gadā)	RRR^a (%) (95% TI)	P vērtība
Plānota medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV nāve	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izņemot latentu MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebkāda iemesla nāve, KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV nāve, MI kopā, insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Jebkāda cēloņa nāve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = (absolute risk reduction) absolūtā riska samazinājums; RRR = (relative risk reduction) relatīvā riska samazinājums = (1–riskā attiecība) x 100%. Negatīvs RRR liecina par relatīvā riska palielināšanos.

^bIzņemot latentu MI gadījumus.

^cNRI = nopietna recidivējoša išēmija; RI = recidivējoša išēmija; TIL = tranzitora išēmijas lēkme; ATT = arteriāls trombotisks traucējums. MI gadījumi kopā ietver latentu MI, par traucējuma datumu nosakot konstatēšanas dienu.

^dNomināla nozīmības vērtība; visas citas ir oficiāli statistiski nozīmīgas pēc iepriekš definētas hierarhijas pārbaudes.

PLATO ģenētiskais papildpētījums

CYP2C19 un ABCB1 genotipēšana 10 285 PLATO pacientiem sniedza informāciju par genotipa grupu saistību ar PLATO iznākumiem. Brilique pārākumu pār klopidogrelu nozīmīgu KV traucējumu mazināšanā pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips būtiski neietekmēja. Līdzīgi kā PLATO pētījumā kopumā, kopējais PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatšķīrās, neatkarīgi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kuriem zudusi viena vai vairākas CYP2C19 funkcionālās alēles, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaistīta PLATO smaga asiņošana radās biežāk nekā klopidogrela lietotājiem, bet pacientiem, kuriem funkcionālās alēles nebija zudušas, šis biežums bija līdzīgs kā klopidogrelam.

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums

Saliktais efektivitātes un drošuma raksturlielums (KV nāve, MI, insults vai PLATO definēti smagas asiņošanas gadījumi kopumā) liecina, ka tikagrelora labāko efektivitāti salīdzinājumā ar klopidogrelu smagas asiņošanas gadījumi 12 mēnešu laikā pēc AKS nemazina (ARR 1,4%, RRR 8%, ar 0,92; p=0,0257).

Klīniskais drošums

Holtera papildpētījums

Lai pētītu kambaru darbības pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO pētījumā, pētnieki veica Holtera monitorēšanu gandrīz 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pieraksti gan AKS akūtās fāzes laikā, gan pēc viena mēneša. Primārais interesējošais mainīgais raksturlielums bija ≥ 3 sekundes ilgu kambaru darbības paužu rašanās. Lietojot tikagreloru, akūtā fāzē kambaru darbības pauzes radās vairāk pacientiem (6,0%) nekā lietojot klopidoģrelu (3,5%), pēc 1 mēneša attiecīgi 2,2% un 1,6% (skatīt 4.4 apakšpunktu). AKS akūtās fāzes laikā kambaru darbības pauzes bija izteiktākas pacientiem ar HSM anamnēzē, kas saņēma tikagreloru (9,2% pret 5,4% pacientiem bez HSM anamnēzē; pacientiem, kas saņēma klopidoģrelu 4,0% pret 3,6% pacientiem bez HSM vēsturē). Šo nelīdzsvarotību nenovēroja 1 mēneša laikā: 2,0% pret 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru attiecīgi ar un bez HSM anamnēzē; un 3,8% pret 1,4%, saņemot klopidoģrelu. Šajā pacientu populācijā klīniski nelabvēlīgas sekas nerādīja (ieskaitot sirds ritma devēja implantēšanu).

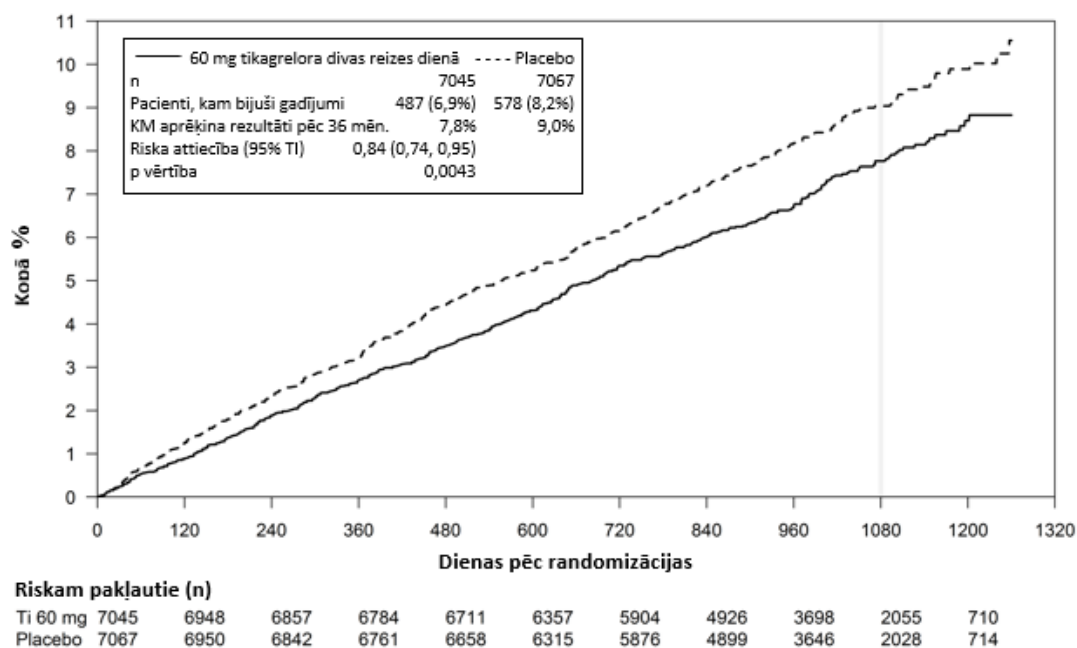
Pētījums PEGASUS (miokarda infarkts anamnēzē)

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

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

Pacienti nebija piemēroti, ja viņiem pētījuma periodā bija plānota P2Y₁₂ receptoru antagonista, dipiridamola, cilostazola vai antikoagulantu terapija, ja viņiem bija ar asiņošanu saistītas patoloģijas vai išēmisks insults vai intrakraniāla asiņošana anamnēzē, audzējs centrālajā nervu sistēmā vai intrakraniālo asinsvadu anomālijas vai ja viņiem pēdējo sešu mēnešu anamnēzē bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai pēdējo 30 dienu anamnēzē bija plaša ķirurģiska operācija.

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



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

	60 mg tikagrelora divas reizes dienā +ASS n = 7045			tikai ASS n = 7067		p vērtība
Raksturojums	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	RA (95 % TI)	Pacienti, kuriem bijuši notikumi	K-M%	
Primārais vērtētais raksturlielums						
Salikts - KV nāve/MI/insults	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74–0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72–0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Insults	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57–0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Sekundārais vērtētais raksturlielums						
KV nāve	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68–1,01)	0,83 (0,68–1,01)	3,4%	–
Jebkura cēloņa nāve	289 (4,1%)	289 (4,1%)	0,89 (0,76–1,04)	326 (4,6%)	326 (4,6%)	–

Riska attiecība un p vērtības ir aprēķinātas atsevišķi, salīdzinot tikagrelora un ASS terapiju. Aprēķinam ir izmantots Koksas proporcionālā riska modelis, kurā terapijas grupa ir vienīgais mainīgais paskaidrojošais parametrs.

Procentuālais KM aprēķins pēc 36 mēnešiem.

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

(s) norāda uz statistisku nozīmību.

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

n – pacientu skaits.

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

Lai gan 90 un 60 mg devu efektivitāte bija līdzīga, ir pierādījumi tam, ka saistībā ar asiņošanas un aizdusas risku mazākā deva bija labāk panesama un drošāka. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir MI, turklāt ir aterotrombozes notikumu risks, aterotrombozes (KV nāves, MI un insulta) notikumu profilaksei ir ieteicams divas reizes dienā lietot 60 mg Brilique devas kombinācijā ar ASS.

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

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

Nav pierādīts ieguvums no tikagrelora lietošanas (primārā saliktā vērtētā raksturlieluma samazināšanās KV nāve, MI un insults, taču paaugstinājās smaga asiņošana), kad tikagrelors 60 mg divas reizes dienā tika lietots klīniskiem stabiliem pacientiem >2 gadus pēc miokarda infarkta, vai vairāk kā vienu gadu pēc ārstēšanas ar citu adenozinādifosfāta (ADF) inhibitoru.

Klīniskais drošums

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

Pediatriskā populācija

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

Vērtējot pēc vazookluzīvās krīzes biežuma, netika novērots ieguvums no tikagrelora lietošanas salīdzinājumā ar placebo.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās

Tikagrelora uzsūkšanās ir strauja, un vidējais $t_{\max}$ ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenā cirkulējošā metabolīta AR-C124910XX (arī aktīvs) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un vidējais $t_{\max}$ ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc vienas 90 mg tikagrelora devas iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veseliem brīvprātīgajiem $C_{\max}$ ir 529 ng/ml, un AUC ir 3451 ng*h/ml. Metabolīta un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28 $C_{\max}$ un 0,42 AUC. Tikagrelora un AR-C124910XX farmakokinētika pacientiem ar MI anamnēzē bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AKS. Pamatojoties uz pētījuma PEGASUS populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pēc 60 mg tikagrelora devu lietošanas tā $C_{\max}$ līdzsvara koncentrācija ir 391 ng/ml, un AUC ir 3801 ng*h/ml. Pēc 90 mg tikagrelora devu lietošanas tā $C_{\max}$ līdzsvara stāvoklī ir 627 ng/ml, un AUC ir 6255 ng*h/ml.

Aprēķināts, ka tikagrelora vidējā absolūtā biopieejamība ir 36%. Trekna maltīte tikagrelora AUC palielināja par 21% un aktīvā metabolīta $C_{\max}$ samazināja par 22%, bet tikagrelora $C_{\max}$ vai aktīvā metabolīta AUC neietekmēja. Uzskata, ka šīm nelielajām pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tikagrelors, kā arī tā aktīvais metabolīts ir P-gp substrāti.

Tikagrelora mutē disperģējamās tabletes izšķīdinātas siekalās un norītas bez ūdens vai disperģētas ūdenī un nozīmētas caur nazogastrālo zondi kuņģī bija bioekvivalentas apvalkotajām tabletēm (AUC un $C_{\max}$ 80-125% tikagreloram un tā aktīvajam metabolītam). Kad mutē disperģējamās tabletes tika izšķīdinātas siekalās un norītas ar ūdeni, tikagrelora AUC bija līdzīgs, tomēr $C_{\max}$ bija aptuveni par 15% zemāks kā apvalkotajām tabletēm. Maz ticams, ka mazajai $C_{\max}$ atšķirībai ir klīniska nozīme.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvs, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y₁₂ ADF receptoru. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskās analīzes populācijā gados vecākiem AKS pacientiem (≥ 75 g. v.) salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem novēroja izteiktāku tikagrelora (gan $C_{\max}$, gan AUC) palielinājās par aptuveni 25%) un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām. (Skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

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

farmakokinētisko analīzi, vidējais AUC līdzsvara stāvoklī bija no 1095 ng*h/ml līdz 1458 ng*h/ml, un vidējā C_{max} bija no 143 ng/ml līdz 206 ng/ml.

Dzimums

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Etniskā piederība

Aziātu izcelsmes pacientiem vidējā biopieejamība salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem ir par 39% lielāka. Pacientiem, kuri paši sevi atzinuši par melnādainiem, tikagrelora biopieejamība bija par 18% mazāka nekā baltās rases pacientiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos tikagrelora iedarbība (C_{max} un AUC) japāņu pacientiem bija par aptuveni 40% (20% pēc tam, kad veikta pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai) lielāka nekā baltās rases pārstāvjiem. Pacientiem, kuri sevi identificē kā spāņieši vai latīņamerikāņi, tikagrelora iedarbības intensitāte ir līdzīga tai, kas novērota eiropiešiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tikagrelora un tā galvenā metabolīta farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par nepieņemamu blakusparādību risku cilvēkam.

Vairākām dzīvnieku sugām novēroja kuņģa-zarnu trakta kairinājumu pie klīniski atbilstoša iedarbības līmeņa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot tikagreloru lielā devā žurku mātītēm, konstatēta palielināta dzemdes audzēju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopamība. Dzemdes audzēju rašanās mehānisms ir drīzāk hormonālā līdzsvara traucējumi, kas žurkām var ietekmēt audzējus. Iespējams, aknu adenomu rašanās mehānisms ir grauzēju-specifiska enzīmu indukcija aknās. Tādēļ maz ticams, ka kancerogenitātes pētījumus var attiecināt uz cilvēkiem.

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja nelielas attīstības anomālijas (drošuma robeža 5,1). Trušu mātītēm, kas lietojušas lielas devas, bez toksiskas ietekmes uz mātīti, augļiem novērota neliela aknu nobriešanas un skeleta attīstības aizkavēšanās (drošuma robeža 4,5).

Ar žurkām un trušiem veiktajos pētījumos konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju ar nedaudz samazinātu ķermeņa masas pieaugumu mātītēm un samazinātu jaundzimušo dzīvotspēju un ķermeņa masu dzimšanas brīdī, kā arī ar aizkavētu augšanu. Tikagrelors izraisīja neregulārus ciklus (galvenokārt ciklu pagarināšanos) žurku mātītēm, bet neietekmēja kopējo auglību žurku tēviem un mātītēm. Ar radioloģiski iezīmētu tikagreloru veiktajos farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka pamatsavienojums un tā metabolīti žurkām izdalās ar mātes pienu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E4460)
Krospovidons (E1202)
Ksilīts (E967)
Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts (E341)
Nātrija stearilfumarāts
Hidroksipropilceluloze (E463)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/Al perforēti dozējami vienību blisteri pa 8 vai 10 tabletēm, kastītes pa 10 x 1 tabletēm (1 blisteris), kastītes pa 56 x 1 tabletēm (7 blisteri) un kastītes pa 60x 1 tabletēm (6 blisteri). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 3. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 17. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

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

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

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 60 mg apvalkotās tabletes
ticagrelor

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

Viena apvalkotā tablete satur 60 mg tikagrelora

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

brilique 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 60 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Simboli saule un mēness

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 60 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg apvalkotās tabletes
ticagrelor

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

Viena apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

brilique 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Simboli saule un mēness

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KALENDĀRA BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Brilique 90 mg mutē disperģējamās tabletes
ticagrelor

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

Viena mutē disperģējamā tablete satur 90 mg tikagrelora

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x1 mutē disperģējamātabletes
56 x 1 mutē disperģējamās tabletes
60x 1 mutē disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/655/012 10 x 1 mutē disperģējamās tabletes
EU/1/10/655/013 56 x 1 mutē disperģējamās tabletes
EU/1/10/655/014xx 60 x 1 mutē disperģējamās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

brilique 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brilique 90 mg mutē disperģējamās tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Brilique 60 mg apvalkotās tabletes ticagrelor

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Brilique un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Brilique

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

Kādam nolūkam tiek lietots Brilique

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

- pēdējā gada laikā ir bijusi sirdslēkme.

Tas mazina iespējamību, ka Jums būs vēl viena sirdslēkme, insults vai ka Jums sirds-asinsvadu sistēmas slimības dēļ iestāsies nāve.

Kā Brilique darbojas

Brilique ietekmē šūnas, ko sauc par trombocītiem. Salīpot kopā, šīs ļoti mazās asins šūnas palīdz apturēt asiņošanu, noslēdzot sīkas griezumā vai bojājuma vietas asinsvadus.

Tomēr trombocīti var veidot arī asins recekļus bojāta asinsvada iekšpusē sirdī vai smadzenēs. Tas var būt ļoti bīstami, jo:

- asins receklis var pilnībā nosprostot asins piegādi – tas var izraisīt sirdslēkmi (miokarda infarktu) vai insultu, vai
- asins receklis var daļēji bloķēt sirds asinsvadu – tas var mazināt asins piegādi sirdij un izraisīt periodiskas sāpes (ko sauc par „nestabilo stenokardiju”).

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

2. Kas jāzina pirms Brilique lietošanas

Nelietojiet Brilique šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tikagreloru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir asiņošana Jūsu ķermenī;
- jums ir bijis insults, ko izsaukusi asiņošana galvas smadzenēs;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jūs lietojat kādu no šiem medikamentiem:

- ketokonazolu (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- nefazodonu (antidepresants);
- ritonavīru un atazanavīru (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai).

Nelietojiet Brilique, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Brilique lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir palielināts asiņošanas risks, jo Jums
 - nesen bijusi nopietna trauma,
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska, konsultējieties par to ar savu zobārstu);
 - Jums ir stāvoklis, kas ietekmē asins recēšanu;
 - nesen bijusi kuņģa vai zarnu asiņošana (piemēram, no kuņģa čūlas vai resnās zarnas polipiem);
- Jums jāveic operācija (tostarp stomatoloģiska) jebkurā brīdī šo zāļu lietošanas laikā. Tas nepieciešams tādēļ, ka Jums ir palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts var vēlēties, lai Jūs pārtrauciet lietot Brilique 5 dienas pirms operācijas.
- Jūsu sirds ritms ir ļoti lēns (parasti zemāks par 60 sitieniem minūtē), un Jums vēl nav ievietota ierīce, kas dod sirdij ritmu (sirds ritma devējs).
- Jums ir astma vai cita plaušu slimība vai elpošanas traucējumi.
- Jums attīstās neregulāra elpošana, piemēram, elpošanas paātrināšanās, palēnināšanās vai īsas pauzes. Jūsu ārsts izlems, vai jums ir nepieciešama papildu novērtēšana.
- Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi vai agrāk ir bijusi kāda slimība, kas var būt ietekmējusi Jūsu aknas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja jūs lietojat gan Brilique, gan heparīnu:

- ārstam var būt nepieciešams Jūsu asins paraugs diagnostiskām pārbaudēm, ja viņam ir aizdomas par retiem trombocītu traucējumiem, ko izraisa heparīns. Ir svarīgi informēt ārstu, ka lietojat gan Brilique, gan heparīnu, jo Brilique var ietekmēt diagnostisko testu.

Bērni un pusaudži

Brilique nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Brilique

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat vai nesen lietojāt kādas citas zāles. Tas nepieciešams tādēļ, ka Brilique var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un dažas zāles var ietekmēt Brilique.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- rosuvastatīns (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni)
- vairāk kā 40 mg dienā simvastatīna vai lovastatīna (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni);
- rifampicīnu (antibiotika);
- fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu (lieto krampju novēršanai);
- digoksīnu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- ciklosporīnu (lieto organisma aizsargreakciju samazināšanai);
- hinidīnu un diltiazemu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- bēta blokatorus un verapamilu (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- morfīnu un citus opoīdus (lieto sāpju mazināšanai).

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, kas Jums palielina asiņošanas risku:

- „perorālie antikoagulanti” – kurus bieži dēvē par „asinis šķidrinošiem līdzekļiem”, pie kuriem

- pieder arī varfarīns;
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (saīsinājumā kā NPL), kurus lieto kā pretsāpju zāles, piemēram, ibuprofēns un naproksēns;
- selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (saīsinā kā SSAI), kurus lieto kā antidepresantus, piemēram paroksetīns, sertralīns un citaloprams;
- citas zāles, piemēram, ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), klaritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), nefazodons (antidepresants), ritonavīrs un atazanavīrs (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai), cisaprīds (lieto grēmu ārstēšanai), melnā rudzu grauda alkaloīdi (lieto migrēnu un galvassāpju ārstēšanai).

Ja Jūsu ārsts dod Jums fibrinolītiskus līdzekļus, bieži sauktus par „trombu šķīdinātājiem”, tādus kā streptokināzi vai alteplāzi, pastāstiet savam ārstam, ka Jūs lietojiet Brilique un tāpēc Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Brilique nav ieteicams lietot, ja Jums ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība. Sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās šo zāļu lietošanas laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar savu ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Ārsts ar Jums apspriedīs ieguvumu un risku, ko rada Brilique lietošana šajā laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jautāriet padomu savam ārstam vai farmaceitam pirms jebkādu zāļu lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Brilique

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu jālieto

- Parastā deva ir viena 60 mg tablete divas reizes dienā. Turpiniet lietot Brilique tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.
- Katru dienu lietojiet šīs zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā (piemēram, vienu tableti no rīta un vienu vakarā).

Brilique lietošana kopā ar citām zālēm pret asins recēšanu

Jūsu ārsts Jums parasti liks lietot arī acetilsalicilskābi. Šī viela ir daudzu zāļu sastāvā, lai novērstu asins sarecēšanu. Ārsts Jums norādīs, cik daudz zāļu Jums jālieto (parasti no 75 līdz 150 mg dienā).

Kā lietot Brilique

- Jūs varat lietot tableti ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Jūs varat pārbaudīt, kad pēdējo reizi esat lietojis Brilique tableti, paskatoties uz blisteru. Uz tā ir saule (apzīmē rītu) un mēness (apzīmē vakaru). Jūs redzēsiet, vai esat lietojis devu.

Ja Jums ir grūtības norīt tableti

Ja Jums ir grūtības norīt tableti, Jūs variet tās sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni sekojoši:

- sasmalciniet tableti smalkā pulverī;
- iebēriet pulveri pusglāzē ar dzeramo ūdeni;

- samaisiet un izdzeriet nekavējoties;
- lai pārliecinātos, ka zāles nav palikušas glāzē, izskalojiet glāzi ar papildus pusglāzi ūdens un izdzeriet saturu.

Ja Jūs atrodaties slimnīcā, Jums šīs zāles var tikt dotas samaisītas ar nelielu ūdens un ievadītas ar zondi caur degunu ('nazogastrālo zondi').

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu. Jums var būt palielināts asiņošanas risks.

Ja esat aizmirsis lietot Brilique

- Ja esat aizmirsis lietot devu, vienkārši lietojiet nākamā devu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā reizē), lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Brilique

Nepārtrauciet Brilique lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta. Ja Jūs pārtrauksiet lietot Brilique, var palielināties iespējamība, ka Jums būs atkārtota sirdslēkme, insults vai iestāties nāve, ko izraisa sirds vai asinsvadu problēmas.

Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

Brilique ietekmē asins recēšanu, tādēļ lielākā daļa blakusparādību ir saistītas ar asiņošanu. Asiņošana ir iespējama jebkurā ķermeņa daļā. Dažu veidu asiņošana ir bieži sastopama, piemēram, zilumu rašanās un deguna asiņošana. Smaga asiņošana ir retāk, tomēr tā var apdraudēt dzīvību.

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

- **Asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā ir retāka blakusparādība un var radīt insulta pazīmes, piemēram:**
 - pēkšņs rokas, kājas vai sejas notirpums vai vājums, īpaši tad, ja tas skar tikai vienu ķermeņa pusi;
 - pēkšņs apjukums, apgrūtināta runāšana vai spēja saprast citus;
 - pēkšņi apgrūtināta iešana vai līdzsvara vai koordinācijas spējas zudums;
 - pēkšņs reibonis vai pēkšņas stipras galvassāpes nezināma iemesla dēļ.
- **Asiņošanas pazīmes, piemēram:**
 - smaga asiņošana vai tāda asiņošana, kuru Jūs nevarat apturēt;
 - pēkšņa vai ilgstoša asiņošana;
 - sārts, sarkans vai brūns urīns;
 - vemšana ar sarkanajām asinīm vai kafijas biežumiem līdzīgi vēmekļi;
 - sarkani vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi;
 - asiņu atklepošana vai atvemšana.
- **Ģībšana (sinkope)**
 - īslaicīgs samaņas zudums pēkšņi pazeminātas asins plūsmas smadzenēs dēļ (bieži).
- **Asins recekļu veidošanās pazīmes, ko sauc par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP), piemēram:**
 - drudzis un sarkanas krāsas asinsizplūdumi (ko sauc arī par purpuru) uz ādas vai mutē, ar vai bez dzeltenas ādas vai acīm (dzelte), neizskaidrojami stiprs nogurums vai apjukums.

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

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

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zilumu veidošanās;
- galvassāpes;
- reiboņa vai telpas griešanās sajūta;
- caureja vai gremošanas traucējumi;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- nieze;
- stipras locītavu sāpes un tūska (tās ir podagras pazīmes);
- reiboņa, viegla apreibuma vai redzes miglošanās sajūta (tās ir zema asinsspiediena pazīmes);
- deguna asiņošana;
- neparasti pastiprināta asiņošana pēc operācijas vai ievainojumiem (piemēram, skujoties) un brūcēm;
- kuņģa gļotādas (čūlas) asiņošana;
- smaganu asiņošana.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas – izsitumi, nieze vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- apjukums
- redzes traucējumi, ko izraisījis asiņu receklis acī;
- vagināla asiņošana, kas ir smaga vai notiek dažādos laikos, salīdzinot ar normālu menstruālā cikla asiņošanu (reti);
- locītavu un muskuļu asiņošana, kas izraisa sāpīgu tūsku;
- ausu asiņošana;
- iekšēja asiņošana, kas var izraisīt reiboni vai viegla apreibuma sajūtu.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- neparasti lēna sirdsdarbība (parasti mazāk par 60 sitieniem minūtē).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Brilique

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Brilique satur

- Aktīvā viela ir tikagrelors. Viena apvalkotā tablete satur 60 mg tikagrelora.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mannīts (E421), kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, A tipa nātrija cietes glikolāts, hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).

Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 400, melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Brilique ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes (tabletes): tabletes ir apaļas, abpusēji izliektas, sārtas, apvalkotas, ar apzīmējumu „60” virs „T” vienā pusē.

Brilique ir pieejams:

- standarta blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītēs pa 60 un 180 tabletēm;
- kalendāra blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītēs pa 14, 56 un 168 tabletēm;

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

Ražotājs
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57
Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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 22 874 35 00

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Brilique 90 mg apvalkotās tabletes

ticagrelor

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Brilique un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Brilique

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

Kādam nolūkam tiek lietots Brilique

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

- sirdslēkme vai
- nestabila stenokardija (stenokardija vai sāpes krūtīs, kas nav labi kontrolētas).

Tas mazina iespējamību, ka Jums būs vēl vienasirdslēkme, insults vai ka Jums sirds-asinsvadu sistēmas slimības dēļ iestāsies nāve.

Kā Brilique darbojas

Brilique ietekmē šūnas, ko sauc par trombocītiem. Salīpot kopā, šīs ļoti mazās asins šūnas palīdz apturēt asiņošanu, noslēdzot sīkas griezuma vai bojājuma vietas asinsvadus.

Tomēr trombocīti var veidot arī asins recekļus bojāta asinsvada iekšpusē sirdī vai smadzenēs. Tas var būt ļoti bīstami, jo:

- asins receklis var pilnībā nosprostot asins piegādi – tas var izraisīt sirdslēkmi (miokarda infarktu) vai insultu, vai
- asins receklis var daļēji bloķēt sirds asinsvadu – tas var mazināt asins piegādi sirdij un izraisīt periodiskas sāpes (ko sauc par „nestabilo stenokardiju”).

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

2. Kas jāzina pirms Brilique lietošanas

Nelietojiet Brilique šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tikagreloru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir asiņošana Jūsu ķermenī;
- jums ir bijis insults, ko izsaukusi asiņošana galvas smadzenēs;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;

- ja Jūs lietojat kādu no šiem medikamentiem:
 - ketokonazolu (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
 - klaritromicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - nefazodonu (antidepresants);
 - ritonavīru un atazanavīru (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai).

Nelietojiet Brilique, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Brilique lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir palielināts asiņošanas risks, jo Jums
 - nesen bijusi nopietna trauma,
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska, konsultējieties par to ar savu zobārstu);
 - Jums ir stāvoklis, kas ietekmē asins recēšanu;
 - nesen bijusi kuņģa vai zarnu asiņošana (piemēram, no kuņģa čūlas vai resnās zarnas polipiem);
- Jums jāveic operācija (tostarp stomatoloģiska) jebkurā brīdī šo zāļu lietošanas laikā. Tas nepieciešams tādēļ, ka Jums ir palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts var vēlēt, lai Jūs pārtrauciet lietot šīs zāles 5 dienas pirms operācijas.
- Jūsu sirds ritms ir ļoti lēns (parasti zemāks par 60 sitieniem minūtē), un Jums vēl nav ievietota ierīce, kas dod sirdij ritmu (sirds ritma devējs).
- Jums ir astma vai cita plaušu slimība vai elpošanas traucējumi.
- Jums attīstās neregulāra elpošana, piemēram, elpošanas paātrināšanās, palēnināšanās vai īsas pauzes. Jūsu ārsts izlems, vai jums ir nepieciešama papildu novērtēšana.
- Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi vai agrāk ir bijusi kāda slimība, kas var būt ietekmējusi Jūsu aknas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja jūs lietojat gan Brilique, gan heparīnu:

- ārstam var būt nepieciešams Jūsu asins paraugs diagnostiskām pārbaudēm, ja viņam ir aizdomas par reti trombotu traucējumiem, ko izraisa heparīns. Ir svarīgi informēt ārstu, ka lietojat gan Brilique, gan heparīnu, jo Brilique var ietekmēt diagnostisko testu.

Bērni un pusaudži

Brilique nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Brilique

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat vai nesen lietojāt kādas citas zāles. Tas nepieciešams tādēļ, ka Brilique var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un dažas zāles var ietekmēt Brilique.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- rosuvastatīns (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni)
- vairāk kā 40 mg dienā simvastatīna vai lovastatīna (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni);
- rifampicīnu (antibiotika);
- fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu (lieto krampju novēršanai);
- digoksīnu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- ciklosporīnu (lieto organisma aizsargreakciju samazināšanai);
- hinidīnu un diltiazemu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- bēta blokatorus un verapamilu (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- morfinu un citus opoīdus (lieto sāpju mazināšanai).

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, kas Jums

palielina asiņošanas risku:

- „perorālie antikoagulanti” – kuras bieži dēvē par „asinis šķidrinošiem līdzekļiem”, pie kuriem pieder arī varfarīns;
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (saīsinājumā kā NPL), kuras lieto kā pretsāpju zāles, piemēram, ibuprofēns un naproksēns;
- selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (saīsinā kā SSAI), kuras lieto kā antidepresantus, piemēram paroksetīns, sertralīns un citaloprams;
- citas zāles, piemēram, ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), klaritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), nefazodons (antidepresants), ritonavīrs un atazanavīrs (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai), cisapīrīds (lieto grēmu ārstēšanai), melnā rudzu grauda alkaloīdi (lieto migrēnu un galvassāpju ārstēšanai).

Ja Jūsu ārsts dod Jums fibrinolītiskus līdzekļus, bieži sauktus par „trombu šķīdinātājiem”, tādus kā streptokināzi vai alteplāzi, pastāstiet savam ārstam, ka Jūs lietojiet Brilique un tāpēc Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Brilique nav ieteicams lietot, ja Jums ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība. Sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās šo zāļu lietošanas laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar savu ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Ārsts ar Jums apspriedīs ieguvumu un risku, ko rada Brilique lietošana šajā laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jautāiet padomu savam ārstam vai farmaceitam pirms jebkādu zāļu lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Brilique

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu jālieto

- Sākumdeva ir divas tabletes vienlaicīgi (piesātinošā deva 180 mg). Šī deva parasti tiks dota slimnīcā.
- Pēc sākuma devas, parastā deva ir viena 90 mg tablete divas reizes dienā līdz 12 mēnešiem, ja vien Jūsu ārsts jums nenorāda savādāk.
- Katru dienu lietojiet šīs zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā (piemēram, vienu tableti no rīta un vienu vakarā).

Brilique lietošana kopā ar citām zālēm pret asins recēšanu

Jūsu ārsts Jums parasti liks lietot arī acetilsalicilskābi. Šī viela ir daudzu zāļu sastāvā, lai novērstu asins sarecēšanu. Ārsts Jums norādīs, cik daudz zāļu Jums jālieto (parasti no 75 līdz 150 mg dienā).

Kā lietot Brilique

- Jūs varat lietot tableti ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Jūs varat pārbaudīt, kad pēdējo reizi esat lietojis Brilique tableti, paskatoties uz blisteru. Uz tā ir saule (apzīmē rītu) un mēness (apzīmē vakaru). Jūs redzēsiet, vai esat lietojis devu.

Ja Jums ir grūtības norīt tableti

Ja Jums ir grūtības norīt tableti, Jūs variet tās sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni sekojoši:

- sasmalciniet tableti smalkā pulverī;
- ieberiet pulveri pusglāzē ar dzeramo ūdeni;
- samaisiet un izdzeriet nekavējoties;

lai pārlicinātos, ka zāles nav palikušas glāzē, izskalojiet glāzi ar papildus pusglāzi ūdens un izdzeriet saturu. Ja Jūs atrodaties slimnīcā, Jums šīs zāles var tikt dotas samaisītas ar nelielu daudzumu ūdens un ievadītas ar zondi caur degunu ('nazogastrālo zondi').

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu. Jums var būt palielināts asiņošanas risks.

Ja esat aizmirsis lietot Brilique

- Ja esat aizmirsis lietot devu, vienkārši lietojiet nākamā devu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā reizē), lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Brilique

Nepārtrauciet Brilique lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta. Ja Jūs pārtrauksiet lietot Brilique, var palielināties iespējamība, ka Jums būs atkārtota sirdslēkme, insults vai iestāties nāve, ko izraisa sirds vai asinsvadu problēmas.

Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

Brilique ietekmē asins recēšanu, tādēļ lielākā daļa blakusparādību ir saistītas ar asiņošanu. Asiņošana ir iespējama jebkurā ķermeņa daļā. Dažu veidu asiņošana ir bieži sastopama, piemēram, zilumu rašanās un deguna asiņošana. Smaga asiņošana ir retāk, tomēr tā var apdraudēt dzīvību.

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

- **Asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā ir retāka blakusparādība un var radīt insulta pazīmes, piemēram:**
 - pēkšņs rokas, kājas vai sejas notirpums vai vājums, īpaši tad, ja tas skar tikai vienu ķermeņa pusi;
 - pēkšņs apjukums, apgrūtināta runāšana vai spēja saprast citus;
 - pēkšņi apgrūtināta iekšņa vai līdzsvara vai koordinācijas spējas zudums;
 - pēkšņs reibonis vai pēkšņas stipras galvassāpes nezināma iemesla dēļ.
- **Asiņošanas pazīmes, piemēram:**
 - smaga asiņošana vai tāda asiņošana, kuru Jūs nevarat apturēt;
 - pēkšņa vai ilgstoša asiņošana;
 - sārts, sarkans vai brūns urīns;
 - vemšana ar sarkanajām asinīm vai kafijas biezumiem līdzīgi vēmekļi;
 - sarkani vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi;
 - asiņu atklepošana vai atvemšana.
- **Ģībšana (sinkope)**
 - īslaicīgs samaņas zudums pēkšņi pazeminātas asins plūsmas smadzenēs dēļ (bieži).
- **Asins recekļu veidošanās pazīmes, ko sauc par trombotisku trombocitopēnisku purpuru**

(TTP), piemēram:

- drudzis un sarkanas krāsas asinsizplūdumi ādā (ko sauc arī par purpuru) uz ādas vai mutē, ar vai bez dzeltenas ādas vai acīm (dzelte), neizskaidrojami stiprs nogurums vai apjukums.

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

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

Citas iespējamās blakusparādības**Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- augsts urīnskābes līmenis asinīs (redzams asinsanalīžu rezultātos);
- asins traucējumu izraisīta asiņošana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zilumu veidošanās;
- galvassāpes;
- reiboņa vai telpas griešanās sajūta;
- caureja vai gremošanas traucējumi;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- nieze;
- stipras locītavu sāpes un tūska (tās ir podagras pazīmes);
- reiboņa, viegla apreibuma vai redzes miglošanās sajūta (tās ir zema asinsspiediena pazīmes);
- deguna asiņošana;
- neparasti pastiprināta asiņošana pēc operācijas vai ievainojumiem (piemēram, skujoties) un brūcēm;
- kuņģa gļotādas (čūlas) asiņošana;
- smaganu asiņošana.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas – izsitumi, nieze vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- apjukums
- redzes traucējumi, ko izraisījis asiņu receklis acī;
- vagināla asiņošana, kas ir smaga vai notiek dažādos laikos, salīdzinot ar normālu menstruālā cikla asiņošanu (reti);
- locītavu un muskuļu asiņošana, kas izraisa sāpīgu tūsku;
- ausu asiņošana;
- iekšēja asiņošana, kas var izraisīt reiboni vai viegla apreibuma sajūtu.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- neparasti lēna sirdsdarbība (parasti mazāk par 60 sitieniem minūtē).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Brilique

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Brilique satur

- Aktīvā viela ir tikagrelors. Viena apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mannīts (E421), kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, A tipa nātrija cietes glikolāts, hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).

Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), talks, makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Brilique ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes (tabletes): tabletes ir apaļas, abpusēji izliektas, dzeltenas, apvalkotas, ar apzīmējumu „90” virs „T” vienā pusē.

Brilique ir pieejams:

- standarta blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītēs pa 60 un 180 tabletēm;
- kalendāra blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītēs pa 14, 56 un 168 tabletēm;
- perforētos vienas devas blisteros kastītē pa 100x1

tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57
Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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 22 874 35 00

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Brilique 90 mg mutē disperģējamās tabletes *ticagrelor*

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Brilique un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Brilique

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

Kādam nolūkam tiek lietots Brilique

Brilique kombinācijā ar acetilsalicilskābi (vēl vienu antiagregantu) tiek lietots tikai pieaugušajiem. Šīs zāles Jums ir nozīmētas tādēļ, ka Jums ir bijusi:

- sirdslēkme vai
- nestabila stenokardija (stenokardija vai sāpes krūtīs, kas nav labi kontrolētas).

Tas mazina iespējamību, ka Jums būs vēl vienasirdslēkme, insults vai ka Jums sirds-asinsvadu sistēmas slimības dēļ iestāsies nāve.

Kā Brilique darbojas

Brilique ietekmē šūnas, ko sauc par trombocītiem. Salīpot kopā, šīs ļoti mazās asins šūnas palīdz apturēt asiņošanu, noslēdzot sīkas griezuma vai bojājuma vietas asinsvados.

Tomēr trombocīti var veidot arī asins recekļus bojāta asinsvada iekšpusē sirdī vai smadzenēs. Tas var būt ļoti bīstami, jo:

- asins receklis var pilnībā nosprostot asins piegādi – tas var izraisīt sirdslēkmi (miokarda infarktu) vai insultu, vai
- asins receklis var daļēji bloķēt sirds asinsvadu – tas var mazināt asins piegādi sirdij un izraisīt periodiskas sāpes (ko sauc par „nestabilo stenokardiju”).

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

2. Kas jāzina pirms Brilique lietošanas

Nelietojiet Brilique šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tikagreloru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir asiņošana Jūsu ķermenī;
- jums ir bijis insults, ko izsaukusi asiņošana galvas smadzenēs;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jūs lietojot kādu no šiem medikamentiem:

- ketokonazolu (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- nefazodonu (antidepresants);
- ritonavīru un atazanavīru (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai).

Nelietojiet Brilique, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Brilique lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir palielināts asiņošanas risks, jo Jums
 - nesen bijusi nopietna trauma,
 - nesen veikta operācija (tostarp stomatoloģiska, konsultējieties par to ar savu zobārstu);
 - Jums ir stāvoklis, kas ietekmē asins recēšanu;
 - nesen bijusi kuņģa vai zarnu asiņošana (piemēram, no kuņģa čūlas vai resnās zarnas polipiem);
- Jums jāveic operācija (tostarp stomatoloģiska) jebkurā brīdī šo zāļu lietošanas laikā. Tas nepieciešams tādēļ, ka Jums ir palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts var vēlēties, lai Jūs pārtrauciet lietot šīs zāles 5 dienas pirms operācijas.
- Jūsu sirds ritms ir ļoti lēns (parasti zemāks par 60 sitieniem minūtē), un Jums vēl nav ievietota ierīce, kas dod sirdij ritmu (sirds ritma devējs).
- Jums ir astma vai cita plaušu slimība vai elpošanas traucējumi.
- Jums attīstās neregulāra elpošana, piemēram, elpošanas paātrināšanās, palēnināšanās vai īsas pauzes. Jūsu ārsts izlems, vai jums ir nepieciešama papildu novērtēšana.
- Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi vai agrāk ir bijusi kāda slimība, kas var būt ietekmējusi Jūsu aknas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja jūs lietojat gan Brilique, gan heparīnu:

- ārstam var būt nepieciešams Jūsu asins paraugs diagnostiskām pārbaudēm, ja viņam ir aizdomas par retiem trombocītu traucējumiem, ko izraisa heparīns. Ir svarīgi informēt ārstu, ka lietojat gan Brilique, gan heparīnu, jo Brilique var ietekmēt diagnostisko testu.

Bērni un pusaudži

Brilique nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Brilique

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat vai nesen lietojāt kādas citas zāles. Tas nepieciešams tādēļ, ka Brilique var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un dažas zāles var ietekmēt Brilique.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- rosuvastatīns (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni);
- vairāk kā 40 mg dienā simvastatīna vai lovastatīna (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni);
- rifampicīnu (antibiotika);
- fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu (lieto krampju novēršanai);
- digoksīnu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- ciklosporīnu (lieto organisma aizsargreakciju samazināšanai);
- hinidīnu un diltiazemu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- bēta blokatorus un verapamilu (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- morfīnu un citus opoīdus (lieto sāpju mazināšanai).

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, kas Jums palielina asiņošanas risku:

- „perorālie antikoagulanti” – kurus bieži dēvē par „asinis šķidrinošiem līdzekļiem”, pie kuriem

pieder arī varfarīns;

- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (saīsinājumā kā NPL), kurus lieto kā pretsāpju zāles, piemēram, ibuprofēns un naproksēns;
- selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (saīsinā kā SSAI), kurus lieto kā antidepresantus, piemēram paroksetīns, sertralīns un citaloprams;
- citas zāles, piemēram, ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), klaritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), nefazodons (antidepresants), ritonavīrs un atazanavīrs (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai), cisaprīds (lieto grēmu ārstēšanai), melnā rudzu grauda alkaloīdi (lieto migrēnu un galvassāpju ārstēšanai).

Ja Jūsu ārsts dod Jums fibrinolītiskus līdzekļus, bieži sauktus par „trombu šķīdinātājiem”, tādus kā streptokināzi vai alteplāzi, pastāstiet savam ārstam, ka Jūs lietojiet Brilique un tāpēc Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Brilique nav ieteicams lietot, ja Jums ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība. Sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās šo zāļu lietošanas laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar savu ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Ārsts ar Jums apspriedīs ieguvumu un risku, ko rada Brilique lietošana šajā laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jautāriet padomu savam ārstam vai farmaceitam pirms jebkādu zāļu lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Brilique

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu jālieto

- Sākumdeva ir divas tabletes vienlaicīgi (piesātinošā deva 180 mg). Šī deva parasti tiks dota slimnīcā.
- Pēc sākuma devas, parastā deva ir viena 90 mg tablete divas reizes dienā līdz 12 mēnešiem, ja vien Jūsu ārsts jums nenorāda savādāk.
- Katru dienu lietojiet šīs zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā (piemēram, vienu tableti no rīta un vienu vakarā).

Brilique lietošana kopā ar citām zālēm pret asins recēšanu

Jūsu ārsts Jums parasti liks lietot arī acetilsalicilskābi. Šī viela ir daudzu zāļu sastāvā, lai novērstu asins sarecēšanu. Ārsts Jums norādīs, cik daudz zāļu Jums jālieto (parasti no 75 līdz 150 mg dienā).

Kā lietot Brilique

- Jūs varat lietot tableti ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Jūs varat pārbaudīt, kad pēdējo reizi esat lietojis Brilique tableti, paskatoties uz blisteru. Uz tā ir saule (apzīmē rītu) un mēness (apzīmē vakaru). Jūs redzēsiet, vai esat lietojis devu.

Ja Jums ir grūtības norīt tableti

Neatveriet blisteri pirms Jūsu zāļu lietošanas.

- Lai izņemtu tableti, pārplēsiet blistera foliju – nespiediet to cauri folijai, jo tablete var sadrupēt.
- Uzlieciet tableti uz Jūsu mēles un ļaujiet tai izšķīst.
- Jūs tad to variet norīt ar vai bez ūdens.
- Jūs variet lietot tableti ar vai bez ēdiena.

Ja Jūs atrodaties slimnīcā, Jums šīs zāles var tikt dotas samaisītas ar nelielu ūdeni un ievadītas ar zondi caur degunu ('nazogastrālo zondi').

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Brilique vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu. Jums var būt palielināts asiņošanas risks.

Ja esat aizmirsis lietot Brilique

- Ja esat aizmirsis lietot devu, vienkārši lietojiet nākamā devu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā reizē), lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Brilique

Nepārtrauciet Brilique lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta. Ja Jūs pārtrauksiet lietot Brilique, var palielināties iespējamība, ka Jums būs atkārtota sirdslēkme, insults vai iestāties nāve, ko izraisa sirds vai asinsvadu problēmas.

Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

Brilique ietekmē asins recēšanu, tādēļ lielākā daļa blakusparādību ir saistītas ar asiņošanu. Asiņošana ir iespējama jebkurā ķermeņa daļā. Dažu veidu asiņošana ir bieži sastopama, piemēram, zilumu rašanās un deguna asiņošana. Smaga asiņošana ir retāk, tomēr tā var apdraudēt dzīvību.

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

- **Asiņošana galvas smadzenēs vai galvaskausā ir retāka blakusparādība un var radīt insulta pazīmes, piemēram:**
 - pēkšņs rokas, kājas vai sejas notirpums vai vājums, īpaši tad, ja tas skar tikai vienu ķermeņa pusi;
 - pēkšņs apjukums, apgrūtināta runāšana vai spēja saprast citus;
 - pēkšņi apgrūtināta iešana vai līdzsvara vai koordinācijas spējas zudums;
 - pēkšņs reibonis vai pēkšņas stipras galvassāpes nezināma iemesla dēļ.
- **Asiņošanas pazīmes, piemēram:**
 - smaga asiņošana vai tāda asiņošana, kuru Jūs nevarat apturēt;
 - pēkšņa vai ilgstoša asiņošana;
 - sārts, sarkans vai brūns urīns;
 - vemšana ar sarkanajām asinīm vai kafijas biezumiem līdzīgi vēmekļi;
 - sarkani vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi;
 - asiņu atklepošana vai atvemšana.
- **Ķībšana (sinkope)**
 - īslaicīgs samaņas zudums pēkšņi pazeminātas asins plūsmas smadzenēs dēļ (bieži).
- **Asins recekļu veidošanās pazīmes, ko sauc par trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP), piemēram:**
 - drudzis un sarkanas krāsas asinsizplūdumi ādā (ko sauc arī par purpuru) uz ādas vai mutē, ar vai

bez dzeltenas ādas vai acīm (dzelte), neizskaidrojami stiprs nogurums vai apjukums.

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

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

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts urīnskābes līmenis asinīs (redzams asinsanalīžu rezultātos);
- asins traucējumu izraisīta asiņošana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zilumu veidošanās;
- galvassāpes;
- reiboņa vai telpas griešanās sajūta;
- caureja vai gremošanas traucējumi;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- nieze;
- stipras locītavu sāpes un tūska (tās ir podagras pazīmes);
- reiboņa, viegla apreibuma vai redzes miglošanās sajūta (tās ir zema asinsspiediena pazīmes);
- deguna asiņošana;
- neparasti pastiprināta asiņošana pēc operācijas vai ievainojumiem (piemēram, skujoties) un brūcēm;
- kuņģa gļotādas (čūlas) asiņošana;
- smaganu asiņošana.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas – izsitumi, nieze vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- apjukums
- redzes traucējumi, ko izraisījis asiņu receklis acī;
- vagināla asiņošana, kas ir smaga vai notiek dažādos laikos, salīdzinot ar normālu menstruālā cikla asiņošanu (reti);
- locītavu un muskuļu asiņošana, kas izraisa sāpīgu tūsku;
- ausu asiņošana;
- iekšēja asiņošana, kas var izraisīt reiboni vai viegla apreibuma sajūtu.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- neparasti lēna sirdsdarbība (parasti mazāk par 60 sitieniem minūtē).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Brilique

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.
Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Brilique satur

- Aktīvā viela ir tikagrelors. Viena mutē dispergējamā tablete satur 90 mg tikagrelora.
- Citas sastāvdaļas ir:
mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E4460), krospovidons (E1202), ksilīts (E967), bezūdens kalcijs hidrogēnfosfāts (E341), nātrija stearilfumarāts, hidroksipropilceluloze (E463), bezūdens koloidālais silīcijs dioksīds.

Brilique ārējais izskats un iepakojums

Mutē dispergējamās tabletes ir apaļas, plakanas, ar nošķeltām malām, baltas līdz gaiši rozā ar apzīmējumu „90” virs „TI” vienā pusē.

Brilique ir pieejams:

- perforētos dozējamu vienību blisteros pa 10 x 1, 56 x 1 un 60 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

Ražotājs
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57
Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Malta

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: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
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

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 22 874 35 00

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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