

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Brilique 60 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ticagrelor

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli tondi, konvessi miż-żewġ naħat, roża mmarkati b'60' fuq 'T' minn naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Brilique, mogħti ma' acetylsalicylic acid (ASA), huwa indikat għall-prevenzjoni ta' każijiet aterotrombotiċi f'pazjenti adulti

- b'sindromi akuti koronarji (ACS) jew
- storja ta' infart mijokardijaku (MI) u riskju għoli ta' żvilupp ta' avveniment aterotrombotiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Požoloġija

Pazjenti li qed jieħdu Brilique għandhom jieħdu wkoll doża ta' manteniment baxxa ta' kuljum ta' ASA ta' 75 sa 150 mg, sakemm mhux speċifikament kontraindikata.

#### Sindromi koronarji akuti

Il-kura bi Brilique għandha tinbeda b'doża waħda tal-bidu ta' 180 mg (żewġ pilloli ta' 90 mg) u imbagħad għandha titkompli b'90 mg darbtejn kuljum. Il-kura bi Brilique 90 mg darbtejn kuljum hija rakkomandata għal 12-il xahar f'pazjenti ACS sakemm it-twaqqif ikun indikat klinikament (ara sezzjoni 5.1).

#### Storja ta' infart mijokardijaku

Brilique 60 mg darbtejn kuljum hija d-doża rakkomandata meta tkun meħtieġa kura estiża għal pazjenti bi storja ta' MI ta' mill-inqas sena u b'riskju għoli ta' avveniment aterotrombotiku (ara sezzjoni 5.1). Il-kura tista' tinbeda mingħajr interruzzjoni bħala terapija ta' kontinwazzjoni wara l-kura inizjali ta' sena bi Brilique 90 mg jew terapija oħra b'inibitur tar-riċettur ta' adenosine diphosphate (Adenosine Diphosphate, ADP) f'pazjenti b'ACS b'riskju għoli ta' episodju aterotrombotiku. Il-kura tista' tinbeda wkoll sa sentejn wara l-MI, jew fi żmien sena wara li titwaqqaf il-kura b'inibitur tar-riċettur ADP preċedenti. Teżisti dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor wara 3 snin ta' kura estiża.

Jekk ikun hemm bżonn ta' qlib, l-ewwel doża ta' Brilique għandha tingħata 24 siegħa wara l-aħħar doża tal-mediċina l-oħra kontra l-plejtlits.

### Doża maqbuża

Twaqqif perjodiku tal-kura għandu jiġi evitat. Pazjent li jaqbeż doża ta' Brilique għandu jiehu biss pillola waħda (id-doża li jkun imisshom) fil-hin li jkun imiss.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhux meħtieġ agġustament tad-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhux meħtieġ agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ticagrelor ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u l-użu tiegħu f'dawn il-pazjenti huwa għaldaqstant kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Hemm disponibbli biss informazzjoni limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Mhuwiex rakkomandat agġustament fid-doża, iżda ticagrelor għandu jintuża b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2) M'hu meħtieġ l-ebda agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ticagrelor fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' ticagrelor fit-tfal bil-marda ta' sickle cell (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Brilique jista' jingħata mal-ikel jew mingħajr ikel. Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu il-pillola sħiħa/pilloli sħaħ, il-pilloli jistgħu jitfarrku fi trab fin u jistgħu jithalltu ma' nofs tazza ilma u jinxtorbu minnufih. It-tazza għandha titlaħlah b'nofs tazza oħra ta' ilma u l-kontenut għandu jinxtorob. It-taħlita tista' tingħata permezz ta' tubu nasogastriku (CH8 jew akbar). Huwa importanti li t-tubu nasogastriku jiġi flaxxjat sewwa bl-ilma wara l-ghoti tat-taħlita.

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.8).
- Fsada patoloġika attiva.
- Storja ta' emorraġija fil-kranju (ara sezzjoni 4.8).
- Indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).
- Meta ticagrelor jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż, ketoconazole, clarithromycin, nefozodone, ritonavir u atazanavir), dan jista' jwassal għal żieda sostanzjali fl-esponiment għal ticagrelor (ara sezzjoni 4.5).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Riskju ta' fsada

L-użu ta' ticagrelor f'pazjenti li jkun magħruf li jkollhom riskju akbar ta' fsada għandu jitqies kontra l-benefiċċju li jkollu biex jiġi evitati każijiet aterotrombotiċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Jekk ikun indikat b'mod kliniku, ticagrelor għandu jintuża b'kawtela fil-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti b'tendenza li jkollhom fsada (eż. minhabba trawma riċenti, operazzjoni riċenti, disturbi ta' koagulazzjoni, fsada gastro-intestinali attiva jew riċenti) jew li huma f'riskju akbar ta' trawma. L-użu ta' ticagrelor huwa kontra-indikat f'pazjenti bi fsada patoloġika attiva, f'dawk li fil-passat kellhom emorraġija fil-kranju, u f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3).
- Pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jingħataw prodotti mediċinali li jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada (eż. mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs), antikoagulant orali u/jew fibrinolitici fi żmien 24 siegħa minn meta tkun ittiedet id-doża ta' ticagrelor).

It-trasfużjoni tal-plejtlets ma regġgħetx lura l-effett ta' kontra l-plejtlets ta' ticagrelor f'voluntiera b'saħħithom u mhijiex probabbli li tkun ta' benefiċċju kliniku f'pazjenti bi fsada. Minhabba li l-ghoti

ta' ticagrelor ma' desmopressin ma' ziedx it-“template bleeding time”, mhux probabbli li desmopressin ikun effettiv biex jimmaniġġa każijiet ta' fsada klinika (ara sezzjoni 4.5).

Terapija anti-fibrinolitika (aminocaproic acid jew tranexamic acid) u/jew terapija b'fattur VIIa rikombinanti jista' jżid l-emostażi. Ticagrelor jista' jerga' jinbeda wara li l-kawża tal-fsada tkun ġiet identifikata u kkontrollata.

### Kirurgija

Pazjenti għandhom jingħataw parir li javżaw lit-tobba u lid-dentisti li qed jieħdu ticagrelor qabel jiskedaw xi operazzjoni u qabel ma jieħdu kwalunkwe mediċina ġdida.

Fi PLATO, il-pazjenti li kienu ser jagħmlu grafting ta' bypass tal-arterja koronarja (CABG), ticagrelor ikkawża aktar fsada minn clopidogrel meta twaqqaf fi żmien jum 1 qabel l-operazzjoni iżda kellu rata simili ta' fsadiet maġġuri meta mqabbel ma' clopidogrel wara li twaqqfet it-terapija jumejn jew aktar qabel l-operazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Jekk pazjent ikollu jagħmel operazzjoni elettiva u l-effett ta' kontra l-plejtlets ma jkunx mixtieq, ticagrelor għandu jitwaqqaf 5 tjiem qabel l-operazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

### Pazjenti b'puplesija iskemika preċedenti

Pazjenti b'ACS b'puplesija iskemika jistgħu jiġu kkurati bi ticagrelor għal sa 12-il xahar (studju PLATO).

F'PEGASUS, il-pazjenti bi storja ta' MI b'puplesija iskemika preċedenti ma kinux inkluzi. Għalhekk, fin-nuqqas ta' dejta, kura ta' iktar minn sena mhijiex rakkomandata f'dawn il-pazjenti.

### Indeboliment tal-fwied

L-użu ta' ticagrelor huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Hemm esperjenza limitata b'ticagrelor f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat, għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

### Pazjenti li għandhom riskju li jkollhom każijiet bradikardijaċi

Monitoraġġ tal-ECG ta' Holter wera zieda fil-frekwenza ta' pawżi ventrikolari li fil-parti l-kbira kienu mingħajr sintomi waqt il-kura b'ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel. Il-pazjenti b'riskju oġhla ta' każijiet ta' bradikardija (eż. pazjenti mingħajr pacemaker li għandhom sindrome ta' sinus marid, blokk tal-AV tat-tieni jew tielet grad jew sinkope relatata mal-bradikardija) kienu esklużi mill-istudji ewlenin li evalwaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' ticagrelor. Għalhekk, minhabba l-esperjenza klinika limitata, ticagrelor għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Barra minn hekk, għandha tingħata attenzjoni meta ticagrelor jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu bradikardja. Madankollu l-ebda evidenza ta' reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti ma kienet osservata fil-prova PLATO wara l-ġhoti flimkien ma' prodott mediċinali wieħed jew aktar magħrufin li jinduċu bradikardja (eż, 96% imblokkaturi beta, 33% imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju diltiazem u verapamil u 4% digoxin) (ara sezzjoni 4.5).

Waqt il-fergħa tal-istudju Holter fi PLATO, aktar pazjenti kellhom pawżi ventrikulari ta' >3 sekondi b'ticagrelor milli bi clopidogrel waqt il-fażi akuta tal-ACS tagħhom. Iż-zieda fil-pawżi ventrikulari li tkejjlet b'Holter b'ticagrelor kienet oġhla f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kronika (CHF) milli fil-popolazzjoni globali li kienet qed tiġi studjata waqt il-fażi akuta tal-ACS, iżda mhux wara xahar b'ticagrelor jew imqabbel ma' clopidogrel. Ma kienx hemm konsegwenzi kliniċi avversi assoċjati ma' dan l-iżbilanċ (inkluz sinkope jew it-tqegħid ta' pejsmejker) f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Ġew irrappurtati avvenimenti bradiarritmiċi u mblokki AV fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor (ara sezzjoni 4.8), primarjament f'pazjenti b'ACS, fejn iskemija kardijaka u mediċini fl-istess ħin li jnaqqsu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew jaffettwaw il-konduttività kardijaka potenzjalment jistgħu jgħolqu konfużjoni. Il-kundizzjoni klinika tal-pazjent u l-

għoti tal-medicina fl-istess hin għandhom jiġu evalwati bħala kawzi potenzjali qabel jiġi agġustat it-trattament.

### Dispnea

Dispnea kienet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'ticagrelor. Ġeneralment, id-dispnea jkollha intensità hafifa sa moderata u ta' spiss tgħaddi mingħajr ma jkun hemm bżonn li titwaqqaf il-kura. Il-pazjenti b'ażma/mard pulmonari ostruttiv kroniku (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) jista' jkollhom zieda fir-riskju assolut li jaqbadhom dispnea b'ticagrelor. Ticagrelor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' azzma u/jew COPD. Il-mekkaniżmu ma kienx spjegat. Jekk pazjent jirrapporta dispnea għall-ewwel darba, li ddum jew taggrava, din għandha tiġi investigata b'mod komplut u jekk ma jkunux jistgħu jittollerawha, il-kura b'ticagrelor għandha titwaqqaf. Għal iktar dettalji ara sezzjoni 4.8.

### Apnea waqt l-irqad ċentrali

Ġiet irrappurtata apnea waqt l-irqad ċentrali inkluża respirazzjoni ta' Cheyne-Stokes fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor. Jekk ikun hemm suspett ta' apnea waqt l-irqad ċentrali, għandha tiġi kkunsidrata valutazzjoni klinika ulterjuri.

### Elevazzjonijiet tal-kreatinina

Il-livelli tal-kreatinina jistgħu jizjeddu waqt il-kura b'ticagrelor. Il-mekkaniżmu ma kienx spjegat. Il-funzjoni renali għandha tiġi ċċekkjata skont Prattika Medika ta' rutina. F'pazjenti b'ACS, huwa rakkomandat li l-funzjoni renali tiġi ċċekkjata wkoll wara xahar li tinbeda l-kura b'ticagrelor, b'attenzjoni speċjali għall-pazjenti ta' aktar minn 75 sena, pazjenti b'indeboliment renali moderat/qawwi u dawk li qed jieħdu kura flimkien b'imblokkatur tar-riċettur tal-angiotensin (Angiotensin Receptor Blocker, ARB).

### Zieda fil-uric acid

Tista' sseħħ iperuricemija waqt il-kura b'ticagrelor (ara sezzjoni 4.8). Hija rakkomandata l-kawtela meta jingħata ticagrelor f'pazjenti bi storja ta' iperuricemija jew artrite tal-gotta. Bħala miżura ta' prekawzjoni, l-użu ta' ticagrelor f'pazjenti b'nefropatija ta' uric acid mhuwiex rakkomandat.

### Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP)

Ġiet irrappurtata Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) f'każijiet rari hafna bl-użu ta' ticagrelor. Din hija kkaratterizzata minn tromboċitopenija u minn anemija emolitika mikroangjopatika assoċjata jew ma' sejbiet newroloġiċi, disfunzjoni tal-kliewi jew deni. TTP hija kondizzjoni potenzjalment fatali li teħtieġ kura minnufih inkluż plazmaferezi.

### Interferenza ma' testijiet tal-funzjoni tal-pjastrini biex tiġi dijanjostikata tromboċitopenja indotta mill-eparina (HIT)

Fit-test tal-attivazzjoni tal-pjastrini indotta mill-eparina (HIPA) użat biex tiġi dijanjostikata HIT, l-antikorpi tal-fattur 4 kontra l-pjastrini/eparina fis-seru tal-pazjent jattivaw il-pjastrini ta' donaturi b'saħħithom fil-preżenza tal-eparina.

Ġew irrappurtati riżultati negattivi foloz f'test tal-funzjoni tal-pjastrini (li għandhom jinkludu, iżda jistgħu ma jkunux limitati għat-test HIPA) għall-HIT f'pazjenti li ngħataw ticagrelor. Dan huwa relatat mal-inibizzjoni tar-riċettur P2Y<sub>12</sub> fuq il-pjastrini tad-donaturi b'saħħithom fit-test minn ticagrelor fis-seri/plażma tal-pazjent. Hija meħtieġa informazzjoni dwar trattament konkomitanti b'ticagrelor għall-interpretazzjoni tat-testijiet tal-funzjoni tal-pjastrini HIT.

F'pazjenti li żviluppaw HIT, għandu jiġi vvalutat il-benefiċċju-riskju ta' trattament kontinwat b'ticagrelor, meta jiġi kkunsidrat kemm l-istat protrombotiku ta' HIT kif ukoll ir-riskju miżjud ta' fsada bi trattament antikoagulanti u bi ticagrelor konkomitanti.

### Oħrajn

Mir-relazzjoni li dehret fi PLATO bejn id-doża ta' manteniment ASA u l-effikaċja relattiva ta' ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel, l-għoti ta' ticagrelor fl-istess hin ma' doża ta' manteniment għolja ta' ASA (>300 mg) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

### Twaqqif prematur

It-twaqqif prematur ta' kwalunkwe terapija kontra l-plejtlets, inkluż Brilique, jista' jwassal f'zieda ta' riskju ta' mewt kardjovaskulari (CV), MI jew attack ta' puplesija minhabba l-marda tal-pazjent. It-twaqqif prematur tal-kura għandu jiġi evitat.

#### Sodium

Brilique fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ticagrelor huwa primarjament sottostrat ta' CYP3A4 u inibitur ħafif ta' CYP3A4. Ticagrelor huwa wkoll sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u inibitur dgħajef ta' P-gp u jista' jżid l-esponiment għas-sottostrati ta' P-gp.

#### Effetti ta' prodotti mediċinali u prodotti oħra fuq ticagrelor

##### Inibituri ta' CYP3A4

- *Inibituri qawwija ta' CYP3A4* – L-għoti ta' ketoconazole ma' ticagrelor zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' ticagrelor b'2.4 u 7.3 drabi, rispettivament. Is- $C_{max}$  u l-AUC tal-metabolit attiv tnaqqsu b'89% u b'56% rispettivament. Inibituri oħra qawwija ta' CYP3A4 (clarithromycin, nefazadone, ritonavir u azatanavir) huma mistennija li jkollhom effetti simili u għalhekk l-użu ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 flimkien ma' ticagrelor huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
- *Inibituri moderati ta' CYP3A4* – L-għoti f'daqqa ta' diltiazem ma' ticagrelor zied is- $C_{max}$  ta' ticagrelor b'69% u l-AUC b'2.7 drabi u naqsu s- $C_{max}$  tal-metabolit attiv bi 38% u l-AUC ma nbidilx. Ma kienx hemm effett ta' ticagrelor fuq il-livelli fil-plażma ta' diltiazem. Inibituri moderati oħrajn ta' CYP3A4 (eż amprenavir, aprepitant, erythromycin u fluconazole) ikunu mistennija li jkollhom effett simili u jistgħu jingħataw ukoll ma' ticagrelor.
- Ġiet osservata zieda ta' darbtejn aktar l-espożizzjoni ta' ticagrelor wara l-konsum ta' kuljum ta' kwantitajiet kbar ta' meraq tal-grejpfrut (3 x 200 ml). Dan id-daqs taż-zieda fl-espożizzjoni mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti għall-parti l-kbira tal-pazjenti.

##### Indutturi ta' CYP3A4

L-għoti ta' rifampicin ma' ticagrelor naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC bi 73% u b'86% rispettivament. Is- $C_{max}$  tal-metabolit attiv ma nbidilx u l-AUC naqqas b'46% rispettivament. Indutturi oħrajn ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) ikunu mistennija li jnaqqsu l-esponiment għal ticagrelor ukoll. L-għoti ta' ticagrelor f'daqqa ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 jista' jnaqqas l-esponiment u l-effikaċja ta' ticagrelor u għalhekk l-użu tagħhom flimkien ma' ticagrelor huwa skoraggūt.

##### Cyclosporine (inibitur ta' P-gp u CYP3A4)

L-għoti flimkien ta' cyclosporine (600 mg) ma' ticagrelor zied ticagrelor  $C_{max}$  u AUC daqs 2.3 drabi u 2.8 drabi, rispettivament. L-AUC tal-metabolit attiv żdiedet bi 32% u s- $C_{max}$  naqqas bi 15% fil-preżenza ta' cyclosporine.

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' ticagrelor flimkien ma' sustanzi attivi oħrajn li huma inibituri qawwijin ta' P-gp u inibituri moderati ta' CYP3A4 (e.g. verapamil, quinidine) li jistgħu wkoll iżidu l-esponiment għal ticagrelor. Jekk l-assocjazzjoni ma tistax tiġi evitata, l-użu flimkien tagħhom għandu jsir b'kawtela.

##### Oħrajn

Studji dwar interazzjoni farmakoloġika klinika wrew li l-għotja ta' ticagrelor ma' heparin, enoxaparin u ASA jew desmopressin ma kellha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' ticagrelor jew il-metabolit attiv tiegħu jew fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlets ikkawżata mill-ADP meta mqabbla ma' ticagrelor waħdu. Jekk ikun indikat b'mod kliniku, mediċini li jibdlu l-emostasi għandhom jintużaw b'kawtela f'daqqa ma' ticagrelor.

Ġiet osservata espożizzjoni mdewma u mnaqqsa għal inibituri ta' P2Y<sub>12</sub> orali, inkluż ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu, f'pazjenti b'ACS ikkurati bil-morfina (tnaqqis ta' 35 % fl-espożizzjoni ta'

ticagrelor). Din l-interazzjoni tista' tkun relatata ma' motilità gastrointestinale mnaqqsa u tista' tapplika għal opjojdi oħra. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa, iżda d-dejta tindika l-potenzjal għal effikaċja mnaqqsa ta' ticagrelor f'pazjenti li jingħataw ticagrelor u l-morfina flimkien. F'pazjenti b'ACS, li fihom ma tistax ma tingħataw il-morfina u li fuqhom l-inibizzjoni mgħaġġla ta' P2Y<sub>12</sub> titqies bħala kruċjali, jista' jiġi kkunsidrat l-użu ta' inibitur ta' P2Y<sub>12</sub> parenterali.

### Effetti ta' ticagrelor fuq prodotti mediċinali oħra

#### Prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP3A4

- *Simvastatin* – L-ghoti ta' ticagrelor flimkien ma' simvastatin żied is-C<sub>max</sub> ta' simvastatin b'81% u l-AUC b'56% u żied is-C<sub>max</sub> tal-aċidu ta' simvastatin b'64% u l-AUC b'52% b'xi whud miż-żidiet individwali jiżdiedu bid-doppju jew bi 3 darbiet. L-ghoti ta' ticagrelor ma' doži ta' simvastatin oghla minn 40 mg kuljum jista' jikkawża reazzjonijiet avversi ta' simvastatin u għandha titqies mal-benefiċċji li jista' jkollu. Ma kienx hemm effett ta' simvastatin fuq il-livelli fil-plażma ta' ticagrelor. Ticagrelor jista' jkollu effett simili fuq lovastatin. L-użu ta' ticagrelor f'daqqa ma' doži ta' simvastatin jew lovastatin oghla minn 40 mg mhux rakkomandat.
- *Atorvastatin* – L-ghoti ta' atorvastatin u ticagrelor żied is-C<sub>max</sub> tal-aċidu ta' atorvastatin bi 23% u l-AUC b'36%. Żidiet simili fl-AUC u s-C<sub>max</sub> deheru għal metaboli kollha tal-aċidu ta' atorvastatin. Dawn iż-żidiet mhumiex meqjusin klinikament sinifikanti.
- Effett simili fuq statins oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP3A4 ma jistax jiġi eskluż. Pazjenti fi PLATO li kienu qed jirċievu ticagrelor ħadu varjetà ta' statins, mingħajr thassib dwar assoċjazzjoni mas-sigurtà tal-istatin fost 93% tal-grupp PLATO li kienu qed jieħdu dawn il-prodotti mediċinali.

Ticagrelor huwa inibitur ħafif ta' CYP3A4. L-ghoti f'daqqa ta' ticagrelor ma' sottostrati ta' CYP3A4 b'indici terapewtiċi dojq (i.e. cisapride jew alkalojdi ergot) mhux rakkomandat, minhabba li ticagrelor jista' jżid l-esponiment ta' dawn il-mediċini.

#### Sottostrati ta' P-gP (inkluż digoxin, cyclosporine)

L-ghoti flimkien ma' ticagrelor żied is-C<sub>max</sub> ta' digoxin b'75% u l-AUC b'28%. Il-medja tal-aktar livelli baxxi ta' digoxin żidiedu b'madwar 30% meta ngħataw ma' ticagrelor b'xi żidiet massimi individwali laħqu d-doppju. Fil-preżenza ta' digoxin, is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu ma kinux affettwati. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq kliniku u/jew tal-laboratorju meta jkunu qed jingħataw prodotti mediċinali dipendenti mill-P-gP b'indici terapewtiċi dejjaq bħal digoxin flimkien ma' ticagrelor.

Ma kien hemm ebda effett ta' ticagrelor fuq il-livelli ta' cyclosporine fid-dem. L-effett ta' ticagrelor fuq substrati ta' P-gp oħrajn ma ġiex studjat.

#### Prodotti mediċinali metabolizzati min CYP2C9

L-ghoti ta' ticagrelor ma' tolbutamide ma kkawża l-ebda bidla tal-livelli fil-plażma tal-ebda wieħed mill-prodotti mediċinali, li jissuggerixxi li ticagrelor mhux inibitur ta' CYP2C9 u mhux probabbli li jibdel il-metaboliżmu medjat mis-CYP2C9 ta' prodotti mediċinali bħal warfarina u tolbutamide.

#### Rosuvastatin

Ticagrelor jista' jaffettwa l-eliminazzjoni mill-kliewi ta' rosuvastatin, u b'hekk iżid ir-riskju ta' akkumulazzjoni ta' rosuvastatin. Għalkemm il-mekkaniżmu eżatt mhux magħruf, f'xi każijiet, l-użu konkomitanti ta' ticagrelor u rosuvastatin wassal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, zieda fil-livell ta' CPK u rabdomijolizi.

#### Kontraċettivi orali

L-ghoti flimkien ta' ticagrelor u levonorgestrel u ethinyl estradiol żied l-esponiment għal ethinyl estradiol b'madwar 20% iżda ma bidilx il-farmakokinetika ta' levonorgestrel. Mhux mistenni xi effett ta' rilevanza klinika fuq l-effikaċja tal-kontraċettivi orali meta levonorgestrel u ethinyl estradiol jingħataw flimkien ma' ticagrelor.

#### Mediċini magħrufa li jikkawżaw bradikardija

Minhabba osservazzjonijiet ta' pawżi ventrikulari u bradikardija l-aktar asintomatiċi, għandha tingħata kawtela meta ticagrelor jingħata flimkien ma' mediċini magħrufa li jikkawżaw bradikardija (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, m'hemmx evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti fi provi PLATO wara li ingħata flimkien ma' mediċina waħda jew aktar magħrufa li jikkawżaw bradikardija (eż. 96% imblukkatur beta, 33% imblukkatur tal-kanal tal-calcium diltiazem u verapamil u 4% digoxin).

#### Terapija oħra fl-istess hin

Fi studji kliniċi, ticagrelor ingħata ta' spiss ma' ASA, inibituri tal-pompi tal-protoni, statins, imblukkatur tal-beta, inibituri tal-angiotensin converting enzyme (ACE) u imblukkatur tar-riċetturi tal-angiotensin hekk kif kien meħtieġ għall-kundizzjonijiet l-oħra li kienu jsofru minnhom għal żmien twil kif ukoll heparin, heparin ta' piż molekulari baxx u inibituri GpIIb/IIIa minn ġol vina għal perijodi qosra (ara sezzjoni 5.1). Ma deherx li kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti b'dawn il-prodotti mediċinali.

L-għoti ta' ticagrelor ma' heparin, enoxaparin jew desmopressin ma kellu l-ebda effett fuq il-hin ta' thromboplastin parzjali attiv (aPPT), hin ta' koagulazzjoni attiv (ACT) jew assaġġi ta' fattur Xa. Iżda, minhabba li jista' jkun hemm interazzjonijiet farmakodinamiċi, għandha tingħata kawtela meta ticagrelor jingħata f'daqqa ma' mediċini magħrufa li jibdlu l-emostasi.

Minhabba rapporti ta' abnormalitajiet ta' fsada fil-ġilda b'SSRIs (eż. paroxetine, sertraline u citalopram) hija rakkomandata l-kawtela meta jingħataw ma' ticagrelor għax jista' jiżjed ir-riskju ta' fsada.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw mezzi ta' kontraċezzjoni effettivi biex jevitaw li joħroġu tqal waqt terapija bi ticagrelor.

#### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ticagrelor f'nisa waqt it-tqala. Studji fl-animali kellhom tossiċità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ticagrelor mhux rakkomandat waqt it-tqala.

#### Treddiġh

Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali urew li ticagrelor u l-metaboliti tiegħu joħroġu mal-halib (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Trid tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddiġh jew titwaqqafx it-terapija b'ticagrelor billi jitqiesu l-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

#### Fertilità

Ticagrelor ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' animali maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3)

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ticagrelor m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Matul il-kura b'ticagrelor, ġew irrapportati sturdament u konfużjoni. Għalhekk, il-pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' ticagrelor ġie evalwat f'żewġ provi kliniċi kbar ta' fażi 3 (PLATO u PEGASUS) li kienu jinkludu iktar minn 39,000 pazjent (ara sezzjoni 5.1).



Fi PLATO, il-pazjenti fuq ticagrelor kellhom incidenza oghla ta' twaqqif meta mqabbel ma dawk fuq clopidogrel minhabba avvenimenti avversi (7.4% vs. 5.4%). F'PEGASUS, il-pazjenti fuq ticagrelor kellhom incidenza ta' twaqqif oghla minhabba avvenimenti avversi meta mqabbel ma' terapija ASA wahedha (16.1% ghal ticagrelor 60 mg b'ASA vs. 8.5% ghal terapija ASA wahedha). L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni f'pazjenti kkurati b'ticagrelor kienu fsada u dispnea (ara sezzjoni 4.4).

#### Lista tabulata reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu identifikati wara studji jew ġew irrapportati wara l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'ticagrelor (Tabella 1).

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) ta' MedDRA. Fi hdan kull SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-kategorija ta' frekwenza u pprezentati skont is-serjeta tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli).

**Tabella 1 – Reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza u s-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)**

SOC	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Mhux magħruf
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</i>			Fsada tat-tumuri <sup>a</sup>	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Fsada b'disturbi fid-demem <sup>b</sup>			Purpura Tromboċitopenika Trombotika <sup>c</sup>
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			Sensittività eċċessiva inkluż anġjoedema <sup>c</sup>	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Iperuricemija <sup>d</sup>	Gotta/Artrite tal-Gotta		
<i>Disturbi psikjatriċi</i>			Konfużjoni	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Sturdament, Sinkope, Uġigh ta' ras	Emorragija mill-moħħ <sup>m</sup>	
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			Emorragija mill-ġhajnejn <sup>e</sup>	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>		Vertigo	Emorragija mill-widnejn	
<i>Disturbi fil-qalb</i>				Bradiaritmija, imblokk AV <sup>c</sup>
<i>Disturbi vaskulari</i>		Pressjoni baxxa		

SOC	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Mhux maghruf
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Dispnea	Fsada mis-sistema respiratorja <sup>f</sup>		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		Emorragija gastrointestin ali <sup>g</sup> , Dijarea, Dardir, Dispnea, Stitikezza	Emorragija retroperitonali	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Fsada minn taħt il-ġilda jew mill-ġilda <sup>h</sup> , Raxx, Ħakk		
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			Fsada mill-muskoli <sup>i</sup>	
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		Fsada mill-passaġġ tal-apparat tal-awrina <sup>j</sup>		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Fsada mis-sistema riproduttiva <sup>k</sup>	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fil-kreatinina fid-dem <sup>d</sup>		
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>		Emorragija wara operazzjoni, Fsada trawmatika <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> eż. fsada mill-kanċer tal-bużżieqa tal-awrin, kanċer tal-istonku, kanċer tal-kolon

<sup>b</sup> eż. tendenza ikbar li titbenġel, ematoma spontanja, dijatezi emorragika

<sup>c</sup> Identifikati f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

<sup>d</sup> Frekwenzi derivati minn osservazzjonijiet fil-laboratorju (Żidiet fl-uric acid sa >limitu ta' fuq tan-normal mil-linja bażi taħt jew fi hdan il-medda ta' referenza. Żidiet fil-kreatinina ta' >50% mil-linja bażi) u frekwenza ta' rapporti ta' avvenimenti avversi mhux ipproċessati.

<sup>e</sup> eż. fsada konguntivali, mir-retina, mill-ghajn

<sup>f</sup> eż. epistassi, emoptisi

<sup>g</sup> eż. fsada mill-hanek, emorragija rettali, emorragija minn ulċera fl-istonku

<sup>h</sup> eż. ekkimozi, emorragija mill-ġilda, petekkji

<sup>i</sup> eż. ematrozi, emorragija fil-muskoli

<sup>j</sup> eż. ematurja, ċistite emorragika

<sup>k</sup> eż. emorragija mill-vaġina, ematospermja, emorragija wara l-menopawża

<sup>l</sup> eż. kontużjoni, ematoma trawmatika, emorragija trawmatika

<sup>m</sup> eż. Emorragija intrakranjali relatata mal-proċedura, trawmatika jew spontanja

## Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

### Fsada

#### *Sejbiet ta' fsada fi PLATO*

L-eżitu globali tar-rati ta' fsada fl-istudju PLATO huma murija fit-Tabella 2.

**Tabella 2 – Analizi tal-avvenimenti ta' fsada globali, stimi ta' Kaplan-Meier wara 12-il xahar (PLATO)**

	<b>Ticagrelor 90 mg darbtejn kujum N=9235</b>	<b>Clopidogrel N=9186</b>	<b>valur-p*</b>
PLATO Totali Maġġuri	11.6	11.2	0.4336
PLATO Maġġuri Fatali/Ta' theddida għall-ħajja	5.8	5.8	0.6988
Mhux-CABG PLATO Maġġuri	4.5	3.8	0.0264
Mhux-Proċedurali PLATO Maġġuri	3.1	2.3	0.0058
PLATO Totali Maġġuri + Minuri	16.1	14.6	0.0084
Mhux-Proċedurali PLATO Maġġuri + Minuri	5.9	4.3	<0.0001
TIMI-definit Maġġuri	7.9	7.7	0.5669
TIMI-definit Maġġuri + Minuri	11.4	10.9	0.3272

**Definizzjonijiet tal-Kategorija ta' Fsada:**

**Maġġuri Fatali/Fsada ta' theddida għall-ħajja:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' >50 g/L tal-emoglobina jew ≥4 unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi; jew fatali; jew ġol-kranju; jew ġol-perikardju b'tamponaġġ kardijaku; jew b'xokk ipovolimiku jew pressjoni baxxa severa li teħtieġ pressors jew operazzjoni.

**Maġġuri Ohrajn:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' 30-50 g/L tal-emoglobina jew trasfużjoni ta' 2-3 unitajiet ta' ċelloli homor; jew li jikkawża diżabbiltà sinifikanti.

**Fsada Minuri:** Teħtieġ intervent mediku biex titwaqqaf jew tikkura l-fsada.

**Fsada TIMI Maġġuri:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' >50 g/L tal-emoglobina jew fsada ġol-kranju.

**Fsada TIMI Minuri:** Klinikament viżibbli bu tnaqqis ta' 30-50 g/L tal-emoglobina.

\*valur-p ikkalkolat mill-mudell ta' perikli proporzjonali ta' CoX b'grupp ta' kura bħala l-varjabbli ta' spjegazzjoni biss.

Ticagrelor u clopidogrel fl-istudju PLATO ma kellhomx rati differenti ta' fsada Fatali Maġġuri/Ta' theddida għall-ħajja, Fsada PLATO Maġġuri totali, fsada TIMI Maġġuri, jew fsada TIMI Minuri (Tabella 3). Madankollu, kien hemm iktar fsada PLATO Maġġuri + Minuri kkombinata ma' ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel. Numru żgħir ta' pazjenti fl-istudju PLATO kellhom fsadiet fatali: 20 (0.2%) għal ticagrelor u 23 (0.3%) għal clopidogrel (ara sezzjoni 4.4).

L-età, is-sess, il-piż, ir-razza, ir-reġjun ġeografiku, il-kundizzjonijiet konkomitanti, it-terapiji konkomitanti u l-passat mediku, inkluż attakk ta' puplesija jew attakk iskemiku temporanju, kollha kemm huma ma setgħux ibassru la fsada globali u lanqas fsada Maġġuri PLATO mhux relatata mal-proċedura. Għalhekk, l-ebda grupp partikolari ma kien identifikat li jkollu riskju għal kwalunkwe tip ta' fsada.

**Fsada relatata mas-CABG:**

Fi PLATO, 42% tal-1584 pazjent (12% tal-koorti) li għamlu operazzjoni CABG kellhom Fsada PLATO Fatali Maġġuri/Ta' theddida għall-ħajja bl-ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Fsada fatali tas-CABG seħħet f'6 pazjenti f'kull grupp ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

**Fsada mhux relatata mas-CABG u fsada mhux relatata mal-proċedura:**

Ticagrelor u clopidogrel ma kienux differenti fil-fsada mhux relatata mas-CABG PLATO – definita Fsada Maġġuri Fatali/Ta' theddida għall-ħajja, iżda dik definita-PLATO Maġġuri Totali, TIMI Maġġuri, u TIMI Minuri + Minuri kienu iktar komuni b'ticagrelor. B'mod simili, meta tneħhi l-fsadiet kollha relatati mal-proċedura, kien hemm aktar fsada b'ticagrelor milli b'clopidogrel (Tabella 3). It-twaqqif tal-kura minhabba fsada mhux relatata mal-proċedura kienet aktar komuni għal ticagrelor (2.9%) milli għal clopidogrel (1.2%; p<0.001).

**Fsada ġol-kranju:**

Kien hemm iktar każijiet ta' fsada ġol-kranju mhux minhabba l-proċedura b'ticagrelor (n=27 każ f'26 pazjent, 0.3%) milli b'clopidogrel (n=14-il każ ta' fsada, 0.2%), li minnhom 11-il każ ta' fsada

b'ticagrelor u każ wiehed bi clopidogrel kienu fatali. Ma kienx hemm differenza fin-numru globali ta' kazijiet fatali ta' fsada.

*Sejbiet ta' fsada f'PEGASUS*

L-eżiti globali ta' avvenimenti ta' fsada fl-istudju PEGASUS huma murija fit-Tabella 5.

Tabella 3 – Analizi tal-avvenimenti globali ta' fsada, stimi ta' Kaplan-Meier wara 36 xahar (PEGASUS)

	<b>Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum + ASA N=6958</b>		<b>ASA wahdu N=6996</b>	
<b>Punti ta' Tmiem tas-Sigurtà</b>	<b>KM%</b>	<b>Proporzjon ta' Periklu (95% CI)</b>	<b>KM%</b>	<b>valur-p</b>
<b>Kategoriji ta' fsada TIMI-definiti</b>				
TIMI Maġġuri	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatali	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
ICH	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
TIMI Maġġuri Iehor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Maġġuri jew Minuri	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Maġġuri jew Minuri jew li jehtieg atenzjoni medika	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
<b>Kategoriji ta' PLATO-definiti</b>				
PLATO Maġġuri	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatali/Ta' theddida għall-hajja	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
PLATO Maġġuri Iehor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Maġġuri jew Minuri	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

**Definizzjonijiet tal-kategoriji ta' fsada:**

**TIMI Maġġuri:** Fsada fatali, JEW kwalunkwe fsada ġol-kranju, JEW sinjali klinikament evidenti ta' emorragija assoċjata ma' tnaqqis fl-emoglobina (Hgb) ta'  $\geq 50$  g/L, jew meta l-Hgb mhijjex disponibbli, tnaqqis fl-ematokrit (Hct) ta' 15%.

**Fatali:** Avveniment ta' fsada li jwassal direttament għal mewt fi żmien 7 ijiem.

**ICH:** Emorragija ġol-kranju.

**TIMI Maġġuri Iehor:** Fsada TIMI mhux ICH Maġġuri mhux fatali.

**TIMI Minuri:** Klinikament Evidenti b' tnaqqis ta' 30-50 g/L fl-emoglobina.

**TIMI Li Jehtieg atenzjoni medika:** Li jehtieg intervent, JEW li jwassal għal rikoveru l-isptar, JEW li jwassal għal evalwazzjoni.

**PLATO Maġġuri Fatali/ta' theddida għall-hajja:** Fsada fatali, JEW kwalunkwe fsada ġol-mohħ, ġol-perikardju b' tamponaġġ kardijaku, JEW b' xokk ipovolemiku jew pressjoni baxxa severa li tehtieg pressors/inotropi jew kirurgija JEW klinikament evidenti b' tnaqqis ta'  $>50$  g/L fl-emoglobina jew  $\geq 4$  unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi.

**PLATO Maġġuri Iehor:** B' dizattivazzjoni sinifikanti, JEW klinikament evidenti b' tnaqqis ta' 30-50 g/L fl-emoglobina, JEW 2-3 unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi.

**PLATO Minuri:** Jehtieg intervent mediku biex titwaqqaf jew tiġi kkurata l-fsada.

F'PEGASUS, fsada TIMI Maġġuri għal ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum kienet oghla għal ASA waħdu. Ma kien osservat l-ebda riskju ikbar ta' fsada għal fsada fatali u kienet osservata biss zieda żgħira f'emorragji ġol-kranju, meta mqabbel ma' terapija b'ASA waħdu. Kien hemm ftit avvenimenti ta' fsada fatali fl-istudju, 11 (0.3%) għal ticagrelor 60 mg u 12 (0.3%) għal terapija b'ASA waħdu. Ir-riskju ikbar osservat ta' fsada TIMI Maġġuri b'ticagrelor 60 mg kien prinċipalment minħabba frekwenza oghla ta' episodji ta' fsada TIMI Ohrajn Maġġuri mmexxija minn avvenimenti fl-SOC gastrointestinali.

Mudelli ta' fsada ikbar simili għal TIMI Maġġuri kienu osservati għall-kategoriji ta' fsada TIMI Maġġuri jew Minuri u PLATO Maġġuri u PLATO Maġġuri jew Minuri (ara Tabella 3). It-twaqqif ta' kura minħabba fsada kien iktar komuni b'ticagrelor 60 mg meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (6.2% u 1.5%, rispettivament). Il-maġġoranza ta' dawn l-episodji ta' fsada kienu inqas severi (ikklassifikati bhala TIMI Li jehtieg' attenzjoni medika), eż. epistassi, tbenġil u ematomi.

Il-profil ta' fsada ta' ticagrelor 60 mg kien konsistenti f'diversi sottogruppi ddefiniti minn qabel (eż. skont l-età, is-sess, il-piż, ir-razza, ir-reġjun ġeografiku, il-kundizzjonijiet konkomitanti, it-terapija konkomitanti u l-passat mediku) għal avvenimenti ta' fsada TIMI Maġġuri, TIMI Maġġuri jew Minuri u PLATO Maġġuri.

Fsada ġol-kranju:

Kienu rrapportati ICHs spontanji b'rati simili għal ticagrelor 60 mg u terapija ASA waħedha (n=13, 0.2% fiż-żewġ gruppi ta' kura). ICHs trawmatiċi u proċedurali wrew zieda minuri b'kura ta' ticagrelor 60 mg, (n=15, 0.2%) meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (n=10, 0.1%). Kien hemm 6 ICHs fatali b'ticagrelor 60 mg u 5 ICHs fatali b'terapija ASA waħedha. L-inciżenza ta' fsada ġol-kranju kienet baxxa fiż-żewġ gruppi ta' kura minħabba l-fatturi ta' komorbożità u ta' riskju CV sinifikanti.

#### Dispnea

Dispnea, sensazzjoni ta' qtugh ta' nifs, hija rrapportata minn pazjenti kkurati bi ticagrelor. Fi PLATO, episodji avversi (adverse events, AE) ta' dispnea (dispnea, dispnea f'serhan, dispnea waqt eżerċizzju, dispnea parossimali notturna u dispnea notturna), meta kkombinati, ġew irrapportati minn 13.8% tal-pazjenti kkurati b'ticagrelor u minn 7.8% tal-pazjenti kkurati bi clopidogrel. Fi 2.2% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor u minn 0.6% li kienu qed jieħdu clopidogrel l-investigaturi qiesu li dispnea kawżalment relatata mal-kura fl-istudju PLATO u xi ftit kienu serji (0.14% ticagrelor; 0.02% clopidogrel), (ara sezzjoni 4.4). Hafna mis-sintomi rrapportati ta' dispnea kienu hfief għal moderati fl-intensità tagħhom, u hafna minnhom ġew irrapportati bhala episodji waħdieni kmieni wara l-bidu tal-kura.

Meta mqabbla ma' clopidogrel, pazjenti b'ażżma/COPD ikkurati b'ticagrelor jista' jkollhom riskju miżjud ta' li jesperjenzaw dispnea mhux serja (3.29% ticagrelor kontra 0.53% clopidogrel) u dispnea serja (0.38% ticagrelor kontra 0.00% clopidogrel). F'termini assoluti, dan ir-riskju kien oghla milli fil-popolazzjoni ġenerali ta' PLATO. Tricagrelor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' ażżma u/jew COPD (ara sezzjoni 4.4).

Madwar 30% tal-episodji għaddew wara 7 ijiem. PLATO inkluda pazjenti b'kollass kongestiv tal-qalb tal-linja bażi, COPD jew ażżma; dawn il-pazjenti, u l-anzjani, kienu aktar probabbli li jirrapportaw dispnea. Għal ticagrelor, 0.9% tal-pazjenti waqfu l-mediċina ta' studju minħabba dispnea meta mqabbel ma' 0.1% li kienu qed jieħdu clopidogrel. L-inciżenza oghla ta' dispnea bi ticagrelor mhijiex assoċjata ma' mard tal-qalb jew tal-pulmun ġdid jew aggravar tiegħu (ara sezzjoni 4.4). Ticagrelor ma jaffettwax testijiet tal-funzjoni pulmonari

F'PEGASUS, kienet irrapportata dispnea f'14.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum u f'5.5% tal-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu ASA waħdu. Bhal fi PLATO, il-biċċa l-kbira tad-dispnea kienet ta' intensità hafifa sa moderata (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li rrapportaw dispnea kellhom it-tendenza li kienu ikbar fl-età u aktar spiss kellhom dispnea, COPD jew ażżma fil-linja bażi.

### Investigazzjonijiet

Židiet fil-livelli ta' uric acid: Fi PLATO, l-uric acid fis-serum ždiedet għal aktar mil-limitu ta' fuq tan-normal fi 22% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ticagrelor imqabbla ma' 13% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu clopidogrel. In-numri korrispondenti f'PEGASUS kienu ta' 9.1%, 8.8% u 5.5% għal ticagrelor 90 mg, 60 mg u placebo, rispettivament. Il-medja ta' uric acid fis-serum ždied b'madwar 15% b'ticagrelor meta mqabbla ma' madwar 7.5% bi clopidogrel u wara li l-kura twaqqfet, naqset għal madwar 7% fuq ticagrelor iżda ma deherx tnaqqis għal clopidogrel. F'PEGASUS, kienet instabet žieda riversibbli fil-livelli medji ta' uric acid ta' 6.3% u 5.6% għal ticagrelor 90 mg u 60 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 1.5% fil-grupp ta' placebo. F'PLATO, il-frekwenza ta' artrite bil-gotta, kienet ta' 0.2% għal ticagrelor vs. 0.1% għal clopidogrel. In-numri korrispondenti għal gotta/artrite bil-gotta f'PEGASUS kienu ta' 1.6%, 1.5% u 1.1% għal ticagrelor 90 mg, 60 mg u placebo, rispettivament.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Ticagrelor huwa tollerat sew f'dozi waħidhom sa' 900 mg. Tossiċità gastro-intestinali illimitat id-doża fi studju wieħed fejn doża waħda kienet miżjuda. Reazzjonijiet avversi oħra li kellhom sinifikat kliniku li jistgħu jsehħu b'doża eċċessiva jinkludu dispnea u pawżi ventrikulari (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' doża eċċessiva, jistgħu jsehħu r-reazzjonijiet avversi ta' hawn fuq u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ bl-ECG.

S'issa m'hemmx antidotu li hu magħruf li jreġġa' lura l-effetti ta' ticagrelor, u ticagrelor ma jistax jitneħħa bid-dijalizi (ara sezzjoni 5.2). Il-kura għal doża eċċessiva għandha ssegwi il-prattika medika standard. L-effett ta' doża eċċessiva ta' ticagrelor huwa mistenni li jkun riskju fit-tul ta' fsada assoċjata mal-inibizzjoni tal-plejtlets. It-trasfużjoni tal-plejtlets hija improbabbli li tkun ta' benefiċċju kliniku f'pazjenti bi fsada (ara sezzjoni 4.4). Jekk issehħ fsada, għandhom jittiehdu miżuri xierqa oħrajn.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri tat- taġħqid tal-plejtlits jeskludi heparin, Kodiċi ATC: B01AC24

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Brilique fih ticagrelor, li hu membru ta' klassi kimika cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), li hu antagonist tar-riċettur P2Y<sub>12</sub> orali, li jaġixxi direttament, selettiv u li jeħel b'mod riversibbli li jipprevjeni l-attivazzjoni u l-aggregazzjoni ta' plejtlits dipendenti fuq P2Y<sub>12</sub> medjati b'ADP. Ticagrelor ma jimpedixxi it-twaħħil ta' ADP iżda meta mwahhal mar-riċettur P2Y<sub>12</sub> huwa jimpedixxi transduzzjoni tas-sinjali, indotta minn ADP. Minhabba li plejtlits jippartecipaw fil-bidu u/jew fl-evoluzzjoni ta' kumplikazzjonijiet trombotiċi ta' marda aterosklerotika, l-inibizzjoni tal-funzjoni tal-plejtlits intweriet li tnaqqas ir-riskju ta' episodji CV bħal mewt, MI jew puplesija.

Ticagrelor iżid ukoll il-livelli ta' adenosine endoġenuzi lokali billi jinibixxi t-trasportatur nukleoside ekwilibrattiv -1 (ENT-1).

Ticagrelor għe ddokumentat li jżid l-effetti li għejjin, indotti minn adenosine f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'ACS: vażodilazzjoni (imkejla b'żidiet fil-flussi tad-demem koronarji f'voluntiera b'saħħithom u f'pazjenti b'ACS; uġiġh ta' ras), inibizzjoni tal-funzjoni tal-plejtlits (f'demm sħiħ uman *in vitro*) u dispnea. Madankollu, rabta bejn iż-żidiet osservati f'eżiti ta' adenosine u dawk kliniċi (eż. morbidità-mortalità) ma hargitx b'mod ċar.

### Effetti farmakodinamiċi

#### Bidu tal-azzjoni

F'pazjenti fuq mard tal-qalb stabbli (CAD – Coronary Artery Disease) fuq ASA, ticagrelor wera li jibda jkollu effett farmakoloġiku malajr hekk kif indikat mill-medja tal-aggregazzjoni tal-inibizzjoni tal-plejtlits (IPA – inhibition of platelet aggregation) għal ticagrelor wara 0.5 sigħat wara doża tal-bidu ta' 180 mg ta' madwar 41%, bl-ogħla effett IPA ta' 89% minn 2-4 sigħat wara d-doża u miżmuma bejn 2-8 sigħat. 90% tal-pazjenti kellhom estent IPA finali ta' >70% wara sagħtejn mid-doża.

#### Tmiem tal-azzjoni

Jekk proċedura CABG hija ppjanata, riskju ta' fsada b'ticagrelor hu akbar meta mqabbel ma clopidogrel meta jiġi mwaqqaf anqas minn 96 siegħa qabel il-proċedura.

#### Dejta dwar il-qlib

Meta jsir qlib minn clopidogrel 75 mg għal ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum ikun hemm żieda fl-IPA assolut ta' 26.4% u meta jsir qlib minn ticagrelor għal clopidogrel ikun hemm tnaqqis fl-IPA assolut ta' 24.5%. Il-pazjenti jistgħu jinqalbu minn clopidogrel għal ticagrelor mingħajr ebda interruzzjoni fl-effett kontra l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-evidenza klinika għall-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor hija derivata minn żewġ provi ta' fażi 3:

- L-istudju PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], paragon ta' ticagrelor ma' clopidogrel, li t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA u terapija standard oħra.
- L-istudju PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], paragon ta' ticagrelor flimkien ma' terapija ASA ma' ASA waħedha.

#### Studju PLATO (Sindromi Koronarji Akuti)

L-istudju PLATO kien jinkludi 18,624 pazjent li pprezentaw rwieħhom fi żmien 24 siegħa minn meta kellhom l-ewwel sintomi tal-aŋġina mhux stabbli (UA), infart mijokardijaku mingħajr żieda fl-ST (NSTEMI) jew infart mijokardijaku b'żieda fl-ST (STEMI), u l-ewwel ingħataw kura medika, jew permezz ta' intervent perkutanju fil-koronarji (PCI), jew permezz ta' CABG.

#### Effikaċja klinika

Flimkien ma' ASA meħud kuljum, ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum wera superjorità għal 75mg clopidogrel kuljum biex jevita l-punt ta' tmiem kompost ta' mewt CV, MI jew attakk ta' puplesija, bid-differenza xprunata minn mewt CV u MI. Il-pazjenti irċievew doża tal-bidu ta' 300 mg clopidogrel (600 mg setgħu jingħataw jekk kellhom PCI) jew 180 mg ticagrelor.

Ir-riżultat deher kmieni (tnaqqis assolut tar-riskju [ARR] 0.6% u tnaqqis tar-riskju relattiv [RRR] ta' 12% mat-30 jum), b'effett ta' kura kontinwu tul il-perijodu kollu ta' 12-il xahar, li wassal għal ARR ta' 1.9% kull sena u RRR ta' 16%. Dan juri li hu xieraq biex jikkura pazjenti b'ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum għal mhux aktar minn 12-il xahar (ara sezzjoni 4.2). Meta 54 pazjent ACS jiġu ikkurati b'ticagrelor minflok bi clopidogrel jiġi evitat każ aterotrombotiku 1; meta jiġu ikkurati 91 tiġi evitata mewt 1 b'CV (ara Figura 1 u Tabella 4).

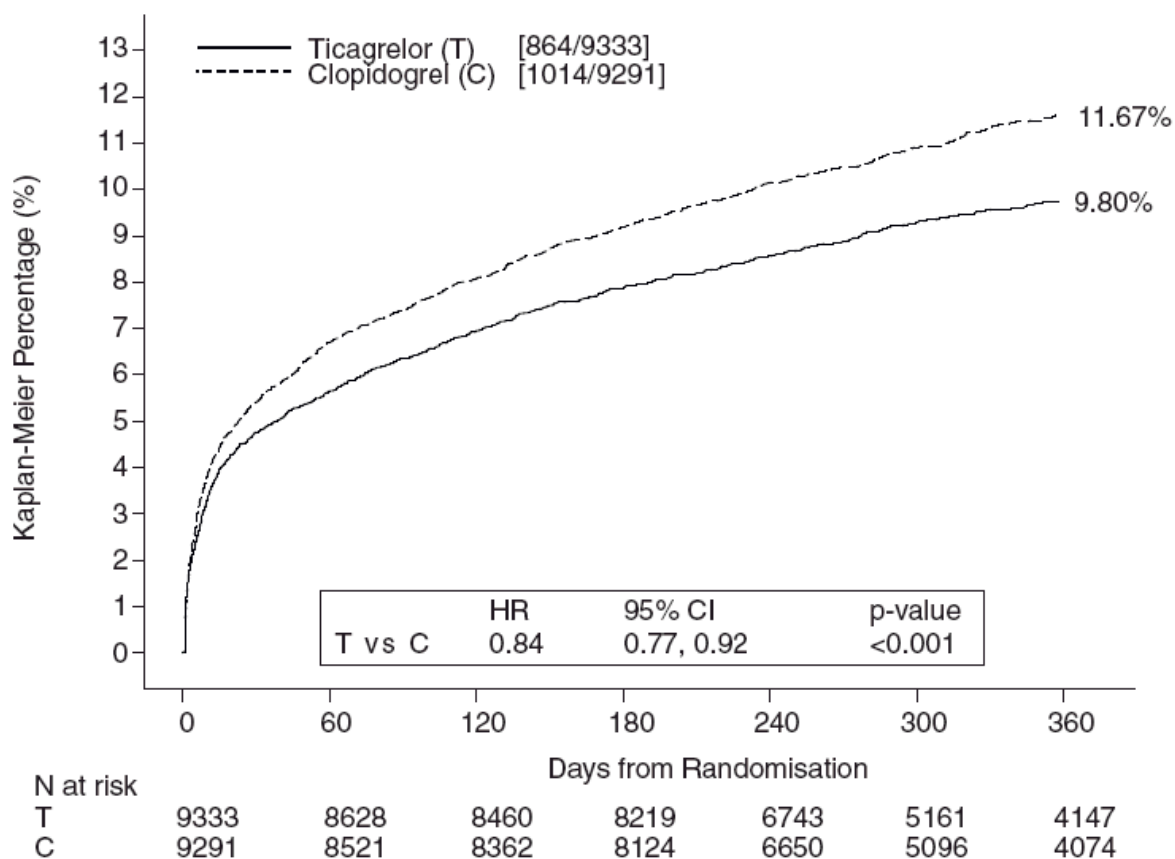
L-effett tal-kura ta' ticagrelor fuq clopidogrel jidher konsistenti fuq ħafna sottogrupperi, inkluż piż; sess; passat mediku ta' dijabete mellitus, attakk iskemiku temporanju jew attakk ta' puplesija mhux emorraġiku, jew rivaskularizzazzjoni; terapiji oħrajn li jinkludu l-eparini, inibituri ta' GpIIb/IIIa u inibituri tal-pompi tal-protoni (ara sezzjoni 4.5); dijanjosi tal-aħħar każ fl-indiċi (STEMI, NSTEMI jew UA); u l-mezz ta' kura li kien intiż meta saret ir-randomisation (invażiva jew medika).

Interazzjoni tal-kura ta' sinifikat dgħajjed deher skont ir-regjun fejn il-proporzjon tar-riskju (HR – Hazard Ratio) għall-mira ewlenija jaqleb favur ticagrelor fil-bqija tad-dinja iżda jmur favur clopidogrel fl-Amerika ta' Fuq, li kienet tirrappreżenta madwar 10% tal-popolazzjoni kollha studjata (valur-p tal-interazzjoni=0.045).

Analizi esploratorja ssuġġeriet possibiltà ta' assoċjazzjoni ma' doża ta' ASA tant li tnaqqis fl-effikaċja kien osservat b'ticagrelor ma' židiet fid-doži ta' ASA. Doži kroniċi ta' ASA kuljum li jmorru ma' ticagrelor għandhom ikunu 75-150 mg (ara sezzjoni 4.2 u 4.4)

Figura 1 turi l-istima tar-riskju li jseħħ mal-ewwel darba li jiġri kullkaż fil-fini tal-effikaċja komposita.

**Figura 1 – Analizi tal-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt CV, MI u puplesija (PLATO)**



Ticagrelor naqqas l-okkorrenza tal-punt ta' tmiem kompost primarju meta mqabbel ma' clopidogrel kemm fil-popolazzjoni UA/NSTEMI kif ukoll STEMI (Tabella 4). Għalhekk, Brilique 90 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA f'doża baxxa jista' jintuża f'pazjenti b'ACS (angina mhux stabbli, infart mijokardijaku b'elevazzjoni mhux tal-ST [NSTEMI] jew Infart Mijokardijaku b'elevazzjoni tal-ST [STEMI]); inklużi pazjenti li jkunu mmaniġġjati b'mod mediku, u dawk li huma mmaniġġjati b'intervent koronarju perkutaneju (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) jew bi grafting ta' by-pass b'trapjant tal-arterja koronarja (CABG – Coronary artery by-pass grafting).



**Tabella 4 – Analizi tal-punti ta’ tmiem primarji u sekondarji PLATO**

	<b>Ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum (% tal- pazjenti b’każ) N=9333</b>	<b>Clopidogrel 75 mg darba kuljum (% tal-pazjenti b’każ) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/yr)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% CI)</b>	<b>valur-p</b>
Mewt CV, MI (eskluż MI silenzjuż) jew attakk ta’ puplesija	9.3	10.9	1.9	16 ( 8, 23)	0.0003
Intent invażiv	8.5	10.0	1.7	16 ( 6, 25)	0.0025
Intent mediku	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444 <sup>d</sup>
Mewt CV	3.8	4.8	1.1	21 ( 9, 31)	0.0013
MI (eskluż MI silenzjuż) <sup>b</sup>	5.4	6.4	1.1	16 ( 5, 25)	0.0045
Attakk ta’ puplesija	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
Mewt bil-kawżi kollha, MI (eskluż MI silenzjuż) jew attakk ta’ puplesija	9.7	11.5	2.1	16 ( 8, 23)	0.0001
Mewt CV, MI totali, attakk ta’ puplesija, SRI, RI, TIA jew ATE <sup>c</sup> oħra	13.8	15.7	2.1	12 ( 5, 19)	0.0006
Mewt bil-kawżi kollha	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 <sup>d</sup>
Trombożi ta’ stent definit	1.2	1.7	0.6	32 ( 8, 49)	0.0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = tnaqqis assolut tar-riskju; RRR = tnaqqis relattiv tar-riskju = (1-Proporzjon tal-periklu) x 100%. RRR negattiv jindika żieda tar-riskju relattiv.

<sup>b</sup> BI-eskluzjoni ta’ MI.

<sup>c</sup> SRI = iskemija rikurrenti serja; RI = iskemija rikurrenti; TIA = attakk iskemiku temporanju; ATE = każ trombotiku tal-arterja. MI totali jinkludi MI silenzjuż, bid-data tal-każ imnizzla bhala d-data meta kien skopert.

<sup>d</sup> Valur ta’ sinifikat nominali; l-oħrajn kollha huma statistikament sinifikanti b’testijiet ta’ ġerarkija pre-definita.

#### *Ferġha tal-istudju ġenetiku PLATO*

L-ġharfien tas-sekwenzi tal-ġeni ta’ CYP2C19 u ABCB1 ta’ 10,285 pazjent fi PLATO wera li hemm rabta bejn il-gruppi ta’ ġenotipi mar-riżultati PLATO. Is-superjorità ta’ ticagrelor fuq clopidogrel biex inaqqas każijiet ta’ CV maġġuri ma kienetx effettwata b’mod sinifikanti bis-CYP2C19 tal-pazjenti jew ġenotip ABCB1. B’mod simili għall-istudju globali PLATO, Fsada Maġġuri tal-PLATO totali ma kienetx differenti bejn ticagrelor u clopidogrel, irrispettivament jekk il-ġenotip kienx CYP2C19 jew ABCB1. Fsada Maġġuri fi PLATO mhux tas-CABG żdiedet b’ticagrelor meta mqabbla ma’ clopidogrel f’pazjenti li kellhom telf tal-funzjoni tal-alleli, iżda simili għal clopidogrel f’pazjenti li ma kellhomx telf tal-funzjoni ta’ allela.

#### *Kompost tal-Effikaċja u s-Sigurtà Kombinati*

Kompost kombinat tal-effikaċja u s-sigurtà (Mewt CV, MI, attakk ta’ puplesija jew fsada ‘Totali Maġġuri’ hekk kif definita fi PLATO) jindika li l-benefiċċju tal-effikaċja ta’ ticagrelor meta mqabbel ma’ clopidogrel mhuwiex imxekkel mil-każijiet ta’ fsada maġġuri (ARR 1.4%, RRR 8%, HR 0.92; p=0.0257) fit-12-il xahar wara l-ACS.

## *Sigurtà klinika*

Ferġha tal-istudju Holter:

Sabiex jiġu studjati l-pawzi ventrikolari u episodji aritmijaċi oħrajn li sehhew waqt PLATO, l-investigaturi għamlu monitoraġġ Holter sabiex jiġu studjati sottogrupp ta' madwar 3000 pazjent, li minnhom madwar 2000 kellhom qari kemm fil-faži akuta tal-ACS tagħhom kif ukoll wara xahar. Il-varjant ewlieni ta' interess kien li sehhew pawzi ventrikolari ta'  $\geq 3$  sekondi. Kien hemm iktar pazjenti li kellhom pawzi ventrikolari b'ticagrelor (6.0%) milli bi clopidogrel (3.5%) fil-faži akuta; u 2.2% u 1.6%, rispettivament, wara xahar (ara sezzjoni 4.4). Iż-żieda fil-pawzi ventrikolari fil-faži akuta ta' ACS kienu iktar qawwija f'pazjenti fuq ticagrelor li fil-passat kellhom CHF (9.2% kontra 5.4% tal-pazjenti li ma kellhomx CHF fil-passat; għall-pazjenti fuq clopidogrel, 4.0% f'dawk bil-kontra 3.6% f'dawk mingħajr passat ta' CHF). Dan l-iżbilanċ ma sehhx fl-ewwel xahar: 2.0% kontra 2.1% għall-pazjenti fuq ticagrelor għal dawk li fil-passat kellhom u għal dawk li ma kellhomx CHF, rispettivament; u 3.8% kontra 1.4% bi clopidogrel. Ma kienx hemm konsegwenzi kliniċi avversi assoċjati ma' dan l-iżbilanċ (inklużi t-tqegħid ta' pacemakers) f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

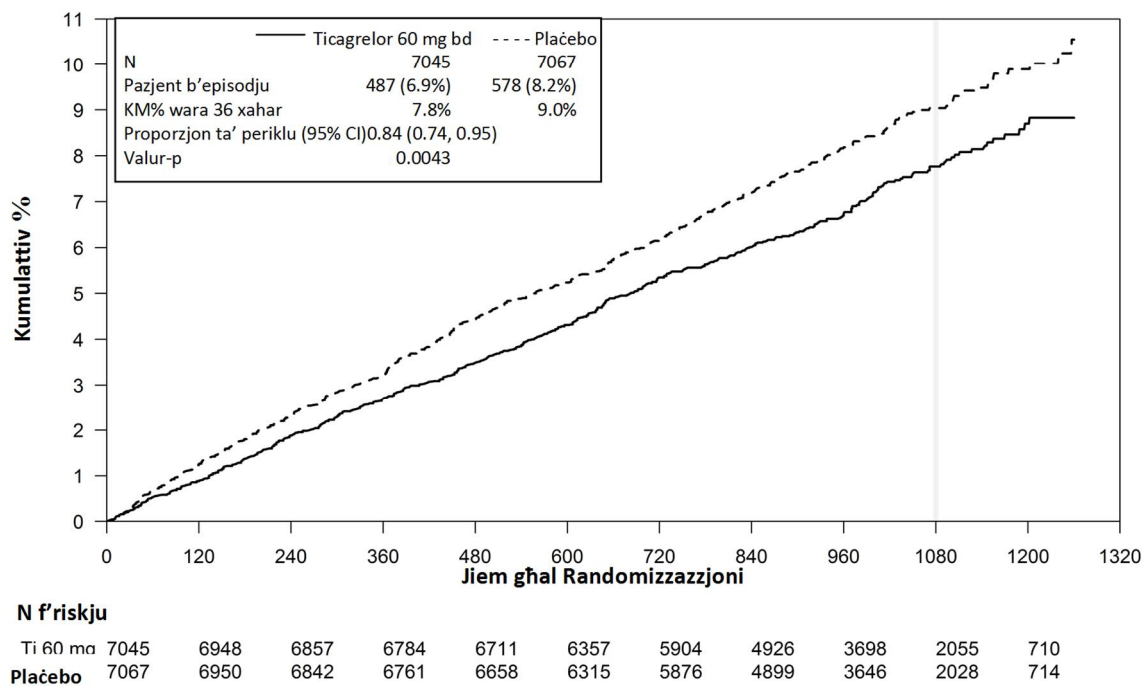
### *Studju PEGASUS (Storja ta' Infart Mijokardijaku)*

L-istudju PEGASUS TIMI-54 kien studju multiċentriku internazzjonali, ta' grupp parallel, ikkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat, immexxi mill-avvenimenti ta' 21,162 pazjent biex tiġi vvalutata l-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi b'ticagrelor mogħti f'2 doži (jew 90 mg darbtejn kuljum jew 60 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' ASA f'doża baxxa (75-150 mg), meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha f'pazjenti bi storja ta' MI u fatturi ta' riskju addizzjonali għal aterotrombozi.

Il-pazjenti kienu eliġibbli biex jiehdu sehem jekk kellhom 50 sena jew iktar, bi storja ta' MI (sena sa 3 sena qabel ir-randomizzazzjoni), u kellhom tal-inqas wieħed mill-fatturi ta' riskju li ġejjin għal aterotrombozi: li għandhom  $\geq 65$  sena, dijabete mellitus li teħtieġ medikazzjoni, MI preċedenti ieħor, evidenza ta' CAD f'hafna vini, jew disfunzjoni tal-kliwi kronika mhux fi stadju finali.

Il-pazjenti kienu ineliġibbli jekk kien ippjanat li jintuza antagonist tar-riċettur ta' P2Y<sub>12</sub>, dipyridamole, cilostazol, jew terapija b'antikoagulanti matul il-perjodu ta' studju; jekk kellhom disturb ta' fsada jew li fil-passat kellhom puplesija iskemika jew fsada ġol-kranju, tumor fis-sistema nervuża ċentrali jew anormalità vaskulari ġol-kranju; jekk kellhom fsada gastrointestinali matul is-6 xhur preċedenti jew operazzjoni maġġuri matul it-30 jum preċedenti.

**Figura 2 – Analizi tal-punt ta' tmiem kompost kliniku primarju ta' mewt CV, MI u puplesija (PEGASUS)**



**Tabella 5 – Analizi tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji tal-effikaċja (PEGASUS)**

Karatteristika	Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum +ASA N = 7045			ASA waħdu N = 7067		valur- <i>p</i>
	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	HR (95% CI)	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	
Punt ta' tmiem primarju						
Kompost ta' Mewt CV/MI/Puplesija	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
Mewt CV	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
Puplesija	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337
Punt ta' tmiem sekondarju						
Mewt CV	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
Mortalità minn kwalunkwe kawża	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

Il-proporzjon tar-riskju u l-valuri-*p* huma kkalkolati b' mod separat għal ticagrelor vs. terapija ASA waħda minn mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox bil-grupp ta' kura bħala l-unika varjabbli ta' spjegazzjoni.

Perċentwal KM ikkalkolat wara 36 xahar.

Nota: in-numru tal-ewwel avvenimenti għall-komponenti mewt CV, MI u puplesija huma n-numru attwali tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jagħmlux parti min-numru ta' avvenimenti fil-punt ta' tmiem kompost (s) Tindika sinifikat statistiku.

CI (Confidence Interval) = Intervall ta' kunfidenza; CV = Kardjovaskulari; HR = Proporzjon tar-riskju;

KM = Kaplan-Meier; MI = Infart mijokardijaku; N = Numru ta' pazjenti.

Kemm ir-regim ta' 60 mg darbtejn kuljum kif ukoll dak ta' 90 mg darbtejn kuljum ta' ticagrelor flimkien ma' ASA kienu superjuri għal ASA waħdu fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi (punt ta' tmiem kompost: mewt CV, MI u puplesija), b'effett ta' kura konsistenti matul il-perjodu ta' studju kollu, li jirriżulta f' 16% RRR u 1.27% ARR għal ticagrelor 60 mg u 15% RRR u 1.19% ARR għal ticagrelor 90 mg.

Għalkemm il-profil ta' effikaċja ta' 90 mg u 60 mg kienu simili, hemm evidenza li d-doża iktar baxxa kellha tollerabbiltà u profil tas-sigurtà aħjar fir-rigward tar-riskju ta' fsada u dispnea. Għalhekk, Brilique 60 mg biss mogħti darbtejn kuljum ma' ASA huwa rakkomandat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi (mewt CV, MI u puplesija) f'pazjenti li fil-passat kellhom MI u riskju għoli li jiżviluppaw avveniment aterotrombotiku.

Fir-rigward tal-ASA waħdu, ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum naqqas b' mod sinifikanti l-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt CV, MI u puplesija. Kull wiehed mill-komponenti kkontribwixxa għat-naqqis fil-punt ta' tmiem primarju (mewt CV 17% RRR, MI 16% RRR u puplesija 25% RRR).

L-RRR għall-punt ta' tmiem kompost minn 1 sa 360 jum (17% RRR) u minn 361 jum 'il quddiem (16% RRR) kien simili. Hemm dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor wara li jinqabzu t-3 snin ta' kura estiża.

Jekk id-79 pazjent jiġu kkurati għal sa 36 xahar b'ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA minflok terapija ASA waħedha, jipprevjeni avveniment ta' punt ta' tmiem kompost primarju wiehed.

Ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju (ebda tnaqqis fil-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewta kardjovaskulari, infart mijokardijaku u puplesija, iżda żieda fi fsada magġuri) meta ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum ġie introdott f'pazjenti stabbli klinikament > sentejn mill-infart mijokardijaku, jew aktar minn sena wara t-twaqqif ra' kura b'inibitur riċettur ta' ADP precedenti (ara sezzjoni 4.2).

#### *Sigurtà klinika*

Ir-rata ta' waqfien bi ticagrelor 60 mg minhabba fsada u dispnea kienet oġhla f'pazjenti >75 sena (42%) milli f'pazjenti iżgħar (medda: 23-31%), b'differenza meta mqabbla ma' placebo ikbar minn 10% (42% vs. 29%) f'pazjenti >75 sena.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel ta' Fażi III (HESTIA 3), 193 pazjent pedjatriku (etajiet ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena) bil-marda ta' sickle cell ġew randomizzati biex jirċievu jew placebo jew ticagrelor f'dożi ta' 15 mg sa 45 mg darbtejn kuljum skont il-piż tal-ġisem. Ticagrelor irriżulta f'inibizzjoni medjana tal-plejtlits ta' 35 % qabel id-doża u 56 % sagħtejn wara d-doża fi stat fiss.

Meta mqabbel mal-placebo, ma kienx hemm benefiċċju tat-trattament ta' ticagrelor fuq ir-rata ta' kriżijiet venokkluzivi.

L-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Brilique f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'sindromi akuti koronarji (ACS) u bi storja ta' infart mijokardijaku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Ticagrelor għandu farmakokinetika linejari u l-esponiment għal ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu (AR-C124910XX) huma bejn wiehed u ieħor proporzjonali mad-doża sa 1260 mg.

#### Assorbiment

L-assorbiment ta' ticagrelor huwa mgħaġġel b' $t_{max}$  medjan ta' madwar 1.5 sigħat. Il-formazzjoni tal-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni AR-C124910XX (attiv ukoll) minn ticagrelor huwa mgħaġġel b' $t_{max}$  medjan ta' madwar 2.5 sigħat. Wara doża orali waħda ta' ticagrelor 90 mg f'kundizzjoni ta' sawm f'individwi b'saħħithom,  $C_{max}$  tkun 529 ng/ml u l-AUC tkun 3451 ng\*h/ml. Il-proporzjon tal-metaboliti minn fejn ikunu ġejjin huma 0.28 għal  $C_{max}$  u 0.42 għall-AUC. Il-farmakokinetika ta' ticagrelor u AR-C124910XX f'pazjenti bi storja ta' MI kienu ġeneralment simili għal dawk tal-popolazzjoni ACS. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istudju PEGASUS, is- $C_{max}$  medjan ta' ticagrelor kien 391 ng/ml u l-AUC medjan kien 3801 ng\*h/ml fi stat fiss għal ticagrelor 60 mg. Għal ticagrelor 90 mg is- $C_{max}$  kien 627 ng/ml u l-AUC kien 6255 ng\*h/ml fi stat fiss.

Il-bijodisponibilità medja assoluta ta' ticagrelor kienet stmata 36%. Meta ittiehdet ikla b'kontenut għoli ta' xaħam kien hemm żieda ta' 21% fl-AUC ta' ticagrelor u tnaqqis ta' 22% tas- $C_{max}$  tal-metabolit attiv iżda ma kellu l-ebda effett fuq is- $C_{max}$  ta' ticagrelor jew l-AUC tal-metabolit attiv. Dawn il-bidliet żgħar huma meqjusin li għandhom sinifikat kliniku minimu; għalhekk, ticagrelor jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Ticagrelor kif ukoll il-metabolit attiv huma sottostrati ta' P-gP.

Ticagrelor bhala pilloli mfarrka mhallta mal-ilma, mogħti oralment permezz ta' tubu nasogastriku għal ġewwa l-istonku, għandu bijodisponibilità komparabbli għal pilloli shaħ fir-rigward ta' AUC u  $C_{max}$  għal ticagrelor u l-metabolit attiv. Espożizzjoni inizjali (0.5 u 1 siegħa wara d-doża) minn pilloli ticagrelor imfarrka imhallta fl-ilma, kienet oġhla meta mqabbla ma' pilloli shaħ, bi profil ta' konċentrazzjoni ġeneralment identiku minn hemm 'il quddiem (2 sa 48 siegħa).

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' ticagrelor huwa 87.5 l. Ticagrelor ul-metabolit attiv jehlu b'mod estensiv mal-proteina fil-plażma tal-bniedem (>99.0%).

### Bijotrasformazzjoni

CYP3A4 huwa l-enzima maġġuri responsabbli għal metabolizmu ta' ticagrelor u l-formazzjoni tal-metabolit attiv u l-interazzjonijiet tagħhom ma' sottostrati oħra ta' CYP3A ivarjaw minn attivazzjoni għal inibizzjoni.

Il-metabolit ewlieni ta' ticagrelor huwa AR-C124910XX, li huwa attiv ukoll hekk kif stmat bit-twaħħil tiegħu mar-riċettur-ADP P2Y<sub>12</sub> tal-plejtlets *in vitro*. L-esponiment sistematiku għall-metabolit attiv huwa madwar 30-40% ta' dak miksub għal ticagrelor.

### Eliminazzjoni

Il-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ticagrelor huwa permezz ta' metabolizmu mill-fwied. Meta jinghata ticagrelor radjutikkettat, il-medja tar-radjuattività rkuprata hija madwar 84% (57.8% fl-ippurgar, 26.5% fl-awrina). L-irkupru ta' ticagrelor u l-metabolit attiv fl-awrina kienu t-tnejn anqas minn 1% tad-doża. Il-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni tal-metabolit attiv huwa x'aktarx mis-sekrezzjoni tal-marrara. Il-medja tat-t<sub>1/2</sub> kienet madwar 7 sigħat għal ticagrelor u 8.5 sigħat għal metabolit attiv.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Esponimenti oghla għal ticagrelor (madwar 25% għal C<sub>max</sub> kif ukoll għall-AUC) u l-metabolit attiv dehru fl-anzjani (≥ 75 sena) pazjenti ACS meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata disponibbli fit-tfal bil-marda ta' sickle cell (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). Fl-istudju HESTIA 3, pazjenti ta' etajiet ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena li kienu jiżnu ≥ 12 sa ≤ 24 kg, > 24 sa ≤ 48 kg u > 48 kg, inghataw ticagrelor bhala pilloli pedjatriċi li jinfixxu ta' 15 mg f'doži ta' 15, 30 u 45 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC medja varjat minn 1095 ng\*h/mL sa 1458 ng\*h/mL u s-C<sub>max</sub> medja varjat minn 143 ng/mL sa 206 ng/mL fi stat fiss.

#### Sess

Esponimenti oghla għal ticagrelor dehru f'nisa meta mqabbla mal-irġiel. Id-differenzi mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti.

#### Indeboliment renali

L-esponiment għal ticagrelor kien madwar 20% aktar baxx u l-esponiment għall-metabolit attiv kien madwar 17% oghla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina < 30 mL/min) imqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali.

F'pazjenti b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq emodjalizi, l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' ticagrelor 90 mg mogħti f'jum mingħajr dijaliżi kienu 38% u 51% oghla meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali. Żieda simili giet osservata meta ticagrelor inghata immedjatament qabel id-dijaliżi (49% u 61%, rispettivament) billi wera li ticagrelor ma jistax jitneħħa b'dijaliżi. L-esponiment tal-metabolit attiv żdied sa limitu inqas (AUC 13-14% and C<sub>max</sub> 17-36%). L-inbizzjoni tal-effett tal-aggregazzjoni tal-pjastrini (IPA) ta' ticagrelor kienet indipendenti mid-dijaliżi f'pazjenti b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju u simili għal individwi b'funzjoni renali normali (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment epatiku

$C_{max}$  u AUC għal ticagrelor kienu 12% u 23% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom, rispettivament, madankollu, l-effett tal-IPA ta' ticagrelor kien simili bejn iż-żewġ gruppi. L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif. Ticagrelor ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u m'hemm ebda informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. F'pazjenti li kellhom zieda moderata jew severa f'wiehed jew iktar mit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi, il-koncentrazzjonijiet ta' ticagrelor fil-plażma kienu bħala medja simili jew ftit oghla meta mqabbel ma' dawk mingħajr zidiet fil-linja bażi. Mhuwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Razza

Pazjenti ta' nisel Ażjatiċi għandhom bijodisponibilità medja 39% oghla meta mqabbla ma' pazjenti Kawkażi. Pazjenti li jidentifikaw irwiehhom bħala suwed kellhom bijodisponibilità 18% aktar baxxa għal ticagrelor meta mqabbla mal-pazjenti Kawkażi, fi studji ta' farmakoloġija klinika, l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) għal ticagrelor f'individwi Ġappuniżi kienet madwar 40% (20% wara li tagġusta għall-piż tal-ġisem) oghla meta mqabbel ma' dak fil-Kawkażi. L-esponiment f'pazjenti awtoidentifikati bħala Spaniċi jew Latini kien simili ta' dik fil-Kawkażi.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi individwali, effett tossiku fuq il-ġeni ma wera l-ebda riskju inaċċettabli ta' effetti avversi għal bnedmin.

Irritazzjoni gastro-intestinali kienet osservata fi speċi varji t' animali b'livelli t'esponiment klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.8).

Fil-firien femminili, ticagrelor b'doża għolja wera zieda fil-frekwenza ta' tumuri fl-utru (adenokarċenomas) u zieda fil-frekwenza ta' adenomas epatiċi. Il-mekkaniżmu tat-tumuri tal-utru huwa x'aktarx żbilanċ ormonali li jista' jwassal għal tumuri fil-firien. Il-mekkaniżmu għall-adenomas epatiċi huwa x'aktarx minhabba l-induzzjoni ta' enzima speċifika għall-gerriema fil-fwied. Għalhekk, is-sejbiet dwar kanċeroġenicità huma meqjusa mhux rilevanti għall-bnedmin.

Fil-firien, anomaliji żgħar tal-iżvilupp deħru b'dożi tossiċi għall-omm (margini ta' sigurtà ta' 5.1). Fil-fniek, il-maturità epatika u l-iżvilupp skelettrali ittardjaw bi ftit fil-feti fil-fniek femminili b'dożi għolja li ma kkawżawx tossicità għall-omm (margini ta' sigurtà ta' 4.5).

Studji fil-firien u fniek urew tossicità fis-sistema riproduttiva, biż-żieda fil-piż tal-ġisem tal-omm kemmxejn imnaqqsu u tnaqqis ta' sopravvivenza tal-wild u tal-piż mat-twelid, bi tkabbir ritardat. Ticagrelor ikkawża ċikli irregolari (fil-parti l-kbira itwal) fil-firien femminili, iżda ma kellux effett fuq il-fertilità b'mod ġenerali fil-firien maskili u femminili. Studji ta' farmakokinetika li saru b'ticagrelor radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali u l-metaboli tagħha joħorġu mal-ħalib tal-firien (ara sezzjoni 4.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)

Calcium hydrogen phosphate dihydrate

Magnesium stearate (E470b)

Sodium starch glycolate tip A

Hydroxypropyl-cellulose (E463)

#### Kisja tal-pillola

Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide black (E172)  
Iron oxide red (E172)  
Macrogol 400  
Hypromellose (E464)

#### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

#### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Tliet snin

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

- Folji trasparenti (b'simboli tax-xemx/qamar) ta' 10 pilloli tal-PVC-PVDC/Al; kartun ta' 60 pillola (6 folji) u 180 pillola (18-il folja).
- Folji trasparenti bil-ġranet (b'simboli tax-xemx/qamar) ta' 14-il pillola tal-PVC-PVDC/Al f'kartun ta' 14-il pillola (folja 1), 56 pillola (4 folji) u 168 pillola (12-il folja).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
L-Isvezja

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/655/001-007-011

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID tal-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 ta' Diċembru 2010  
Data tal-aħħar tiġdid: 17 Lulju 2015



## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Brilique 90 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ticagrelor

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli tondi, konvessi miż-żewġ naħat, sofor immarkati b'90' fuq 'T' minn naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Brilique, mogħti ma' acetylsalicylic acid (ASA), huwa indikat għall-prevenzjoni ta' każijiet aterotrombotiċi f'pazjenti adulti

- b'sindromi akuti koronarji (ACS) jew
- storja ta' infart mijokardijaku (MI) u riskju għoli ta' żvilupp ta' avveniment aterotrombotiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Pazjenti li qed jieħdu Brilique għandhom jieħdu wkoll doża ta' manteniment baxxa ta' kuljum ta' ASA ta' 75 sa 150 mg, sakemm mhux speċifikament kontraindikata.

#### Sindromi koronarji akuti

Il-kura bi Brilique għandha tinbeda b'doża waħda tal-bidu ta' 180 mg (żewġ pilloli ta' 90 mg) u imbagħad għandha titkompli b'90 mg darbtejn kuljum. Il-kura bi Brilique 90 mg darbtejn kuljum hija rakkomandata għal 12-il xahar f'pazjenti ACS sakemm it-twaqqif ikun indikat klinikament (ara sezzjoni 5.1).

#### Storja ta' infart mijokardijaku

Brilique 60 mg darbtejn kuljum hija d-doża rakkomandata meta tkun meħtieġa kura estiza għal pazjenti bi storja ta' MI ta' mill-inqas sena u b'riskju għoli ta' avveniment aterotrombotiku (ara sezzjoni 5.1). Il-kura tista' tinbeda mingħajr interruzzjoni bħala terapija ta' kontinwazzjoni wara l-kura inizjali ta' sena bi Brilique 90 mg jew terapija oħra b'inibitur tar-riċettur ta' adenosine diphosphate (Adenosine Diphosphate, ADP) f'pazjenti b'ACS b'riskju għoli ta' episodju aterotrombotiku. Il-kura tista' tinbeda wkoll sa sentejn wara l-MI, jew fi żmien sena wara li titwaqqaf il-kura b'inibitur tar-riċettur ADP preċedenti. Teżisti dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor wara 3 snin ta' kura estiza.

Jekk ikun hemm bżonn ta' qlib, l-ewwel doża ta' Brilique għandha tingħata 24 siegħa wara l-aħħar doża tal-mediċini l-oħra kontra l-plejtlits.

### Doża maqbuża

Twaqqif perjodiku tal-kura għandu jiġi evitat. Pazjent li jaqbeż doża ta' Brilique għandu jiehu biss pillola waħda (id-doża li jkun imisshom) fil-hin li jkun imiss.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ticagrelor ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u l-użu tiegħu f'dawn il-pazjenti huwa għaldaqstant kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Hemm disponibbli biss informazzjoni limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Mhuwiex rakkomandat aġġustament fid-doża, iżda ticagrelor għandu jintuża b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2) M'hu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ticagrelor fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' ticagrelor fit-tfal bil-marda ta' sickle cell (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Brilique jista' jingħata mal-ikel jew mingħajr ikel. Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu il-pillola sħiħa/pilloli sħaħ, il-pilloli jistgħu jitfarrku fi trab fin u jistgħu jithalltu ma' nofs tazza ilma u jinxtorbu minnufih. It-tazza għandha titlaħlah b'nofs tazza oħra ta' ilma u l-kontenut għandu jinxtorob. It-taħlita tista' tingħata permezz ta' tubu nasogastriku (CH8 jew akbar). Huwa importanti li t-tubu nasogastriku jiġi flaxxjat sewwa bl-ilma wara l-ghoti tat-taħlita.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.8).
- Fsada patoloġika attiva.
- Storja ta' emorragija fil-kranju (ara sezzjoni 4.8).
- Indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).
- Meta ticagrelor jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż, ketoconazole, clarithromycin, nefozodone, ritonavir u atazanavir), dan jista' jwassal għal żieda sostanzjali fl-esponiment għal ticagrelor (ara sezzjoni 4.5).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Riskju ta' fsada

L-użu ta' ticagrelor f'pazjenti li jkun magħruf li jkollhom riskju akbar ta' fsada għandu jitqies kontra l-benefiċċju li jkollu biex jiġu evitati każijiet aterotrombotiċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Jekk ikun indikat b'mod kliniku, ticagrelor għandu jintuża b'kawtela fil-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti b'tendenza li jkollhom fsada (eż. minhabba trawma riċenti, operazzjoni riċenti, disturbi ta' koagulazzjoni, fsada gastro-intestinali attiva jew riċenti) jew li huma f'riskju akbar ta' trawma. L-użu ta' ticagrelor huwa kontra-indikat f'pazjenti bi fsada patoloġika attiva, f'dawk li fil-passat kellhom emorragija fil-kranju, u f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3).
- Pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jingħataw prodotti mediċinali li jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada (eż. mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs), antikoagulant orali u/jew fibrinolitici fi żmien 24 siegħa minn meta tkun ittiedet id-doża ta' ticagrelor).

It-trasfużjoni tal-plejtlets ma regġgħetx lura l-effett ta' kontra l-plejtlets ta' ticagrelor f'voluntiera b'saħħithom u mhijiex probabbli li tkun ta' benefiċċju kliniku f'pazjenti bi fsada. Minhabba li l-ghoti

ta' ticagrelor ma' desmopressin ma' ziedx it-“template bleeding time”, mhux probabbli li desmopressin ikun effettiv biex jimmaniġġa każijiet ta' fsada klinika (ara sezzjoni 4.5).

Terapija anti-fibrinolitika (aminocaproic acid jew tranexamic acid) u/jew terapija b'fattur VIIa rikombinanti jista' jżid l-emostażi. Ticagrelor jista' jerga' jinbeda wara li l-kawża tal-fsada tkun ġiet identifikata u kkontrollata.

### Kirurgija

Pazjenti għandhom jingħataw parir li javżaw lit-tobba u lid-dentisti li qed jieħdu ticagrelor qabel jiskedaw xi operazzjoni u qabel ma jieħdu kwalunkwe mediċina ġdida.

Fi PLATO, il-pazjenti li kienu ser jagħmlu grafting ta' bypass tal-arterja koronarja (CABG), ticagrelor ikkawża aktar fsada minn clopidogrel meta twaqqaf fi żmien jum 1 qabel l-operazzjoni iżda kellu rata simili ta' fsadiet maġġuri meta mqabbel ma' clopidogrel wara li twaqqfet it-terapija jumejn jew aktar qabel l-operazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Jekk pazjent ikollu jagħmel operazzjoni elettiva u l-effett ta' kontra l-plejtlets ma jkunx mixtieq, ticagrelor għandu jitwaqqaf 5 tjiem qabel l-operazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

### Pazjenti b'puplesija iskemika preċedenti

Pazjenti b'ACS b'puplesija iskemika jistgħu jiġu kkurati bi ticagrelor għal sa 12-il xahar (studju PLATO).

F'PEGASUS, il-pazjenti bi storja ta' MI b'puplesija iskemika preċedenti ma kinux inkluzi. Għalhekk, fin-nuqqas ta' dejta, kura ta' iktar minn sena mhijiex rakkomandata f'dawn il-pazjenti.

### Indeboliment tal-fwied

L-użu ta' ticagrelor huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Hemm esperjenza limitata b'ticagrelor f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat, għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

### Pazjenti li għandhom riskju li jkollhom każijiet bradikardijaċi

Monitoraġġ tal-ECG ta' Holter wera zieda fil-frekwenza ta' pawżi ventrikolari li fil-parti l-kbira kienu mingħajr sintomi waqt il-kura b'ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel. Il-pazjenti b'riskju oġhla ta' każijiet ta' bradikardija (eż. pazjenti mingħajr pacemaker li għandhom sindrome ta' sinus marid, blokk tal-AV tat-tieni jew tielet grad jew sinkope relatata mal-bradikardija) kienu esklużi mill-istudji ewlenin li evalwaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' ticagrelor. Għalhekk, minhabba l-esperjenza klinika limitata, ticagrelor għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Barra minn hekk, għandha tingħata attenzjoni meta ticagrelor jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu bradikardja. Madankollu l-ebda evidenza ta' reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti ma kienet osservata fil-prova PLATO wara l-ġhoti flimkien ma' prodott mediċinali wieħed jew aktar magħrufin li jinduċu bradikardja (eż, 96% imblokkaturi beta, 33% imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju diltiazem u verapamil u 4% digoxin) (ara sezzjoni 4.5).

Waqt il-fergħa tal-istudju Holter fi PLATO, aktar pazjenti kellhom pawżi ventrikolari ta' >3 sekondi b'ticagrelor milli bi clopidogrel waqt il-fażi akuta tal-ACS tagħhom. Iż-zieda fil-pawżi ventrikolari li tkejjlet b'Holter b'ticagrelor kienet oġhla f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kronika (CHF) milli fil-popolazzjoni globali li kienet qed tiġi studjata waqt il-fażi akuta tal-ACS, iżda mhux wara xahar b'ticagrelor jew imqabbel ma' clopidogrel. Ma kienx hemm konsegwenzi kliniċi avversi assoċjati ma' dan l-iżbilanċ (inkluż sinkope jew it-tqegħid ta' pejsmejker) f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Ġew irrappurtati avvenimenti bradiarritmiċi u mblokki AV fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor (ara sezzjoni 4.8), primarjament f'pazjenti b'ACS, fejn iskemija kardijaka u mediċini fl-istess ħin li jnaqqsu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew jaffettwaw il-konduttività kardijaka potenzjalment jistgħu jgħolqu konfużjoni. Il-kundizzjoni klinika tal-pazjent u l-

għoti tal-medicina fl-istess hin għandhom jiġu evalwati bħala kawzi potenzjali qabel jiġi agġustat it-trattament.

### Dispnea

Dispnea kienet irrapportata f'pazjenti kkurati b'ticagrelor. Ġeneralment, id-dispnea jkollha intensità hafifa sa moderata u ta' spiss tgħaddi mingħajr ma jkun hemm bżonn li titwaqqaf il-kura. Il-pazjenti b'ażma/mard pulmonari ostruttiv kroniku (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) jista' jkollhom zieda fir-riskju assolut li jaqbadhom dispnea b'ticagrelor. Ticagrelor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' azzma u/jew COPD. Il-mekkaniżmu ma kienx spjegat. Jekk pazjent jirrapporta dispnea għall-ewwel darba, li ddum jew taggrava, din għandha tiġi investigata b'mod komplut u jekk ma jkunux jistgħu jittollerawha, il-kura b'ticagrelor għandha titwaqqaf. Għal iktar dettalji ara sezzjoni 4.8.

### Apnea waqt l-irqad ċentrali

Ġiet irrapportata apnea waqt l-irqad ċentrali inkluża respirazzjoni ta' Cheyne-Stokes fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor. Jekk ikun hemm suspett ta' apnea waqt l-irqad ċentrali, għandha tiġi kkunsidrata valutazzjoni klinika ulterjuri.

### Elevazzjonijiet tal-kreatinina

Il-livelli tal-kreatinina jistgħu jiziedu waqt il-kura b'ticagrelor. Il-mekkaniżmu ma kienx spjegat. Il-funzjoni renali għandha tiġi ċekkjata skont Prattika Medika ta' rutina. F'pazjenti b'ACS, huwa rakkomandat li l-funzjoni renali tiġi ċekkjata wkoll wara xahar li tinbeda l-kura b'ticagrelor, b'attenzjoni speċjali għall-pazjenti ta' aktar minn 75 sena, pazjenti b'indeboliment renali moderat/qawwi u dawk li qed jieħdu kura flimkien b'imblokkatur tar-riċettur tal-angiotensin (Angiotensin Receptor Blocker, ARB).

### Zieda fil-uric acid

Tista' sseħħ iperuricemija waqt il-kura b'ticagrelor (ara sezzjoni 4.8). Hija rakkomandata l-kawtela meta jingħata ticagrelor f'pazjenti bi storja ta' iperuricemija jew artrite tal-gotta. Bħala miżura ta' prekawzjoni, l-użu ta' ticagrelor f'pazjenti b'nefropatija ta' uric acid mhuwiex rakkomandat.

### Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP)

Ġiet irrapportata Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) f'każijiet rari hafna bl-użu ta' ticagrelor. Din hija kkaratterizzata minn tromboċitopenija u minn anemija emolitika mikroangjopatika assoċjata ma' jew sejbiet newroloġiċi, disfunzjoni tal-kliewi jew deni. TTP hija kondizzjoni potenzjalment fatali li teħtieġ kura minnufih inkluż plazmaferezi.

### Interferenza ma' testijiet tal-funzjoni tal-pjastrini biex tiġi dijanjostikata tromboċitopenja indotta mill-eparina (HIT)

Fit-test tal-attivazzjoni tal-pjastrini indotta mill-eparina (HIPA) użat biex tiġi dijanjostikata HIT, l-antikorpi tal-fattur 4 kontra l-pjastrini/eparina fis-seru tal-pazjent jattivaw il-pjastrini ta' donaturi b'saħħithom fil-preżenza tal-eparina.

Ġew irrapportati riżultati negattivi foloz f'test tal-funzjoni tal-pjastrini (li għandhom jinkludu, iżda jistgħu ma jkunux limitati għat-test HIPA) għall-HIT f'pazjenti li ngħataw ticagrelor. Dan huwa relatat mal-inibizzjoni tar-riċettur P2Y<sub>12</sub> fuq il-pjastrini tad-donaturi b'saħħithom fit-test minn ticagrelor fis-seri/plażma tal-pazjent. Hija meħtieġa informazzjoni dwar trattament konkomitanti b'ticagrelor għall-interpretazzjoni tat-testijiet tal-funzjoni tal-pjastrini HIT.

F'pazjenti li żviluppaw HIT, għandu jiġi vvalutat il-benefiċċju-riskju ta' trattament kontinwat b'ticagrelor, meta jiġi kkunsidrat kemm l-istat protrombotiku ta' HIT kif ukoll ir-riskju miżjud ta' fsada bi trattament antikoagulanti u b'ticagrelor konkomitanti.

### Oħrajn

Mir-relazzjoni li dehret fi PLATO bejn id-doża ta' manteniment ASA u l-effikaċja relattiva ta' ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel, l-għoti ta' ticagrelor fl-istess hin ma' doża ta' manteniment għolja ta' ASA (>300 mg) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

### Twaqqif prematur

It-twaqqif prematur ta' kwalunkwe terapija kontra l-plejtlets, inkluż Brilique, jista' jwassal f'zieda ta' riskju ta' mewt kardjovaskulari (CV), MI jew attakk ta' puplesija minhabba l-marda tal-pazjent. It-twaqqif prematur tal-kura għandu jiġi evitat.

#### Sodium

Brilique fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ticagrelor huwa primarjament sottostrat ta' CYP3A4 u inibitur ħafif ta' CYP3A4. Ticagrelor huwa wkoll sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u inibitur dgħajjed ta' P-gp u jista' jżid l-esponiment għas-sottostrati ta' P-gp.

#### Effetti ta' prodotti mediċinali u prodotti oħra fuq ticagrelor

##### Inibituri ta' CYP3A4

- *Inibituri qawwija ta' CYP3A4* – L-għoti ta' ketoconazole ma' ticagrelor zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' ticagrelor b'2.4 u 7.3 drabi, rispettivament. Is- $C_{max}$  u l-AUC tal-metabolit attiv tnaqqsu b'89% u b'56% rispettivament. Inibituri oħra qawwija ta' CYP3A4 (clarithromycin, nefazadone, ritonavir u azatanavir) huma mistennija li jkollhom effetti simili u għalhekk l-użu ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 flimkien ma' ticagrelor huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
- *Inibituri moderati ta' CYP3A4* - L-għoti f'daqqa ta' diltiazem ma' ticagrelor zied is- $C_{max}$  ta' ticagrelor b'69% u l-AUC b'2.7 drabi u naqsu s- $C_{max}$  tal-metabolit attiv bi 38% u l-AUC ma nbidilx. Ma kienx hemm effett ta' ticagrelor fuq il-livelli fil-plażma ta' diltiazem. Inibituri moderati oħrajn ta' CYP3A4 (eż amprenavir, aprepitant, erythromycin u fluconazole) ikunu mistennija li jkollhom effett simili u jistgħu jingħataw ukoll ma' ticagrelor.
- Ġiet osservata zieda ta' darbtejn aktar l-espożizzjoni ta' ticagrelor wara l-konsum ta' kuljum ta' kwantitajiet kbar ta' meraq tal-grejpfrut (3 x 200 ml). Dan id-daqs taż-zieda fl-espożizzjoni mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti għall-parti l-kbira tal-pazjenti.

##### Indutturi ta' CYP3A

L-għoti ta' rifampicin ma' ticagrelor naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC bi 73% u b'86% rispettivament. Is- $C_{max}$  tal-metabolit attiv ma nbidilx u l-AUC naqas b'46% rispettivament. Indutturi oħrajn ta' CYP3A (eż. phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) ikunu mistennija li jnaqqsu l-esponiment għal ticagrelor ukoll. L-għoti ta' ticagrelor f'daqqa ma' indutturi qawwija ta' CYP3A jista' jnaqqas l-esponiment u l-effikaċja ta' ticagrelor u għalhekk l-użu tagħhom flimkien ma' ticagrelor huwa skoraġġut.

##### Cyclosporine (inibitur ta' P-gp u CYP3A)

L-għoti flimkien ta' cyclosporine (600 mg) ma' ticagrelor zied ticagrelor  $C_{max}$  u AUC daqs 2.3 drabi u 2.8 drabi, rispettivament. L-AUC tal-metabolit attiv żdiedet bi 32% u s- $C_{max}$  naqas bi 15% fil-preżenza ta' cyclosporine.

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' ticagrelor flimkien ma' sustanzi attivi oħrajn li huma inibituri qawwijin ta' P-gp u inibituri moderati ta' CYP3A4 (e.g. verapamil, quinidine) li jistgħu wkoll iżidu l-esponiment għal ticagrelor. Jekk l-assocjazzjoni ma tistax tiġi evitata, l-użu flimkien tagħhom għandu jsir b'kawtela.

##### Oħrajn

Studji dwar interazzjoni farmakoloġika klinika wrew li l-għotja ta' ticagrelor ma' heparin, enoxaparin u ASA jew desmopressin ma kellha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' ticagrelor jew il-metabolit attiv tiegħu jew fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlets ikkawżata mill-ADP meta mqabbla ma' ticagrelor

waħdu. Jekk ikun indikat b' mod kliniku, mediċini li jibdlu l-emostasi għandhom jintużaw b'kawtela f'daqqa ma' ticagrelor.

Ġiet osservata espożizzjoni mdewma u mnaqqsqa għal inibituri ta' P2Y<sub>12</sub> orali, inkluż ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu, f'pazjenti b'ACS ikkurati bil-morfina (tnaqqis ta' 35 % fl-espożizzjoni ta' ticagrelor). Din l-interazzjoni tista' tkun relatata ma' motilità gastrointestinali mnaqqsqa u tista' tapplika għal opjojdi oħra. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa, iżda d-dejta tindika l-potenzjal għal effikaċja mnaqqsqa ta' ticagrelor f'pazjenti li jingħataw ticagrelor u l-morfina flimkien. F'pazjenti b'ACS, li fihom ma tistax ma tingħatax il-morfina u li fuqhom l-inibizzjoni mgħaġġla ta' P2Y<sub>12</sub> titqies bhala kruċjali, jista' jiġi kkunsidrat l-użu ta' inibitur ta' P2Y<sub>12</sub> parenterali.

#### Effetti ta' ticagrelor fuq prodotti mediċinali oħra

##### Prodotti mediċinali metabolizzati b' CYP3A4

- *Simvastatin* – L-għoti ta' ticagrelor flimkien ma' simvastatin zied is-C<sub>max</sub> ta' simvastatin b'81% u l-AUC b'56% u zied is-C<sub>max</sub> tal-aċidu ta' simvastatin b'64% u l-AUC b'52% b'xi wħud miż-zidiet individwali jiżdiedu bid-doppju jew bi 3 darbiet. L-għoti ta' ticagrelor ma' dozi ta' simvastatin oġhla minn 40 mg kuljum jista' jikkawża reazzjonijiet avversi ta' simvastatin u għandha titqies mal-benefiċċji li jista' jkollu. Ma kienx hemm effett ta' simvastatin fuq il-livelli fil-plażma ta' ticagrelor. Ticagrelor jista' jkollu effett simili fuq lovastatin. L-użu ta' ticagrelor f'daqqa ma' dozi ta' simvastatin jew lovastatin oġhla minn 40 mg mhux rakkomandat.
- *Atorvastatin* – L-għoti ta' atorvastatin u ticagrelor zied is-C<sub>max</sub> tal-aċidu ta' atorvastatin bi 23% u l-AUC b'36%. Żidiet simili fl-AUC u s-C<sub>max</sub> deħru għal metaboli kollha tal-aċidu ta' atorvastatin. Dawn iż-żidiet mhumiex meqjusin klinikament sinifikanti.
- Effett simili fuq statins oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP3A4 ma jistax jiġi eskluż. Pazjenti fi PLATO li kienu qed jirċievu ticagrelor ħadu varjetà ta' statins, àmingħajr tħassib dwar assoċjazzjoni mas-sigurtà tal-istatin fost 93% tal-grupp PLATO li kienu qed jieħdu dawn il-prodotti mediċinali.

Ticagrelor huwa inibitur ħafif ta' CYP3A4. L-għoti f'daqqa ta' ticagrelor ma' sottostrati ta' CYP3A4 b'indiċi terapewtiċi dojoq (i.e. cisapride jew alkalojdi ergot) mhux rakkomandat, minħabba li ticagrelor jista' jżid l-esponiment ta' dawn il-mediċini.

##### Sottostrati ta' P-gP (inkluż digoxin, cyclosporine)

L-għoti flimkien ma' ticagrelor zied is-C<sub>max</sub> ta' digoxin b'75% u l-AUC b'28%. Il-medja tal-aktar livelli baxxi ta' digoxin żdiedu b'madwar 30% meta ngħataw ma' ticagrelor b'xi żidiet massimi individwali laħqu d-doppju. Fil-preżenza ta' digoxin, is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu ma kinux affettwati. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq kliniku u/jew tal-laboratorju meta jkun qed jingħataw prodotti mediċinali dipendenti mill-P-gP b'indiċi terapewtiku dejjaq bħal digoxin flimkien ma' ticagrelor.

Ma kien hemm ebda effett ta' ticagrelor fuq il-livelli ta' cyclosporine fid-demmi. L-effett ta' ticagrelor fuq substrati ta' P-gp oħrajn ma ġiex studjat.

##### Prodotti mediċinali metabolizzati min CYP2C9

L-għoti ta' ticagrelor ma' tolbutamide ma kkawża l-ebda bidla tal-livelli fil-plażma tal-ebda wieħed mill-prodotti mediċinali, li jissuġġerixxi li ticagrelor mhux inibitur ta' CYP2C9 u mhux probabbli li jibdel il-metabolizmu medjat mis-CYP2C9 ta' prodotti mediċinali bħal warfarina u tolbutamide.

##### Rosuvastatin

Ticagrelor jista' jaffettwa l-eliminazzjoni mill-kliewi ta' rosuvastatin, u b'hekk iżid ir-riskju ta' akkumulazzjoni ta' rosuvastatin. Għalkemm il-mekkaniżmu eżatt mhux magħruf, f'xi każijiet, l-użu konkomitanti ta' ticagrelor u rosuvastatin wassal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, zieda fil-livell ta' CPK u rabdomijolizi.

##### Kontraċettivi orali

L-għoti flimkien ta' ticagrelor u levonorgestrel u ethinyl estradiol zied l-esponiment għal ethinyl estradiol b'madwar 20% iżda ma bidilx il-farmakokinetika ta' levonorgestrel. Mhux mistenni xi effett

ta' rilevanza klinika fuq l-effikaċja tal-kontraċettivi orali meta levonorgestrel u ethinyl estradiol jinghataw flimkien ma' ticagrelor.

#### Mediċini magħrufa li jikkawżaw bradikardija

Minhabba osservazzjonijiet ta' pawzi ventrikulari u bradikardija l-aktar asintomatiċi, għandha tinghata kawtela meta ticagrelor jinghata flimkien ma' mediċini magħrufa li jikkawżaw bradikardija (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, m'hemmx evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti fi provi PLATO wara li inghata flimkien ma' mediċina waħda jew aktar magħrufa li jikkawżaw bradikardija (eż. 96% imblukkatur beta, 33% imblukkatur tal-kanal tal-calcium diltiazem u verapamil u 4% digoxin).

#### Terapija oħra fl-istess hin

Fi studji kliniċi, ticagrelor inghata ta' spiss ma' ASA, inibituri tal-pompi tal-protoni, statins, imblukkatur tal-beta, inibituri tal-angiotensin converting enzyme (ACE) u imblukkatur tar-riċetturi tal-angiotensin hekk kif kien meħtieġ għall-kundizzjonijiet l-oħra li kienu jsofru minnhom għal żmien twil kif ukoll heparin, heparin ta' piż molekulari baxx u inibituri GpIIb/IIIa minn ġol vina għal perijodi qosra (ara sezzjoni 5.1). Ma deherx li kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti b'dawn il-prodotti mediċinali.

L-ghoti ta' ticagrelor ma' heparin, enoxaparin jew desmopressin ma kellu l-ebda effett fuq il-hin ta' thromboplastin parzjali attiv (aPPT), hin ta' koagulazzjoni attiv (ACT) jew assaġġi ta' fattur Xa. Izda, minhabba li jista' jkun hemm interazzjonijiet farmakodinamiċi, għandha tinghata kawtela meta ticagrelor jinghata f'daqqa ma' mediċini magħrufa li jibdlu l-emostasi.

Minhabba rapporti ta' abnormalitajiet ta' fsada fil-ġilda b'SSRIs (eż. paroxetine, sertraline u citalopram) hija rakkomandata l-kawtela meta jinghataw ma' ticagrelor għax jista' jżied ir-riskju ta' fsada.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw mezzi ta' kontraċezzjoni effettivi biex jevitaw li joħroġu tqal waqt terapija bi ticagrelor.

### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ticagrelor f'nisa waqt it-tqala. Studji fl-animali kellhom tossiċità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ticagrelor mhux rakkomandat waqt it-tqala.

### Treddiġh

Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali urew li ticagrelor u l-metaboliti tiegħu joħroġu mal-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Trid tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddiġh jew titwaqqafx it-terapija b'ticagrelor billi jitqiesu l-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

Ticagrelor ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' animali maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3)

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ticagrelor m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Matul il-kura b'ticagrelor, ġew irrapportati sturdament u konfużjoni. Għalhekk, il-pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu magni.



## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' ticagrelor ġie evalwat f'żewġ provi kliniċi kbar ta' fażi 3 (PLATO u PEGASUS) li kienu jinkludu iktar minn 39,000 pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Fi PLATO, il-pazjenti fuq ticagrelor kellhom inċidenza ogħla ta' twaqqif minhabba meta mqabbel ma dawk fuq clopidogrel minhabba avvenimenti avversi (7.4% vs. 5.4%). F'PEGASUS, il-pazjenti fuq ticagrelor kellhom inċidenza ta' twaqqif ogħla minhabba avvenimenti avversi meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (16.1% għal ticagrelor 60 mg b'ASA vs. 8.5% għal terapija ASA waħedha). L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni f'pazjenti kkurati b'ticagrelor kienu fsada u dispnea (ara sezzjoni 4.4).

### Lista tabulata reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu identifikati wara studji jew ġew irrapportati wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'ticagrelor (Tabella 1).

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) ta' MedDRA. Fi ħdan kull SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-kategorija ta' frekwenza u pprezentati skont is-serjetà tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli).

**Tabella 1 – Reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza u s-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)**

SOC	Komuni ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Mhux magħruf
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</i>			Fsada tat-tumuri <sup>a</sup>	
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Fsada b'disturbi fid-demem <sup>b</sup>			Purpura Tromboċitopenika Trombotika <sup>c</sup>
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			Sensittività eċċessiva inkluż anġjoedema <sup>c</sup>	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Iperuricemija <sup>d</sup>	Gotta/Artrite tal-Gotta		
<i>Disturbi psikjatriċi</i>			Konfużjoni	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Sturdament, Sinkope, Uġiġħ ta' ras	Emorragija mill-moħħ <sup>m</sup>	
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			Emorragija mill-ġhajnejn <sup>e</sup>	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>		Vertigo	Emorragija mill-widnejn	

<b>SOC</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Mhux maghruf</b>
<i>Disturbi fil-qalb</i>				Bradiarritmija, imblokk AV <sup>c</sup>
<i>Disturbi vaskulari</i>		Pressjoni baxxa		
<i>Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali</i>	Dispnea	Fsada mis-sistema respiratorja <sup>f</sup>		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		Emorraġija gastrointestinali <sup>g</sup> , Dijarea, Dardir, Dispnea, Stitikezza	Emorraġija retroperitonali	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		Fsada minn taht il-ġilda jew mill-ġilda <sup>h</sup> , Raxx, Ħakk		
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			Fsada mill-muskoli <sup>i</sup>	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Fsada mill-passaġġ tal-apparat tal-awrina <sup>j</sup>		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Fsada mis-sistema riproduttiva <sup>k</sup>	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fil-kreatinina fid-dem <sup>d</sup>		
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>		Emorraġija wara operazzjoni, Fsada trawmatika <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> eż. fsada mill-kanċer tal-bużżeqqa tal-awrin, kanċer tal-istonku, kanċer tal-kolon

<sup>b</sup> eż. tendenza ikbar li titbenġel, ematoma spontanja, dijatezi emorraġika

<sup>c</sup> Identifikati f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

<sup>d</sup> Frekwenzi derivati minn osservazzjonijiet fil-laboratorju (Żidiet fl-uric acid sa >limitu ta' fuq tan-normal mil-linja bażi taht jew fi hdan il-medda ta' referenza. Żidiet fil-kreatinina ta' >50% mil-linja bażi) u frekwenza ta' rapporti ta' avvenimenti avversi mhux ipproċessati.

<sup>e</sup> eż. fsada konguntivali, mir-retina, mill-ghajn

<sup>f</sup> eż. epistassi, emoptisi

<sup>g</sup> eż. fsada mill-hanek, emorraġija rettali, emorraġija minn ulċera fl-istonku

<sup>h</sup> eż. ekkimozi, emorraġija mill-ġilda, petekkji

<sup>i</sup> eż. emartrozi, emorraġija fil-muskoli

<sup>j</sup> eż. ematurja, ċistite emorraġika

<sup>k</sup> eż. emorraġija mill-vaġina, ematospermja, emorraġija wara l-menopawża

<sup>l</sup> eż. kontużjoni, ematoma trawmatika, emorraġija trawmatika

<sup>m</sup> eż. emorraġija intrakranjali relatata mal-proċedura, trawmatika jew spontanja

### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

#### Fsada

#### *Sejbiet ta' fsada fi PLATO*

L-eżitu globali tar-rati ta' fsada fl-istudju PLATO huma murija fit-Tabella 2.

**Tabella 2 – Analizi tal-avvenimenti ta' fsada globali, stimi ta' Kaplan-Meier wara 12-il xahar (PLATO)**

	<b>Ticagrelor 90 mg darbtejn kujum N=9235</b>	<b>Clopidogrel N=9186</b>	<b>valur-p*</b>
PLATO Totali Maġġuri	11.6	11.2	0.4336
PLATO Maġġuri Fatali/Ta' theddida għall-ħajja	5.8	5.8	0.6988
Mhux-CABG PLATO Maġġuri	4.5	3.8	0.0264
Mhux-Proċedurali PLATO Maġġuri	3.1	2.3	0.0058
PLATO Totali Maġġuri + Minuri	16.1	14.6	0.0084
Mhux-Proċedurali PLATO Maġġuri + Minuri	5.9	4.3	<0.0001
TIMI-definit Maġġuri	7.9	7.7	0.5669
TIMI-definit Maġġuri + Minuri	11.4	10.9	0.3272

**Definizzjonijiet tal-Kategorija ta' Fsada:**

**Maġġuri Fatali/Fsada ta' theddida għall-ħajja:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' >50 g/L tal-emoglobina jew ≥4 unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi; jew fatali; jew ġol-kranju; jew ġol-perikardju b'tamponaġġ kardijaku; jew b'xokk ipovolimiku jew pressjoni baxxa severa li teħtieġ pressors jew operazzjoni.

**Maġġuri Ohrajn:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' 30-50 g/L tal-emoglobina jew trasfużjoni ta' 2-3 unitajiet ta' ċelloli homor; jew li jikkawża diżabbiltà sinifikanti.

**Fsada Minuri:** Teħtieġ intervent mediku biex titwaqqaf jew tikkura l-fsada.

**Fsada TIMI Maġġuri:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' >50 g/L tal-emoglobina jew fsada ġol-kranju.

**Fsada TIMI Minuri:** Klinikament viżibbli bu tnaqqis ta' 30-50 g/L tal-emoglobina.

\*valur-p ikkalkolat mill-mudell ta' perikli proporzjonali ta' CoX b'grupp ta' kura bħala l-varjabbli ta' spjegazzjoni biss.

Ticagrelor u clopidogrel fl-istudju PLATO ma kellhomx rati differenti ta' fsada Fatali Maġġuri/Ta' theddida għall-ħajja, Fsada PLATO Maġġuri totali, fsada TIMI Maġġuri, jew fsada TIMI Minuri (Tabella 3). Madankollu, kien hemm iktar fsada PLATO Maġġuri + Minuri kkombinata ma' ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel. Numru żgħir ta' pazjenti fl-istudju PLATO kellhom fsadiet fatali: 20 (0.2%) għal ticagrelor u 23 (0.3%) għal clopidogrel (ara sezzjoni 4.4).

L-età, is-sess, il-piż, ir-razza, ir-reġjun ġeografiku, il-kundizzjonijiet konkomitanti, it-terapiji konkomitanti u l-passat mediku, inkluż attakk ta' puplesija jew attakk iskemiku temporanju, kollha kemm huma ma setgħux ibassru la fsada globali u lanqas fsada Maġġuri PLATO mhux relatata mal-proċedura. Għalhekk, l-ebda grupp partikolari ma kien identifikat li jkollu riskju għal kwalunkwe tip ta' fsada.

**Fsada relatata mas-CABG:**

Fi PLATO, 42% tal-1584 pazjent (12% tal-koorti) li għamlu operazzjoni CABG kellhom Fsada PLATO Fatali Maġġuri/Ta' theddida għall-ħajja bl-ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Fsada fatali tas-CABG seħħet f'6 pazjenti f'kull grupp ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

**Fsada mhux relatata mas-CABG u fsada mhux relatata mal-proċedura:**

Ticagrelor u clopidogrel ma kienux differenti fil-fsada mhux relatata mas-CABG PLATO – definita Fsada Maġġuri Fatali/Ta' theddida għall-ħajja, iżda dik definita-PLATO Maġġuri Totali, TIMI Maġġuri, u TIMI Minuri + Minuri kienu iktar komuni b'ticagrelor. B'mod simili, meta tneħhi l-fsadiet kollha relatati mal-proċedura, kien hemm aktar fsada b'ticagrelor milli b'clopidogrel (Tabella 3). It-twaqqif tal-kura minhabba fsada mhux relatata mal-proċedura kienet aktar komuni għal ticagrelor (2.9%) milli għal clopidogrel (1.2%; p<0.001).

**Fsada ġol-kranju:**

Kien hemm iktar każijiet ta' fsada ġol-kranju mhux minhabba l-proċedura b'ticagrelor (n=27 każ f'26 pazjent, 0.3%) milli b'clopidogrel (n=14-il każ ta' fsada, 0.2%), li minnhom 11-il każ ta' fsada

b'ticagrelor u każ wiehed bi clopidogrel kienu fatali. Ma kienx hemm differenza fin-numru globali ta' kazijiet fatali ta' fsada.

*Sejbiet ta' fsada f'PEGASUS*

L-eżiti globali ta' avvenimenti ta' fsada fl-istudju PEGASUS huma murija fit-Tabella 5.

**Tabella 3 – Analizi tal-avvenimenti globali ta' fsada, stimi ta' Kaplan-Meier wara 36 xahar (PEGASUS)**

	<b>Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum + ASA N=6958</b>		<b>ASA wahdu N=6996</b>	
<b>Punti ta' Tmiem tas-Sigurtà</b>	<b>KM%</b>	<b>Proporzjon ta' Periklu (95% CI)</b>	<b>KM%</b>	<b>valur-p</b>
<b>Kategoriji ta' fsada TIMI-definiti</b>				
TIMI Maġġuri	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatali	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
ICH	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
TIMI Maġġuri Ieħor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Maġġuri jew Minuri	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Maġġuri jew Minuri jew li jeħtieġ attenzjoni medika	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
<b>Kategoriji ta' PLATO-definiti</b>				
PLATO Maġġuri	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatali/Ta' theddida għall-ħajja	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
PLATO Maġġuri Ieħor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Maġġuri jew Minuri	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

**Definizzjonijiet tal-kategoriji ta' fsada:**

**TIMI Maġġuri:** Fsada fatali, JEW kwalunkwe fsada ġol-kranju, JEW sinjali klinikament evidenti ta' emorragija assoċjata ma' tnaqqis fl-emoglobina (Hgb) ta'  $\geq 50$  g/L, jew meta l-Hgb mhijiex disponibbli, tnaqqis fl-ematokrit (Hct) ta' 15%.

**Fatali:** Avveniment ta' fsada li jwassal direttament għal mewt fi żmien 7 ijiem.

**ICH:** Emorragija ġol-kranju.

**TIMI Maġġuri Ieħor:** Fsada TIMI mhux ICH Maġġuri mhux fatali.

**TIMI Minuri:** Klinikament Evidenti b' tnaqqis ta' 30-50 g/L fl-emoglobina.

**TIMI Li Jeħtieġ attenzjoni medika:** Li jeħtieġ intervent, JEW li jwassal għal rikoveru l-isptar, JEW li jwassal għal evalwazzjoni.

**PLATO Maġġuri Fatali/ta' theddida għall-ħajja:** Fsada fatali, JEW kwalunkwe fsada ġol-moħħ, ġol-perikardju b' tamponaġġ kardijaku, JEW b' xokk ipovolemiku jew pressjoni baxxa severa li teħtieġ pressors/inotropi jew kirurġija JEW klinikament evidenti b' tnaqqis ta'  $> 50$  g/L fl-emoglobina jew  $\geq 4$  unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi.

**PLATO Maġġuri Ieħor:** B' dizattivazzjoni sinifikanti, JEW klinikament evidenti b' tnaqqis ta' 30-50 g/L fl-emoglobina, JEW 2-3 unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi.

**PLATO Minuri:** Jehtieġ intervent mediku biex titwaqqaf jew tiġi kkurata l-fsada.

F'PEGASUS, fsada TIMI Maġġuri għal ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum kienet oghla għal ASA waħdu. Ma kien osservat l-ebda riskju ikbar ta' fsada għal fsada fatali u kienet osservata biss zieda żgħira f'emorraġiji ġol-kranju, meta mqabbel ma' terapija b'ASA waħdu. Kien hemm ftit avvenimenti ta' fsada fatali fl-istudju, 11 (0.3%) għal ticagrelor 60 mg u 12 (0.3%) għal terapija b'ASA waħdu. Ir-riskju ikbar osservat ta' fsada TIMI Maġġuri b'ticagrelor 60 mg kien prinċipalment minhabba frekwenza oghla ta' episodji ta' fsada TIMI Ohrajn Maġġuri mmexxija minn avvenimenti fl-SOC gastrointestinali.

Mudelli ta' fsada ikbar simili għal TIMI Maġġuri kienu osservati għall-kategoriji ta' fsada TIMI Maġġuri jew Minuri u PLATO Maġġuri u PLATO Maġġuri jew Minuri (ara Tabella 3). It-twaqqif ta' kura minhabba fsada kien iktar komuni b'ticagrelor 60 mg meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (6.2% u 1.5%, rispettivament). Il-maġġoranza ta' dawn l-episodji ta' fsada kienu inqas severi (ikklassifikati bħala TIMI Li jehtieġ attenzjoni medika), eż. epistassi, tbenġil u ematomi.

Il-profil ta' fsada ta' ticagrelor 60 mg kien konsistenti f'diversi sottogruppi ddefiniti minn qabel (eż. skont l-età, is-sess, il-piż, ir-razza, ir-regjun ġeografiku, il-kundizzjonijiet konkomitanti, it-terapija konkomitanti u l-passat mediku) għal avvenimenti ta' fsada TIMI Maġġuri, TIMI Maġġuri jew Minuri u PLATO Maġġuri.

**Fsada ġol-kranju:**

Kienu rrapportati ICHs spontanji b'rati simili għal ticagrelor 60 mg u terapija ASA waħedha (n=13, 0.2% fiż-żewġ gruppi ta' kura). ICHs trawmatiċi u proċedurali wrew zieda minuri b'kura ta' ticagrelor 60 mg, (n=15, 0.2%) meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (n=10, 0.1%). Kien hemm 6 ICHs fatali b'ticagrelor 60 mg u 5 ICHs fatali b'terapija ASA waħedha. L-inċidenza ta' fsada ġol-kranju kienet baxxa fiż-żewġ gruppi ta' kura minhabba l-fatturi ta' komorbożità u ta' riskju CV sinifikanti.

*Dispnea*

Dispnea, sensazzjoni ta' qtugħ ta' nifs, hija rrapportata minn pazjenti kkurati bi ticagrelor. Fi PLATO, episodji avversi (adverse events, AE) ta' dispnea (dispnea, dispnea f'serhan, dispnea waqt eżerċizzju, dispnea parossimali notturna u dispnea notturna), meta kkombinati, ġew irrapportati minn 13.8% tal-pazjenti kkurati b'ticagrelor u minn 7.8% tal-pazjenti kkurati bi clopidogrel. Fi 2.2% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor u minn 0.6% li kienu qed jieħdu clopidogrel l-investigaturi qiesu li dispnea kawżalment relatata mal-kura fl-istudju PLATO u xi ftit kienu serji (0.14% ticagrelor; 0.02% clopidogrel), (ara sezzjoni 4.4). Ħafna mis-sintomi rrapportati ta' dispnea kienu ħfief għal moderati fl-intensità tagħhom, u ħafna minnhom ġew irrapportati bħala episodji waħdieni kmieni wara l-bidu tal-kura.

Meta mqabbla ma' clopidogrel, pazjenti b'ażżma/COPD ikkurati b'ticagrelor jista' jkollhom riskju miżjud ta' li jesperjenzaw dispnea mhux serja (3.29% ticagrelor kontra 0.53% clopidogrel) u dispnea serja (0.38% ticagrelor kontra 0.00% clopidogrel). F'termini assoluti, dan ir-riskju kien oghla milli fil-popolazzjoni ġenerali ta' PLATO. Tricagrelor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' ażżma u/jew COPD (ara sezzjoni 4.4).

Madwar 30% tal-episodji għaddew wara 7 ijiem. PLATO inkluda pazjenti b'kollass kongestiv tal-qalb tal-linja bażi, COPD jew ażżma; dawn il-pazjenti, u l-anzjani, kienu aktar probabbli li jirrapportaw dispnea. Għal ticagrelor, 0.9% tal-pazjenti waqfu l-medicina ta' studju minhabba dispnea meta mqabbel ma' 0.1% li kienu qed jieħdu clopidogrel. L-inċidenza oghla ta' dispnea bi ticagrelor mhijiex assoċjata ma' mard tal-qalb jew tal-pulmun ġdid jew aggravar tiegħu (ara sezzjoni 4.4). Ticagrelor ma jaffettwax testijiet tal-funzjoni pulmonari

F'PEGASUS, kienet irrapportata dispnea f'14.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum u f'5.5% tal-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu ASA waħdu. Bħal fi PLATO, il-biċċa l-kbira tad-dispnea kienet ta' intensità ħafifa sa moderata (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li rrapportaw

dispnea kellhom it-tendenza li kienu ikbar fl-età u aktar spiss kellhom dispnea, COPD jew azzma fil-linja baži.

#### Investigazzjonijiet

Židiet fil-livelli ta' uric acid: Fi PLATO, l-uric acid fis-serum ždiedet għal aktar mil-limitu ta' fuq tan-normal fi 22% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ticagrelor imqabbla ma' 13% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu clopidogrel. In-numri korrispondenti f'PEGASUS kienu ta' 9.1%, 8.8% u 5.5% għal ticagrelor 90 mg, 60 mg u placebo, rispettivament. Il-medja ta' uric acid fis-serum ždied b'madwar 15% b'ticagrelor meta mqabbla ma' madwar 7.5% bi clopidogrel u wara li l-kura twaqqfet, naqset għal madwar 7% fuq ticagrelor iżda ma deherx tnaqqis għal clopidogrel. F'PEGASUS, kienet instabet žieda riversibbli fil-livelli medji ta' uric acid ta' 6.3% u 5.6% għal ticagrelor 90 mg u 60 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 1.5% fil-grupp ta' placebo. F'PLATO, il-frekwenza ta' artrite bil-gotta, kienet ta' 0.2% għal ticagrelor vs. 0.1% għal clopidogrel. In-numri korrispondenti għal gotta/artrite bil-gotta f'PEGASUS kienu ta' 1.6%, 1.5% u 1.1% għal ticagrelor 90 mg, 60 mg u placebo, rispettivament.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ticagrelor huwa tollerat sew f'doži wahidhom sa' 900 mg. Tossiċità gastro-intestinali illimitat id-doża fi studju wiehed fejn doża wahda kienet miżjudha. Reazzjonijiet avversi oħra li kellhom sinifikat kliniku li jistgħu jseħħu b'doża eċċessiva jinkludu dispnea u pawżi ventrikulari (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' doża eċċessiva, jistgħu jseħħu r-reazzjonijiet avversi ta' hawn fuq u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ bl-ECG.

S'issa m'hemmx antidotu li hu magħruf li jreġġa' lura l-effetti ta' ticagrelor, u ticagrelor ma jistax jitneħħa bid-dijalizi (ara sezzjoni 5.2). Il-kura għal doża eċċessiva għandha ssegwi il-prattika medika standard. L-effett ta' doża eċċessiva ta' ticagrelor huwa mistenni li jkun riskju fit-tul ta' fsada assoċjata mal-inibizzjoni tal-plejtlets. It-trasfużjoni tal-plejtlets hija improbabbli li tkun ta' benefiċċju kliniku f'pazjenti bi fsada (ara sezzjoni 4.4). Jekk isseħħ fsada, għandhom jittieħdu miżuri xierqa oħrajn.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri tat- tagħqid tal-plejtlits jeskludi heparin, Kodiċi ATC: B01AC24

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Brilique fih ticagrelor, li hu membru ta' klassi kimika cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), li hu antagonist tar-riċettur P2Y<sub>12</sub> orali, li jaġixxi direttament, selettiv u li jehel b'mod riversibbli li jipprevjeni l-attivazzjoni u l-aggregazzjoni ta' plejtlits dipendenti fuq P2Y<sub>12</sub> medjati b'ADP. Ticagrelor ma jimpedixxi it-twahhil ta' ADP iżda meta mwaħħal mar-riċettur P2Y<sub>12</sub> huwa jimpedixxi transduzzjoni tas-sinjali, indotta minn ADP. Minhabba li plejtlits jipparteċipaw fil-bidu u/jew fl-evoluzzjoni ta' kumplikazzjonijiet trombotiċi ta' marda aterosklerotika, l-inibizzjoni tal-funzjoni tal-plejtlits intweriet li tnaqqas ir-riskju ta' episodji CV bħal mewt, MI jew puplesija.

Ticagrelor iżid ukoll il-livelli ta' adenosine endoġenużi lokali billi jinibixxi t-trasportatur nukleoside ekwilibrattiv -1 (ENT-1).

Ticagrelor ġie ddokumentat li jżid l-effetti li ġejjin, indotti minn adenosine f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'ACS: vażodilazzjoni (imkejla b'żidiet fil-flussi tad-demem koronarji f'voluntiera b'saħħithom u f'pazjenti b'ACS; uġiġh ta' ras), inibizzjoni tal-funzjoni tal-plejtlits (f'demm sħiħ uman *in vitro*) u dispnea. Madankollu, rabta bejn iż-żidiet osservati f'eżiti ta' adenosine u dawk kliniċi (eż. morbidità-mortalità) ma ħarġitx b'mod ċar.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### Bidu tal-azzjoni

F'pazjenti fuq mard tal-qalb stabbli (CAD – Coronary Artery Disease) fuq ASA, ticagrelor wera li jibda jkollu effett farmakoloġiku malajr hekk kif indikat mill-medja tal-aggregazzjoni tal-inibizzjoni tal-plejtlits (IPA – inhibition of platelet aggregation) għal ticagrelor wara 0.5 sigħat wara doża tal-bidu ta' 180 mg ta' madwar 41%, bl-ogħla effett IPA ta' 89% minn 2-4 sigħat wara d-doża u miżmuma bejn 2-8 sigħat. 90% tal-pazjenti kellhom estent IPA finali ta' >70% wara sagħtejn mid-doża.

##### Tmiem tal-azzjoni

Jekk proċedura CABG hija ppjanata, riskju ta' fsada b'ticagrelor hu akbar meta mqabbel ma clopidogrel meta jiġi mwaqqaf anqas minn 96 siegħa qabel il-proċedura.

##### Dejta dwar il-qlib

Meta jsir qlib minn clopidogrel 75 mg għal ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum ikun hemm żieda fl-IPA assolut ta' 26.4% u meta jsir qlib minn ticagrelor għal clopidogrel ikun hemm tnaqqis fl-IPA assolut ta' 24.5%. Il-pazjenti jistgħu jinqalbu minn clopidogrel għal ticagrelor mingħajr ebda interruzzjoni fl-effett kontra l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-evidenza klinika għall-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor hija derivata minn żewġ provi ta' fażi 3:

- L-istudju PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes], paragon ta' ticagrelor ma' clopidogrel, li t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA u terapija standard oħra.
- L-istudju PEGASUS TIMI-54 [Prevention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Sndrome Patients], paragon ta' ticagrelor flimkien ma' terapija ASA ma' ASA waħedha.

#### Studju PLATO (Sindromi Koronarji Akuti)

L-istudju PLATO kien jinkludi 18,624 pazjent li pprezentaw rwiehhom fi żmien 24 siegħa minn meta kellhom l-ewwel sintomi tal-aġina mhux stabbli (UA), infart mijokardijaku mingħajr żieda fl-ST (NSTEMI) jew infart mijokardijaku b'żieda fl-ST (STEMI), u l-ewwel ingħataw kura medika, jew permezz ta' intervent perkutanju fil-koronarji (PCI), jew permezz ta' CABG.

##### Effikaċja klinika

Flimkien ma' ASA meħud kuljum, ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum wera superjorità għal 75mg clopidogrel kuljum biex jevita l-punt ta' tmiem kompost ta' mewt CV, MI jew attakk ta' puplesija, bid-differenza xprunata minn mewt CV u MI. Il-pazjenti irċievew doża tal-bidu ta' 300 mg clopidogrel (600 mg setgħu jingħataw jekk kellhom PCI) jew 180 mg ticagrelor.

Ir-riżultat deher kmieni (tnaqqis assolut tar-riskju [ARR] 0.6% u tnaqqis tar-riskju relattiv [RRR] ta' 12% mat-30 jum), b'effett ta' kura kontinwu tul il-perijodu kollu ta' 12-il xahar, li wassal għal ARR ta' 1.9% kull sena u RRR ta' 16%. Dan juri li hu xieraq biex jikkura pazjenti b'ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum għal mhux aktar minn 12-il xahar (ara sezzjoni 4.2). Meta 54 pazjent ACS jiġu ikkurati b'ticagrelor minflok bi clopidogrel jiġi evitat każ aterotrombotiku 1; meta jiġu ikkurati 91 tiġi evitata mewt 1 b'CV (ara Figura 1 u Tabella 4).

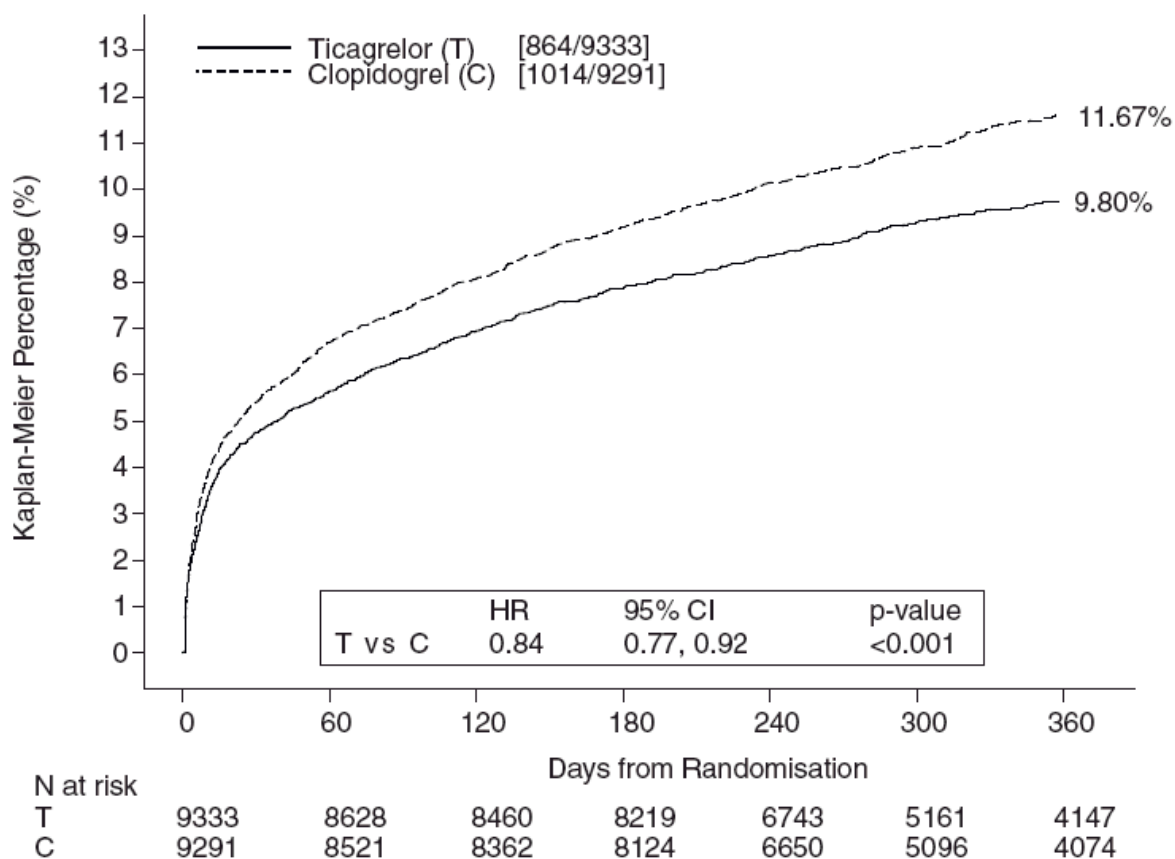
L-effett tal-kura ta' ticagrelor fuq clopidogrel jidher konsistenti fuq ħafna sottogrupperi, inkluż piż; sess; passat mediku ta' dijabete mellitus, attakk iskemiku temporanju jew attakk ta' puplesija mhux emorraġiku, jew rivaskularizzazzjoni; terapiji oħrajn li jinkludu l-eparini, inibituri ta' GpIIb/IIIa u inibituri tal-pompi tal-protoni (ara sezzjoni 4.5); dijanjosi tal-aħħar każ fl-indiċi (STEMI, NSTEMI jew UA); u l-mezz ta' kura li kien intiż meta saret ir-randomisation (invażiva jew medika).

Interazzjoni tal-kura ta' sinifikat dgħajjef deher skont ir-regjun fejn il-proporzjon tar-riskju (HR – Hazard Ratio) għall-mira ewlenija jaqleb favur ticagrelor fil-bqija tad-dinja iżda jmur favur clopidogrel fl-Amerika ta' Fuq, li kienet tirrappreżenta madwar 10% tal-popolazzjoni kollha studjata (valur-p tal-interazzjoni=0.045).

Analizi esploratorja ssuġġeriet possibiltà ta' assoċjazzjoni ma' doża ta' ASA tant li tnaqqis fl-effikaċja kien osservat b'ticagrelor ma' židiet fid-doži ta' ASA. Doži kroniċi ta' ASA kuljum li jmorru ma' ticagrelor għandhom ikunu 75-150 mg (ara sezzjoni 4.2 u 4.4)

Figura 1 turi l-istima tar-riskju li jseħħ mal-ewwel darba li jiġri kullkaż fil-fini tal-effikaċja komposita.

**Figura 1 – Analizi tal-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt CV, MI u puplesija (PLATO)**



Ticagrelor naqqas l-okkorrenza tal-punt ta' tmiem kompost primarju meta mqabbel ma' clopidogrel kemm fil-popolazzjoni UA/NSTEMI kif ukoll STEMI (Tabella 4). Għalhekk, Brilique 90 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA f'doża baxxa jista' jintuża f'pazjenti b'ACS (angina mhux stabbli, infart mijokardijaku b'elevazzjoni mhux tal-ST [NSTEMI] jew Infart Mijokardijaku b'elevazzjoni tal-ST [STEMI]); inklużi pazjenti li jkunu mmaniġġjati b'mod mediku, u dawk li huma mmaniġġjati b'intervent koronarju perkutaneju (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) jew bi grafting ta' by-pass b'trapjant tal-arterja koronarja (CABG – Coronary artery by-pass grafting).



**Tabella 4 – Analizi tal-punti ta’ tmiem primarji u sekondarji PLATO**

	<b>Ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum (% tal- pazjenti b’każ) N=9333</b>	<b>Clopidogrel 75 mg darba kuljum (% tal-pazjenti b’każ) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/yr)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% CI)</b>	<b>valur-p</b>
Mewt CV, MI (eskluz MI silenzjuż) jew attakk ta’ puplesija	9.3	10.9	1.9	16 ( 8, 23)	0.0003
Intent invażiv	8.5	10.0	1.7	16 ( 6, 25)	0.0025
Intent mediku	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444 <sup>d</sup>
Mewt CV	3.8	4.8	1.1	21 ( 9, 31)	0.0013
MI (eskluz MI silenzjuż) <sup>b</sup>	5.4	6.4	1.1	16 ( 5, 25)	0.0045
Attakk ta’ puplesija	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
Mewt bil-kawzi kollha, MI (eskluz MI silenzjuż) jew attakk ta’ puplesija	9.7	11.5	2.1	16 ( 8, 23)	0.0001
Mewt CV, MI totali, attakk ta’ puplesija, SRI, RI, TIA jew ATE <sup>c</sup> oħra	13.8	15.7	2.1	12 ( 5, 19)	0.0006
Mewt bil-kawzi kollha	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 <sup>d</sup>
Trombożi ta’ stent definit	1.2	1.7	0.6	32 ( 8, 49)	0.0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = tnaqqis assolut tar-riskju; RRR = tnaqqis relattiv tar-riskju = (1-Proporzjon tal-periklu) x 100%. RRR negattiv jindika żieda tar-riskju relattiv.

<sup>b</sup> BI-eskluzjoni ta’ MI.

<sup>c</sup> SRI = iskemija rikurrenti serja; RI = iskemija rikurrenti; TIA = attakk iskemiku temporanju; ATE = każ trombotiku tal-arterja. MI totali jinkludi MI silenzjuż, bid-data tal-każ imnizzla bhala d-data meta kien skopert.

<sup>d</sup> Valur ta’ sinifikat nominali; l-oħrajn kollha huma statistikament sinifikanti b’testijiet ta’ ġerarkija pre-definita.

#### *Ferġha tal-istudju ġenetiku PLATO*

L-ġharfien tas-sekwenzi tal-ġeni ta’ CYP2C19 u ABCB1 ta’ 10,285 pazjent fi PLATO wera li hemm rabta bejn il-gruppi ta’ ġenotipi mar-riżultati PLATO. Is-superjorità ta’ ticagrelor fuq clopidogrel biex inaqqas każijiet ta’ CV maġġuri ma kienetx effettwata b’mod sinifikanti bis-CYP2C19 tal-pazjenti jew ġenotip ABCB1. B’mod simili għall-istudju globali PLATO, Fsada Maġġuri tal-PLATO totali ma kienetx differenti bejn ticagrelor u clopidogrel, irrispettivament jekk il-ġenotip kienx CYP2C19 jew ABCB1. Fsada Maġġuri fi PLATO mhux tas-CABG żdiedet b’ticagrelor meta mqabbla ma’ clopidogrel f’pazjenti li kellhom telf tal-funzjoni tal-alleli, iżda simili għal clopidogrel f’pazjenti li ma kellhomx telf tal-funzjoni ta’ allela.

#### *Kompost tal-Effikaċja u s-Sigurtà Kombinati*

Kompost kombinat tal-effikaċja u s-sigurtà (Mewt CV, MI, attakk ta’ puplesija jew fsada ‘Totali Maġġuri’ hekk kif definita fi PLATO) jindika li l-benefiċċju tal-effikaċja ta’ ticagrelor meta mqabbel ma’ clopidogrel mhuwiex imxekkel mil-każijiet ta’ fsada maġġuri (ARR 1.4%, RRR 8%, HR 0.92; p=0.0257) fit-12-il xahar wara l-ACS.

## *Sigurtà klinika*

Ferġha tal-istudju Holter:

Sabiex jiġu studjati l-pawzi ventrikolari u episodji aritmijaċi oħrajn li seħhew waqt PLATO, l-investigaturi għamlu monitoraġġ Holter sabiex jiġu studjati sottogrupp ta' madwar 3000 pazjent, li minnhom madwar 2000 kellhom qari kemm fil-faži akuta tal-ACS tagħhom kif ukoll wara xahar. Il-varjant ewlieni ta' interess kien li seħhew pawzi ventrikolari ta'  $\geq 3$  sekondi. Kien hemm iktar pazjenti li kellhom pawzi ventrikolari b'ticagrelor (6.0%) milli bi clopidogrel (3.5%) fil-faži akuta; u 2.2% u 1.6%, rispettivament, wara xahar (ara sezzjoni 4.4). Iż-żieda fil-pawzi ventrikolari fil-faži akuta ta' ACS kienu iktar qawwija f'pazjenti fuq ticagrelor li fil-passat kellhom CHF (9.2% kontra 5.4% tal-pazjenti li ma kellhomx CHF fil-passat; għall-pazjenti fuq clopidogrel, 4.0% f'dawk bil-kontra 3.6% f'dawk mingħajr passat ta' CHF). Dan l-iżbilanċ ma seħh fl-ewwel xahar: 2.0% kontra 2.1% għall-pazjenti fuq ticagrelor għal dawk li fil-passat kellhom u għal dawk li ma kellhomx CHF, rispettivament; u 3.8% kontra 1.4% bi clopidogrel. Ma kienx hemm konsegwenzi kliniċi avversi assoċjati ma' dan l-iżbilanċ (inklużi t-tqegħid ta' pacemakers) f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

### *Studju PEGASUS (Storja ta' Infart Mijokardijaku)*

L-istudju PEGASUS TIMI-54 kien studju multiċentriku internazzjonali, ta' grupp parallel, ikkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat, immexxi mill-avvenimenti ta' 21,162 pazjent biex tiġi vvalutata l-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi b'ticagrelor mogħti f'2 dozi (jew 90 mg darbtejn kuljum jew 60 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' ASA f'doża baxxa (75-150 mg), meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha f'pazjenti bi storja ta' MI u fatturi ta' riskju addizzjonali għal aterotrombozi.

Il-pazjenti kienu eliġibbli biex jieħdu sehem jekk kellhom 50 sena jew iktar, bi storja ta' MI (sena sa 3 sena qabel ir-randomizzazzjoni), u kellhom tal-inqas wieħed mill-fatturi ta' riskju li ġejjin għal aterotrombozi: li għandhom  $\geq 65$  sena, dijabete mellitus li teħtieġ medikazzjoni, MI preċedenti ieħor, evidenza ta' CAD f'hafna vini jew disfunzjoni tal-kliewi kronika mhux fi stadju finali.

Il-pazjenti kienu ineliġibbli jekk kien ippjanat li jintuza antagonist tar-riċettur ta' P2Y<sub>12</sub>, dipyridamole, cilostazol, jew terapija b'antikoagulanti matul il-perjodu ta' studju; jekk kellhom disturb ta' fsada jew li fil-passat kellhom puplesija iskemika jew fsada ġol-kranju, tumor fis-sistema nervuża ċentrali jew anormalità vaskulari ġol-kranju; jekk kellhom fsada gastrointestinali matul is-6 xhur preċedenti jew operazzjoni maġġuri matul it-30 jum preċedenti.

Effikaċja klinika

Figura 2 – Analizi tal-punt ta' tmiem kompost kliniku primarju ta' mewt CV, MI u puplesija (PEGASUS)

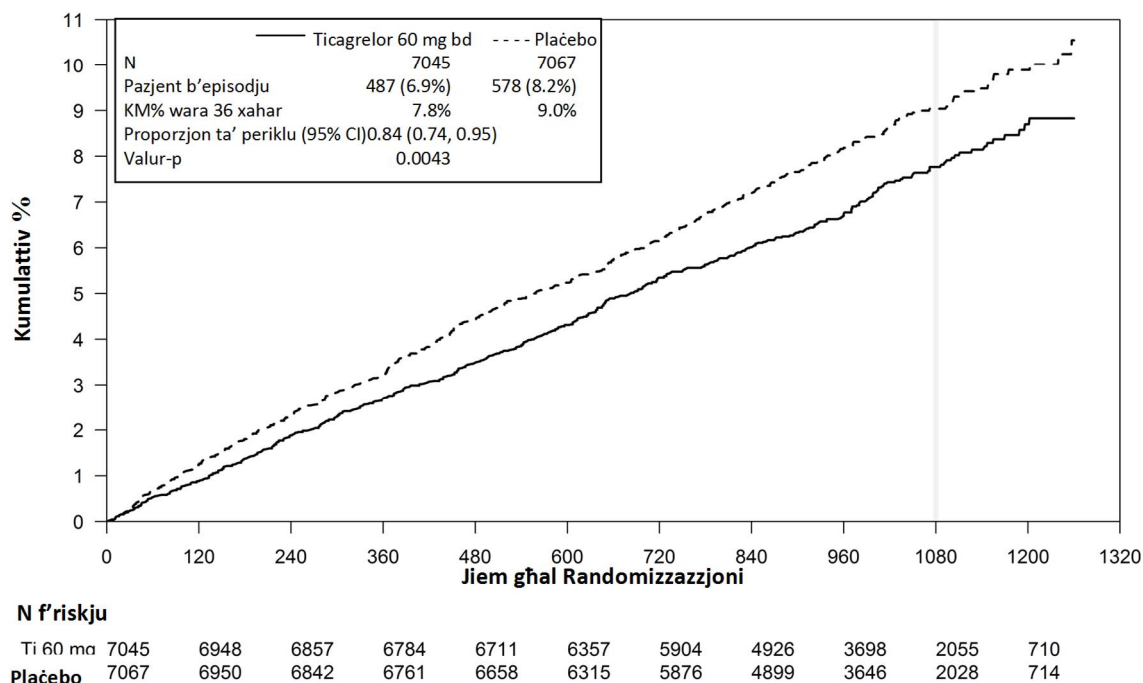


Tabella 5 – Analizi tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji tal-effikaċja (PEGASUS)

Karatteristika	Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum +ASA N = 7045			ASA wahdu N = 7067		valur-p
	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	HR (95% CI)	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	
Punt ta' tmiem primarju						
Kompost ta' Mewt CV/MI/Puplesija	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
Mewt CV	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
Puplesija	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337

	Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum +ASA N = 7045			ASA wahdu N = 7067		valur- <i>p</i>
Karatteristika	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	HR (95% CI)	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	
Punt ta' tmiem sekondarju						
Mewt CV	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
Mortalità minn kwalunkwe kawża	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

Il-proporzjon tar-riskju u l-valuri-*p* huma kkalkolati b'mod separat għal ticagrelor vs. terapija ASA wahedha minn mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox bil-grupp ta' kura bhala l-unika varjabbli ta' spjegazzjoni.

Perċentwal KM ikkalkolat wara 36 xahar.

Nota: in-numru tal-ewwel avvenimenti għall-komponenti mewt CV, MI u puplesija huma n-numru attwali tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jagħmlux parti min-numru ta' avvenimenti fil-punt ta' tmiem kompost (s) Tindika sinifikat statistiku.

CI (Confidence Interval) = Intervall ta' kunfidenza; CV = Kardjovaskulari; HR = Proporzjon tar-riskju;

KM = Kaplan-Meier; MI = Infart mijokardijaku; N = Numru ta' pazjenti.

Kemm ir-regim ta' 60 mg darbtejn kuljum kif ukoll dak ta' 90 mg darbtejn kuljum ta' ticagrelor flimkien ma' ASA kienu superjuri għal ASA wahdu fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi (punt ta' tmiem kompost: mewt CV, MI u puplesija), b'effett ta' kura konsistenti matul il-perjodu ta' studju kollu, li jirriżulta f'16% RRR u 1.27% ARR għal ticagrelor 60 mg u 15% RRR u 1.19% ARR għal ticagrelor 90 mg.

Għalkemm il-profil ta' effikaċja ta' 90 mg u 60 mg kienu simili, hemm evidenza li d-doża iktar baxxa kellha tollerabbiltà u profil tas-sigurtà aħjar fir-rigward tar-riskju ta' fsada u dispnea. Għalhekk, Brilique 60 mg biss mogħti darbtejn kuljum ma' ASA huwa rakkomandat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi (mewt CV, MI u puplesija) f'pazjenti li fil-passat kellhom MI u riskju għoli li jiżviluppaw avveniment aterotrombotiku.

Fir-rigward tal-ASA wahdu, ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum naqqas b'mod sinifikanti l-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt CV, MI u puplesija. Kull wiehed mill-komponenti kkontribwixxa għat-tnaqqis fil-punt ta' tmiem primarju (mewt CV 17% RRR, MI 16% RRR u puplesija 25% RRR).

L-RRR għall-punt ta' tmiem kompost minn 1 sa 360 jum (17% RRR) u minn 361 jum 'il quddiem (16% RRR) kien simili. Hemm dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor wara li jinqabżu t-3 snin ta' kura estiża.

Jekk id-79 pazjent jiġu kkurati għal sa 36 xahar b'ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA minflok terapija ASA wahedha, jipprevjeni avveniment ta' punt ta' tmiem kompost primarju wiehed.

Ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju (ebda tnaqqis fil-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku u puplesija, iżda zieda fi fsada maġġuri) meta ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum gie introdott f'pazjenti stabbli klinikament > sentejn mill-infart mijokardijaku, jew aktar minn sena wara t-twaqqif ra' kura b'inibitur riċettur ta' ADP preċedenti (ara sezzjoni 4.2).

#### *Sigurtà klinika*

Ir-rata ta' waqfien bi ticagrelor 60 mg minhabba fsada u dispnea kienet oghla f'pazjenti >75 sena (42%) milli f'pazjenti iżgħar (medda: 23-31%), b'differenza meta mqabbla ma' placebo ikbar minn 10% (42% vs. 29%) f'pazjenti >75 sena.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel ta' Fażi III (HESTIA 3), 193 pazjent pedjatriku (etajiet ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena) bil-marda ta' sickle cell ġew randomizzati biex jirċievu jew placebo jew ticagrelor f'dożi ta' 15 mg sa 45 mg darbtejn kuljum skont il-piż tal-ġisem. Ticagrelor irriżulta f'inibizzjoni medjana tal-plejtlits ta' 35 % qabel id-doża u 56 % saghtejn wara d-doża fi stat fiss.

Meta mqabbel mal-placebo, ma kienx hemm benefiċċju tat-trattament ta' ticagrelor fuq ir-rata ta' krizijiet venokkluzivi.

L-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Brilique f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'sindromi akuti koronarji (ACS) u bi storja ta' infart mijokardijaku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Ticagrelor għandu farmakokinetika linejari u l-esponiment għal ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu (AR-C124910XX) huma bejn wiehied u ieħor proporzjonali mad-doża sa 1260 mg.

### Assorbiment

L-assorbiment ta' ticagrelor huwa mgħaġġel b' $t_{max}$  medjan ta' madwar 1.5 sigħat. Il-formazzjoni tal-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni AR-C124910XX (attiv ukoll) minn ticagrelor huwa mgħaġġel b' $t_{max}$  medjan ta' madwar 2.5 sigħat. Wara doża orali waħda ta' ticagrelor 90 mg f'kundizzjoni ta' sawm f'individwi b'saħħithom,  $C_{max}$  tkun 529 ng/ml u l-AUC tkun 3451 ng\*h/ml. Il-proporzjon tal-metaboliti minn fejn ikunu ġejjin huma 0.28 għal  $C_{max}$  u 0.42 għall-AUC. Il-farmakokinetika ta' ticagrelor u AR-C124910XX f'pazjenti bi storja ta' MI kienu ġeneralment simili għal dawk tal-popolazzjoni ACS. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istudju PEGASUS, is- $C_{max}$  medjan ta' ticagrelor kien 391 ng/ml u l-AUC medjan kien 3801 ng\*h/ml fi stat fiss għal ticagrelor 60 mg. Għal ticagrelor 90 mg is- $C_{max}$  kien 627 ng/ml u l-AUC kien 6255 ng\*h/ml fi stat fiss.

Il-bijodisponibilità medja assoluta ta' ticagrelor kienet stmata 36%. Meta ittiegħdet ikla b'kontenut għoli ta' xaħam kien hemm zieda ta' 21% fl-AUC ta' ticagrelor u tnaqqis ta' 22% tas- $C_{max}$  tal-metabolit attiv iżda ma kellu l-ebda effett fuq is- $C_{max}$  ta' ticagrelor jew l-AUC tal-metabolit attiv. Dawn il-bidliet żgħar huma meqjusin li għandhom sinifikat kliniku minimu; għalhekk, ticagrelor jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Ticagrelor kif ukoll il-metabolit attiv huma sottostrati ta' P-gP.

Ticagrelor bħala pilloli mfarrka mhallta mal-ilma, mogħti oralment permezz ta' tubu nasogastriku għal ġewwa l-istonku, għandu bijodisponibilità komparabbli għal pilloli shaħ fir-rigward ta' AUC u  $C_{max}$  għal ticagrelor u l-metabolit attiv. Espożizzjoni inizjali (0.5 u 1 siegħa wara d-doża) minn pilloli ticagrelor imfarrka imhallta fl-ilma, kienet oghla meta mqabbla ma' pilloli shaħ, bi profil ta' konċentrazzjoni ġeneralment identiku minn hemm 'il quddiem (2 sa 48 siegħa).

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' ticagrelor huwa 87.5 l. Ticagrelor ul-metabolit attiv jehlu b'mod estensiv mal-proteina fil-plażma tal-bniedem (>99.0%).

### Bijotrasformazzjoni

CYP3A4 huwa l-enzima maġġuri responsabbli għal metabolizmu ta' ticagrelor u l-formazzjoni tal-metabolit attiv u l-interazzjonijiet tagħhom ma' sottostrati oħra ta' CYP3A ivarjaw minn attivazzjoni għal inibizzjoni.

Il-metabolit ewlieni ta' ticagrelor huwa AR-C124910XX, li huwa attiv ukoll hekk kif stmat bit-twaħħil tiegħu mar-riċettur-ADP P2Y<sub>12</sub> tal-plejtlits *in vitro*. L-esponiment sistematiku għall-metabolit attiv huwa madwar 30-40% ta' dak miksub għal ticagrelor.

### Eliminazzjoni

Il-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ticagrelor huwa permezz ta' metabolizmu mill-fwied. Meta jinghata ticagrelor radjutikkettat, il-medja tar-radjuattività rkuprata hija madwar 84% (57.8% fl-ippurjar, 26.5% fl-awrina). L-irkupru ta' ticagrelor u l-metabolit attiv fl-awrina kienu t-tnejn anqas minn 1% tad-doża. Il-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni tal-metabolit attiv huwa x'aktarx mis-sekrezzjoni tal-marrara. Il-medja tat- $t_{1/2}$  kienet madwar 7 sigħat għal ticagrelor u 8.5 sigħat għal metabolit attiv.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Esponimenti oġhla għal ticagrelor (madwar 25% għal  $C_{max}$  kif ukoll għall-AUC) u l-metabolit attiv dehru fl-anzjani ( $\geq 75$  sena) pazjenti ACS meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata disponibbli fit-tfal bil-marda ta' sickle cell (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Fl-istudju HESTIA 3, pazjenti ta' etajiet ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena li kienu jiżnu  $\geq 12$  sa  $\leq 24$  kg,  $> 24$  sa  $\leq 48$  kg u  $> 48$  kg, inghataw ticagrelor bhala pilloli pedjatriċi li jinfirxu ta' 15 mg f' doži ta' 15, 30 u 45 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Abbazi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC medja varjat minn 1095 ng\*h/mL sa 1458 ng\*h/mL u s- $C_{max}$  medja varjat minn 143 ng/mL sa 206 ng/mL fi stat fiss.

#### Sess

Esponimenti oġhla għal ticagrelor dehru f'nisa meta mqabbla mal-irġiel. Id-differenzi mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti.

#### Indeboliment renali

L-esponiment għal ticagrelor kien madwar 20% aktar baxx u l-esponiment għall-metabolit attiv kien madwar 17% oġhla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina  $< 30$  mL/min) imqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali.

F'pazjenti b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq emodjalizi, l-AUC u s- $C_{max}$  ta' ticagrelor 90 mg mogħti f'jum mingħajr dijaliżi kienu 38% u 51% oġhla meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali noromali. Żieda simili għet osservata meta ticagrelor inghata immedjatament qabel id-dijaliżi (49% u 61%, rispettivament) billi wera li ticagrelor ma jistax jitneħħa b'dijaliżi. L-esponiment tal-metabolit attiv żdied sa limitu inqas (AUC 13-14% and  $C_{max}$  17-36%). L-inbizzjoni tal-effett tal-aggregazzjoni tal-pjastrini (IPA) ta' ticagrelor kienet indipendenti mid-dijaliżi f'pazjenti b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju u simili għal individwi b'funzjoni renali normali (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment epatiku

$C_{max}$  u AUC għal ticagrelor kienu 12% u 23% oġhla f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom, rispettivament, madankollu, l-effett tal-IPA ta' ticagrelor kien simili bejn iż-żewġ gruppi. L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif. Ticagrelor ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u m'hemm ebda informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. F'pazjenti li kellhom zieda moderata jew severa f'wieħed jew iktar mit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi, il-koncentrazzjonijiet ta' ticagrelor fil-plażma kienu bhala medja simili jew ftit oġhla meta mqabbel ma' dawk mingħajr zidiet fil-linja bażi. Mhuwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Razza

Pazjenti ta' nisel Ażjatiku għandhom bijodisponibilità medja 39% oghla meta mqabbla ma' pazjenti Kawkażi. Pazjenti li jidentifikaw irwiehhom bhala suwed kellhom bijodisponibilità 18% aktar baxxa għal ticagrelor meta mqabbla mal-pazjenti Kawkażi, fi studji ta' farmakoloġija klinika, l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) għal ticagrelor f'individwi Ġappuniżi kienet madwar 40% (20% wara li taġġusta għall-piż tal-ġisem) oghla meta mqabbel ma' dak fil-Kawkażi. L-esponiment f'pazjenti awtoidentifikati bhala Ispaniċi jew Latini kien simili ta' dik fil-Kawkażi.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi individwali, effett tossiku fuq il-ġeni ma wera l-ebda riskju inaċċettabli ta' effetti avversi għal bnedmin.

Irritazzjoni gastro-intestinali kienet osservata fi speċi varji t' animali b'livelli t'esponiment klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.8).

Fil-firien femminili, ticagrelor b'doża għolja wera żieda fil-frekwenza ta' tumuri fl-utru (adenokarcinomas) u żieda fil-frekwenza ta' adenomas epatiċi. Il-mekkanizmu tat-tumuri tal-utru huwa x'aktarx żbilanċ ormonali li jista' jwassal għal tumuri fil-firien. Il-mekkanizmu għall-adenomas epatiċi huwa x'aktarx minhabba l-induzzjoni ta' enzima speċifika għall-gerriema fil-fwied. Għalhekk, is-sejbiet dwar kanċeroġenicità huma meqjusa mhux rilevanti għall-bnedmin.

Fil-firien, anomaliji zġhar tal-iżvilupp dehru b'dozi tossiċi għall-omm (margini ta' sigurtà ta' 5.1). Fil-fniek, il-maturità epatika u l-iżvilupp skelettrali ittardjaw bi ftit fil-feti fil-fniek femminili b'dozi għolja li ma kkawżawx tossicità għall-omm (margini ta' sigurtà ta' 4.5).

Studji fil-firien u fniek urew tossicità fis-sistema riproduttiva, biż-żieda fil-piż tal-ġisem tal-omm kemmxejn imnaqqsa u tnaqqis ta' sopravivenza tal-wild u tal-piż mat-twelid, bi tkabbir ritardat. Ticagrelor ikkawża ċikli irregolari (fil-parti l-kbira itwal) fil-firien femminili, iżda ma kellux effett fuq il-fertilità b'mod ġenerali fil-firien maskili u femminili. Studji ta' farmakokinetika li saru b'ticagrelor radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali u l-metaboli tagħha jhorġu mal-halib tal-firien (ara sezzjoni 4.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)

Calcium hydrogen phosphate dihydrate

Magnesium stearate (E470b)

Sodium starch glycolate tip A

Hydroxypropyl-cellulose (E463)

#### Kisja tal-pillola

Talc

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Macrogol 400

Hypromellose (E464)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Tliet snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

- Folji trasparenti (b'simboli tax-xemx/qamar) ta' 10 pilloli tal-PVC-PVDC/Al; kartun ta' 60 pillola (6 folji) u 180 pillola (18-il folja).
- Folji trasparenti bil-ġranet (b'simboli tax-xemx/qamar) ta' 14-il pillola tal-PVC-PVDC/Al f'kartun ta' 14-il pillola (folja 1), 56 pillola (4 folji) u 168 pillola (12-il folja).
- Folja trasparenti tal-PVC-PVDC/Al imtaqqba għal doża individwali ta' 10 pilloli; kartuna ta' 100 pillola (10 folji).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
L-Isvezja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/655/001-006

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID tal-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 ta' Diċembru 2010

Data tal-aħħar tiġdid: 17 Lulju 2015

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>



## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Brilique 90 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 90 mg ticagrelor

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinħall fil-ħalq.

Pilloli tondi, ċatti, bi truf iċċanfrati, bojod għal roża ċari, li jinħallu fil-ħalq immarkati b' '90' fuq 'TI' minn naħa waħda u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Brilique, mogħti ma' acetylsalicylic acid (ASA), huwa indikat għall-prevenzjoni ta' każijiet aterotrombotiċi f'pazjenti adulti

- b' sindromi akuti koronarji (ACS) jew
- storja ta' infart mijokardijaku (MI) u riskju għoli ta' żvilupp ta' avveniment aterotrombotiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Pazjenti li qed jieħdu Brilique għandhom jieħdu wkoll doża ta' manteniment baxxa ta' kuljum ta' ASA ta' 75 sa 150 mg, sakemm mhux speċifikament kontraindikata.

#### Sindromi koronarji akuti

Il-kura bi Brilique għandha tinbeda b' doża waħda tal-bidu ta' 180 mg (żewġ pilloli ta' 90 mg) u imbagħad għandha titkompli b' 90 mg darbtejn kuljum. Il-kura bi Brilique 90 mg darbtejn kuljum hija rakkomandata għal 12-il xahar f'pazjenti ACS sakemm it-twaqqif ikun indikat klinikament (ara sezzjoni 5.1).

#### Storja ta' infart mijokardijaku

Brilique 60 mg darbtejn kuljum hija d-doża rakkomandata meta tkun meħtieġa kura estiza għal pazjenti bi storja ta' MI ta' mill-inqas sena u b' riskju għoli ta' avveniment aterotrombotiku (ara sezzjoni 5.1). Il-kura tista' tinbeda mingħajr interruzzjoni bħala terapija ta' kontinwazzjoni wara l-kura inizjali ta' sena bi Brilique 90 mg jew terapija oħra b' inibitur tar-riċettur ta' adenosine diphosphate (Adenosine Diphosphate, ADP) f'pazjenti b' ACS b' riskju għoli ta' episodju aterotrombotiku. Il-kura tista' tinbeda wkoll sa sentejn wara l-MI, jew fi żmien sena wara li titwaqqaf il-kura b' inibitur tar-riċettur ADP preċedenti. Teżisti dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor wara 3 snin ta' kura estiza.

Jekk ikun hemm bżonn ta' qlib, l-ewwel doża ta' Brilique għandha tingħata 24 siegħa wara l-aħħar doża tal-mediċina l-oħra kontra l-plejtlits.

### Doża maqbuża

Twaqqif perjodiku tal-kura għandu jiġi evitat. Pazjent li jaqbeż doża ta' Brilique għandu jiehu biss pillola waħda (id-doża li jkun imisshom) fil-hin li jkun imiss.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ticagrelor ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u l-użu tiegħu f'dawn il-pazjenti huwa għaldaqstant kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Hemm disponibbli biss informazzjoni limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Mhuwiex rakkomandat aġġustament fid-doża, iżda ticagrelor għandu jintuża b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2) M'hu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ticagrelor fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' ticagrelor fit-tfal bil-marda ta' sickle cell (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Brilique jista' jingħata mal-ikel jew mingħajr ikel.

Il-pilloli li jinħallu fil-ħalq jistgħu jintużaw bħala alternattiva għal Brilique 90 mg pilloli miksijin b'rita għall-pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu l-pilloli shaħ jew għal dawk li jippreferu l-pilloli li jinħallu fil-ħalq. Il-pillola għandha titpoġġa fuq l-ilisien, fejn din se tinħall malajr bil-bżieq. Wara tista tinbela' bl-ilma jew mingħajr ilma (ara sezzjoni 5.2). Il-pillola tista' tinħall ukoll fl-ilma u tingħata permezz ta' tubu nażogastriku (CH8 jew aktar). Huwa importanti li tlaħlaħ it-tubu nażogastriku bl-ilma wara l-ghoti tat-taħlita. Pillola 60 mg li tinħall fil-ħalq mhijiex disponibbli.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.8).
- Fsada patoloġika attiva.
- Storja ta' emorraġija fil-kranju (ara sezzjoni 4.8) '.
- Indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).
- Meta ticagrelor jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż, ketoconazole, clarithromycin, nefozodone, ritonavir u atazanavir), dan jista' jwassal għal żieda sostanzjali fl-esponiment għal ticagrelor (ara sezzjoni 4.5).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Riskju ta' fsada

L-użu ta' ticagrelor f'pazjenti li jkun magħruf li jkollhom riskju akbar ta' fsada għandu jitqies kontra l-benefiċċju li jkollu biex jiġu evitati każijiet aterotrombotiċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Jekk ikun indikat b'mod kliniku, ticagrelor għandu jintuża b'kawtela fil-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti b'tendenza li jkollhom fsada (eż. minhabba trawma riċenti, operazzjoni riċenti, disturbi ta' koagulazzjoni, fsada gastro-intestinali attiva jew riċenti) jew li huma f'riskju akbar ta' trawma. L-użu ta' ticagrelor huwa kontra-indikat f'pazjenti bi fsada patoloġika attiva, f'dawk li fil-passat kellhom emorraġija fil-kranju, u f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3).
- Pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jingħataw prodotti mediċinali li jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada (eż. mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs), antikoagulanti orali u/jew fibrinolitiki fi żmien 24 siegħa minn meta tkun ittiedet id-doża ta' ticagrelor).

It-trasfużjoni tal-plejtlets ma regġgħetx lura l-effett ta' kontra l-plejtlets ta' ticagrelor f'voluntiera b'saħħithom u mhijiex probabbli li tkun ta' benefiċċju kliniku f'pazjenti bi fsada. Minhabba li l-għoti ta' ticagrelor ma' desmopressin ma' żiedx it-“template bleeding time”, mhux probabbli li desmopressin ikun effettiv biex jimmaniġġa każijiet ta' fsada klinika (ara sezzjoni 4.5).

Terapija anti-fibrinolitika (aminocaproic acid jew tranexamic acid) u/jew terapija b'fattur VIIa rikombinanti jista' jżid l-emostażi. Ticagrelor jista' jerga' jinbeda wara li l-kawża tal-fsada tkun ġiet identifikata u kkontrollata.

##### Kirurgija

Pazjenti għandhom jingħataw parir li javżaw lit-tobba u lid-dentisti li qed jieħdu ticagrelor qabel jiskedaw xi operazzjoni u qabel ma jieħdu kwalunkwe mediċina ġdida.

Fi PLATO, il-pazjenti li kienu ser jagħmlu grafting ta' bypass tal-arterja koronarja (CABG), ticagrelor ikkawża aktar fsada minn clopidogrel meta twaqqaf fi żmien jum 1 qabel l-operazzjoni iżda kellu rata simili ta' fsadiet maġġuri meta mqabbel ma' clopidogrel wara li twaqqfet it-terapija jumejn jew aktar qabel l-operazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Jekk pazjent ikollu jagħmel operazzjoni elettiva u l-effett ta' kontra l-plejtlets ma jkunx mixtieq, ticagrelor għandu jitwaqqaf 5 tjiem qabel l-operazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

##### Pazjenti b'puplesija iskemika preċedenti

Pazjenti b'ACS b'puplesija iskemika jistgħu jiġu kkurati bi ticagrelor għal sa 12-il xahar (studju PLATO).

F'PEGASUS, il-pazjenti bi storja ta' MI b'puplesija iskemika preċedenti ma kinux inkluzi. Għalhekk, fin-nuqqas ta' dejta, kura ta' iktar minn sena mhijiex rakkomandata f'dawn il-pazjenti.

##### Indeboliment tal-fwied

L-użu ta' ticagrelor huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Hemm esperjenza limitata b'ticagrelor f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat, għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

##### Pazjenti li għandhom riskju li jkollhom każijiet bradikardijaċi

Monitoraġġ tal-ECG ta' Holter wera żieda fil-frekwenza ta' pawzi ventrikolari li fil-parti l-kbira kienu mingħajr sintomi waqt il-kura b'ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel. Il-pazjenti b'riskju oġġla ta' każijiet ta' bradikardija (eż. pazjenti mingħajr pacemaker li għandhom sindrome ta' sinus marid, blokk tal-AV tat-tieni jew tielet grad jew sinkope relatata mal-bradikardija) kienu esklużi mill-istudji ewlenin li evalwaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' ticagrelor. Għalhekk, minhabba l-esperjenza klinika limitata, ticagrelor għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Barra minn hekk, għandha tingħata attenzjoni meta ticagrelor jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufin li jinduċu bradikardja. Madankollu l-ebda evidenza ta' reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti ma kienet osservata fil-prova PLATO wara l-ghoti flimkien ma' prodott mediċinali wiehed jew aktar magħrufin li jinduċu bradikardja (eż, 96% imblokkaturi beta, 33% imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju diltiazem u verapamil u 4% digoxin) (ara sezzjoni 4.5).

Waqt il-fergħa tal-istudju Holter fi PLATO, aktar pazjenti kellhom pawzi ventrikulari ta' >3 sekondi b'ticagrelor milli bi clopidogrel waqt il-faзи akuta tal-ACS tagħhom. Iż-żieda fil-pawzi ventrikulari li tkejjlet b'Holter b'ticagrelor kienet oġġla f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kronika (CHF) milli fil-popolazzjoni globali li kienet qed tiġi studjata waqt il-faзи akuta tal-ACS, iżda mhux wara xahar b'ticagrelor jew imqabbel ma' clopidogrel. Ma kienx hemm konsegwenzi kliniċi avversi assoċjati ma' dan l-iżbilanċ (inkluż sinkope jew it-tqegħid ta' pejsmejker) f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Ġew irrappurtati avvenimenti bradiarritmiċi u mblokki AV fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor (ara sezzjoni 4.8), primarjament f'pazjenti b'ACS, fejn iskemija kardijaka u mediċini fl-istess hin li jnaqqsu r-rata ta' taħbit tal-qalb jew jaffettwaw il-konduktività kardijaka potenzjalment jistgħu joħolqu konfużjoni. Il-kundizzjoni klinika tal-pazjent u l-ghoti tal-mediċina fl-istess hin għandhom jiġu evalwati bħala kawzi potenzjali qabel jiġi aġġustat it-trattament.

#### Dispnea

Dispnea kienet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'ticagrelor. Ġeneralment, id-dispnea jkollha intensità hafifa sa moderata u ta' spiss tgħaddi mingħajr ma jkun hemm bżonn li titwaqqaf il-kura. Il-pazjenti b'ażma/mard pulmonari ostruttiv kroniku (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) jista' jkollhom żieda fir-riskju assolut li jaqbadhom dispnea b'ticagrelor. Ticagrelor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' ażma u/jew COPD. Il-mekkaniżmu ma kienx spjegat. Jekk pazjent jirrapporta dispnea għall-ewwel darba, li ddum jew taggrava, din għandha tiġi investigata b'mod komplut u jekk ma jkunux jistgħu jittollerawha, il-kura b'ticagrelor għandha titwaqqaf. Għal iktar dettalji ara sezzjoni 4.8.

#### Apnea waqt l-irqad ċentrali

Ġiet irrappurtata apnea waqt l-irqad ċentrali inkluża respirazzjoni ta' Cheyne-Stokes fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor. Jekk ikun hemm suspett ta' apnea waqt l-irqad ċentrali, għandha tiġi kkunsidrata valutazzjoni klinika ulterjuri.

#### Elevazzjonijiet tal-kreatinina

Il-livelli tal-kreatinina jistgħu jiżiedu waqt il-kura b'ticagrelor. Il-mekkaniżmu ma kienx spjegat. Il-funzjoni renali għandha tiġi ċekkjata skont Prattika Medika ta' rutina. F'pazjenti b'ACS, huwa rrakkomandat li l-funzjoni renali tiġi ċekkjata wkoll wara xahar li tinbeda l-kura b'ticagrelor, b'attenzjoni speċjali għall-pazjenti ta' aktar minn 75 sena, pazjenti b'indeboliment renali moderat/qawwi u dawk li qed jieħdu kura flimkien b'imblokkatur tar-riċettur tal-angiotensin (Angiotensin Receptor Blocker, ARB).

#### Żieda fil-uric acid

Tista' sseħħ iperuricemija waqt il-kura b'ticagrelor (ara sezzjoni 4.8). Hija rrakkomandata l-kawtela meta jingħata ticagrelor f'pazjenti bi storja ta' iperuricemija jew artrite tal-gotta. Bħala miżura ta' prekawzjoni, l-użu ta' ticagrelor f'pazjenti b'nefropatija ta' uric acid mhuwiex rrakkomandat.

#### Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP)

Ġiet irrappurtata Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) f'każijiet rari hafna bl-użu ta' ticagrelor. Din hija kkaratterizzata minn tromboċitopenija u minn anemija emolitika mikroanġjopatika assoċjata ma' jew sejbiet newroloġiċi, disfunzjoni tal-kliewi jew deni. TTP hija kondizzjoni potenzjalment fatali li teħtieġ kura minnufih inkluż plazmaferezi.

### Interferenza ma' testijiet tal-funzjoni tal-pjastrini biex tiġi dijanjostikata tromboċitopenja indotta mill-eparina (HIT)

Fit-test tal-attivazzjoni tal-pjastrini indotta mill-eparina (HIPA) użat biex tiġi dijanjostikata HIT, l-antikorpi tal-fattur 4 kontra l-pjastrini/eparina fis-seru tal-pazjent jattivaw il-pjastrini ta' donaturi b'saħħithom fil-preżenza tal-eparina.

Ġew irrappurtati riżultati negattivi foloz f'test tal-funzjoni tal-pjastrini (li għandhom jinkludu, iżda jistgħu ma jkunux limitati għat-test HIPA) għall-HIT f'pazjenti li ngħataw ticagrelor. Dan huwa relatat mal-inibizzjoni tar-riċettur P2Y<sub>12</sub> fuq il-pjastrini tad-donaturi b'saħħithom fit-test minn ticagrelor fis-seri/plażma tal-pazjent. Hija meħtieġa informazzjoni dwar trattament konkomitanti b'ticagrelor għall-interpretazzjoni tat-testijiet tal-funzjoni tal-pjastrini HIT.

F'pazjenti li żviluppaw HIT, għandu jiġi vvalutat il-benefiċċju-riskju ta' trattament kontinwat b'ticagrelor, meta jiġi kkunsidrat kemm l-istat protrombotiku ta' HIT kif ukoll ir-riskju miżjud ta' fsada bi trattament antikoagulanti u bi ticagrelor konkomitanti.

### Oħrajn

Mir-relazzjoni li dehret fi PLATO bejn id-doża ta' manteniment ASA u l-effikaċja relattiva ta' ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel, l-għoti ta' ticagrelor fl-istess hin ma' doża ta' manteniment għolja ta' ASA (>300 mg) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

### Twaqqif prematur

It-twaqqif prematur ta' kwalunkwe terapija kontra l-plejtlets, inkluż Brilique, jista' jwassal f'żieda ta' riskju ta' mewt kardjovaskulari (CV), MI jew attakk ta' puplesija minħabba l-marda tal-pazjent. It-twaqqif prematur tal-kura għandu jiġi evitat.

### Sodium

Brilique fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ticagrelor huwa primarjament sottostrat ta' CYP3A4 u inibitur ħafif ta' CYP3A4. Ticagrelor huwa wkoll sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp) u inibitur dgħajef ta' P-gp u jista' jżid l-esponiment għas-sottostrati ta' P-gp.

### Effetti ta' prodotti mediċinali u prodotti oħra fuq ticagrelor

#### Inibituri ta' CYP3A4

- *Inibituri qawwija ta' CYP3A4* – L-għoti ta' ketoconazole ma' ticagrelor zied is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' ticagrelor b'2.4 u 7.3 drabi, rispettivament. Is-C<sub>max</sub> u l-AUC tal-metabolit attiv tnaqqsu b'89% u b'56% rispettivament. Inibituri oħra qawwija ta' CYP3A4 (clarithromycin, nefazadone, ritonavir u azatanavir) huma mistennija li jkollhom effetti simili u għalhekk l-użu ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 flimkien ma' ticagrelor huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
- *Inibituri moderati ta' CYP3A4* - L-għoti f'daqqa ta' diltiazem ma' ticagrelor zied is-C<sub>max</sub> ta' ticagrelor b'69% u l-AUC b'2.7 drabi u naqsu s-C<sub>max</sub> tal-metabolit attiv bi 38% u l-AUC ma nbidilx. Ma kienx hemm effett ta' ticagrelor fuq il-livelli fil-plażma ta' diltiazem. Inibituri moderati oħrajn ta' CYP3A4 (eż amprenavir, aprepitant, erythromycin u fluconazole) ikunu mistennija li jkollhom effett simili u jistgħu jingħataw ukoll ma' ticagrelor.
- Ġiet osservata żieda ta' darbtejn aktar l-espożizzjoni ta' ticagrelor wara l-konsum ta' kuljum ta' kwantitajiet kbar ta' meraq tal-grejpfrut (3 x 200 ml). Dan id-daqs taż-żieda fl-espożizzjoni mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti għall-parti l-kbira tal-pazjenti.

#### Indutturi ta' CYP3A

L-għoti ta' rifampicin ma' ticagrelor naqqas is-C<sub>max</sub> u l-AUC bi 73% u b'86% rispettivament. Is-C<sub>max</sub> tal-metabolit attiv ma nbidilx u l-AUC naqqas b'46% rispettivament. Indutturi oħrajn ta' CYP3A (eż. phenytoin, carbamazepine u phenobarbital) ikunu mistennija li jnaqqsu l-esponiment għal ticagrelor

ukoll. L-għoti ta' ticagrelor f'daqqa ma' indutturi qawwija ta' CYP3A jista' jnaqqas l-esponiment u l-effikaċja ta' ticagrelor u għalhekk l-użu tagħhom flimkien ma' ticagrelor huwa skoraggūt.

#### Cyclosporine (inibitur ta' P-gp u CYP3A)

L-għoti flimkien ta' cyclosporine (600 mg) ma' ticagrelor zied ticagrelor  $C_{max}$  u AUC daqs 2.3 drabi u 2.8 drabi, rispettivament. L-AUC tal-metabolit attiv żdiedet bi 32% u s- $C_{max}$  naqas bi 15% fil-preżenza ta' cyclosporine.

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' ticagrelor flimkien ma' sustanzi attivi oħrajn li huma inibituri qawwijin ta' P-gp u inibituri moderati ta' CYP3A4 (e.g. verapamil, quinidine) li jistgħu wkoll iżidu l-esponiment għal ticagrelor. Jekk l-assocjazzjoni ma tistax tiġi evitata, l-użu flimkien tagħhom għandu jsir b'kawtela.

#### Oħrajn

Studji dwar interazzjoni farmakoloġika klinika wrew li l-għotja ta' ticagrelor ma' heparin, enoxaparin u ASA jew desmopressin ma kellha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' ticagrelor jew il-metabolit attiv tiegħu jew fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlets ikkawżata mill-ADP meta mqabbla ma' ticagrelor waħdu. Jekk ikun indikat b'mod kliniku, mediċini li jibdlu l-emostasi għandhom jintużaw b'kawtela f'daqqa ma' ticagrelor.

Ġiet osservata espożizzjoni mdewma u mnaqqsa għal inibituri ta' P2Y<sub>12</sub> orali, inkluż ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu, f'pazjenti b'ACS ikkurati bil-morfina (tnaqqis ta' 35 % fl-espożizzjoni ta' ticagrelor). Din l-interazzjoni tista' tkun relatata ma' motilità gastrointestinali mnaqqsa u tista' tapplika għal opjojdi oħra. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa, iżda d-dejta tindika l-potenzjal għal effikaċja mnaqqsa ta' ticagrelor f'pazjenti li jingħataw ticagrelor u l-morfina flimkien. F'pazjenti b'ACS, li fihom ma tistax ma tingħatax il-morfina u li fuqhom l-inibizzjoni mgħaġġla ta' P2Y<sub>12</sub> titqies bhala kruċjali, jista' jiġi kkunsidrat l-użu ta' inibitur ta' P2Y<sub>12</sub> parenterali.

#### Effetti ta' ticagrelor fuq prodotti mediċinali oħra

#### Prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP3A4

- *Simvastatin* – L-għoti ta' ticagrelor flimkien ma' simvastatin zied is- $C_{max}$  ta' simvastatin b'81% u l-AUC b'56% u zied is- $C_{max}$  tal-aċidu ta' simvastatin b'64% u l-AUC b'52% b'xi whud miż-żidiet individwali jiżdiedu bid-doppju jew bi 3 darbiet. L-għoti ta' ticagrelor ma' doži ta' simvastatin oghla minn 40 mg kuljum jista' jikkawża reazzjonijiet avversi ta' simvastatin u għandha titqies mal-benefiċċji li jista' jkollu. Ma kienx hemm effett ta' simvastatin fuq il-livelli fil-plażma ta' ticagrelor. Ticagrelor jista' jkollu effett simili fuq lovastatin. L-użu ta' ticagrelor f'daqqa ma' doži ta' simvastatin jew lovastatin oghla minn 40 mg mhux rakkomandat.
- *Atorvastatin* – L-għoti ta' atorvastatin u ticagrelor zied is- $C_{max}$  tal-aċidu ta' atorvastatin bi 23% u l-AUC b'36%. Żidiet simili fl-AUC u s- $C_{max}$  dehru għal metaboli kollha tal-aċidu ta' atorvastatin. Dawn iż-żidiet mhumiex meqjusin klinikament sinifikanti.
- Effett simili fuq statins oħrajn metabolizzati permezz ta' CYP3A4 ma jistax jiġi eskluż. Pazjenti fi PLATO li kienu qed jirċievu ticagrelor ħadu varjetà ta' statins, mingħajr thassib dwar assocjazzjoni mas-sigurtà tal-istatin fost 93% tal-grupp PLATO li kienu qed jieħdu dawn il-prodotti mediċinali.

Ticagrelor huwa inibitur ħafif ta' CYP3A4. L-għoti f'daqqa ta' ticagrelor ma' sottostrati ta' CYP3A4 b'indici terapewtiċi dojoq (i.e. cisapride jew alkalojdi ergot) mhux rakkomandat, minħabba li ticagrelor jista' jżid l-esponiment ta' dawn il-mediċini.

#### Sottostrati ta' P-gP (inkluż digoxin, cyclosporine)

L-għoti flimkien ma' ticagrelor zied is- $C_{max}$  ta' digoxin b'75% u l-AUC b'28%. Il-medja tal-aktar livelli baxxi ta' digoxin żdiedu b'madwar 30% meta ngħataw ma' ticagrelor b'xi żidiet massimi individwali laħqu d-doppju. Fil-preżenza ta' digoxin, is- $C_{max}$  u l-AUC ta' ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu ma kinux affettwati. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq kliniku u/jew tal-laboratorju meta jkun qed jingħataw prodotti mediċinali dipendenti mill-P-gP b'indici terapewtiku dejjaq bħal digoxin flimkien ma' ticagrelor.

Ma kien hemm ebda effett ta' ticagrelor fuq il-livelli ta' cyclosporine fid-dem. L-effett ta' ticagrelor fuq substrati ta' P-gp oħrajn ma ġiex studjat.

#### Prodotti mediċinali metabolizzati min CYP2C9

L-ġhoti ta' ticagrelor ma' tolbutamide ma kkawża l-ebda bidla tal-livelli fil-plażma tal-ebda wieħed mill-prodotti mediċinali, li jissuġġerixxi li ticagrelor mhuwiex inibitur ta' CYP2C9 u mhux probabbli li jibdel il-metabolizmu medjat mis-CYP2C9 ta' prodotti mediċinali bħal warfarina u tolbutamide.

#### Rosuvastatin

Ticagrelor jaffettwa l-eliminazzjoni mill-kliewi ta' rosuvastatin, u b'hekk iżid ir-riskju ta' akkumulazzjoni ta' rosuvastatin. Għalkemm il-mekkanizmu eżatt mhuwiex magħruf, f'xi każijiet, l-użu konkomitanti ta' ticagrelor u rosuvastatin wassal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, zieda fil-livell ta' CPK u rabdomijolizi.

#### Kontraċettivi orali

L-ġhoti flimkien ta' ticagrelor u levonorgestrel u ethinyl estradiol zied l-esponiment għal ethinyl estradiol b'madwar 20% iżda ma bidilx il-farmakokinetika ta' levonorgestrel. Mhux mistenni xi effett ta' rilevanza klinika fuq l-effikaċja tal-kontraċettivi orali meta levonorgestrel u ethinyl estradiol jingħataw flimkien ma' ticagrelor.

#### Mediċini magħrufa li jikkawżaw bradikardija

Minhabba osservazzjonijiet ta' pawżi ventrikulari u bradikardija l-aktar asintomatiċi, għandha tingħata kawtela meta ticagrelor jingħata flimkien ma' mediċini magħrufa li jikkawżaw bradikardija (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, m'hemmx evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti fi provi PLATO wara li ingħata flimkien ma' mediċina waħda jew aktar magħrufa li jikkawżaw bradikardija (eż. 96% imblukkatur beta, 33% imblukkatur tal-kanal tal-calcium diltiazem u verapamil u 4% digoxin).

#### Terapija oħra fl-istess hin

Fi studji kliniċi, ticagrelor ingħata ta' spiss ma' ASA, inibituri tal-pompi tal-protoni, statins, imblukkatur tal-beta, inibituri tal-angiotensin converting enzyme (ACE) u imblukkatur tar-riċetturi tal-angiotensin hekk kif kien meħtieġ għall-kundizzjonijiet l-oħra li kienu jsofru minnhom għal żmien twil kif ukoll heparin, heparin ta' piż molekulari baxx u inibituri GpIIb/IIIa minn ġol vina għal perijodi qosra (ara sezzjoni 5.1). Ma deherx li kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti b'dawn il-prodotti mediċinali.

L-ġhoti ta' ticagrelor ma' heparin, enoxaparin jew desmopressin ma kellu l-ebda effett fuq il-hin ta' thromboplastin parzjali attiv (aPPT), hin ta' koagulazzjoni attiv (ACT) jew assaġġi ta' fattur Xa. Iżda, minhabba li jista' jkun hemm interazzjonijiet farmakodinamiċi, għandha tingħata kawtela meta ticagrelor jingħata f'daqqa ma' mediċini magħrufa li jibdlu l-emostrasi.

Minhabba rapporti ta' abnormalitajiet ta' fsada fil-ġilda b'SSRIs (eż. paroxetine, sertraline u citalopram) hija rakkomandata l-kawtela meta jingħataw ma' ticagrelor għax jista' jżied ir-riskju ta' fsada.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw mezzi ta' kontraċezzjoni effettivi biex jevitaw li joħorġu tqal waqt terapija bi ticagrelor.

#### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ticagrelor f'nisa waqt it-tqala. Studji fl-animali kellhom tossiċità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ticagrelor mhux rakkomandat waqt it-tqala.

### Treddigh

Dejta farmakodinamika/tossikologika fl-animali urew li ticagrelor u l-metaboliti tiegħu johorġu mal-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Trid tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'ticagrelor billi jitqiesu l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

Ticagrelor ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' animali maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3)

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ticagrelor m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Matul il-kura b'ticagrelor, ġew irrapportati sturdament u konfużjoni. Għalhekk, il-pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' ticagrelor ġie evalwat f'żewġ provi kliniċi kbar ta' fażi 3 (PLATO u PEGASUS) li kienu jinkludu iktar minn 39,000 pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Fi PLATO, il-pazjenti fuq ticagrelor kellhom incidenza oghla ta' twaqqif meta mqabbel ma daww fuq clopidogrel minhabba avvenimenti avversi (7.4% vs. 5.4%). F'PEGASUS, il-pazjenti fuq ticagrelor kellhom incidenza ta' twaqqif oghla minhabba avvenimenti avversi meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (16.1% għal ticagrelor 60 mg b'ASA vs. 8.5% għal terapija ASA waħedha). L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni f'pazjenti kkurati b'ticagrelor kienu fsada u dispnea (ara sezzjoni 4.4).

### Lista tabulata reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu identifikati wara studji jew ġew irrapportati wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'ticagrelor (Tabella 1).

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) ta' MedDRA. Fi ħdan kull SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-kategorija ta' frekwenza u pprezentati skont is-serjetà tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli).

**Tabella 1 – Reazzjonijiet avversi skont il-frekwenza u s-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)**

<b>SOC</b>	<b>Komuni ħafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Mhux magħruf</b>
<i>Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</i>			Fsada tat-tumuri <sup>a</sup>	
<i>Disturbi tad-demw u tas-sistema limfatika</i>	Fsada b'disturbi fid-demw <sup>b</sup>			Purpura Tromboċitopenika Trombotika <sup>c</sup>
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			Sensittività eċċessiva inkluż anġjoedema <sup>c</sup>	



<b>SOC</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Mhux maghruf</b>
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Iperuriċemija <sup>d</sup>	Gotta/Artrite tal-Gotta		
<i>Disturbi psikjatriċi</i>			Konfużjoni	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		Sturdament, Sinkope, Uġiġh ta' ras	Emorraġija mill-mohh <sup>m</sup>	
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>			Emorraġija mill-għajnejn <sup>c</sup>	
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>		Vertigo	Emorraġija mill-widnejn	
<i>Disturbi fil-qalb</i>				Bradiarritmija, imblokk AV <sup>c</sup>
<i>Disturbi vaskulari</i>		Pressjoni baxxa		
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	Dispnea	Fsada mis-sistema respiratorja <sup>f</sup>		
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		Emorraġija gastro-intestinali <sup>g</sup> , Dijarea, Dardir, Dispnea, Stitikezza	Emorraġija retroperitonali	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		Fsada minn taht il-ġilda jew mill-ġilda <sup>h</sup> , Raxx, Hakk		
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>			Fsada mill-muskoli <sup>i</sup>	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Fsada mill-passaġġ tal-apparat tal-awrina <sup>j</sup>		
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>			Fsada mis-sistema riproduttiva <sup>k</sup>	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fil-kreatinina fid-demm <sup>d</sup>		
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>		Emorraġija wara operazzjoni, Fsada trawmatika <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> eż. fsada mill-kanċer tal-bużżieqa tal-awrin, kanċer tal-istonku, kanċer tal-kolon

<sup>b</sup> eż. tendenza ikbar li tibgħel, ematoma spontanja, dijatezi emorraġika

<sup>c</sup> Identifikati f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

<sup>d</sup> Frekwenzi derivati minn osservazzjonijiet fil-laboratorju (Żidiet fl-uric acid sa >limitu ta' fuq tan-normal mil-linja bażi taht jew fi hdan il-medda ta' referenza. Żidiet fil-kreatinina ta' >50% mil-linja bażi) u frekwenza ta' rapporti ta' avvenimenti avversi mhux ipproċessati.

<sup>e</sup> eż. fsada konguntivali, mir-retina, mill-għajn

<sup>f</sup> eż. epistassi, emoptisi

<sup>g</sup> eż. fsada mill-hanek, emorraġija rettali, emorraġija minn ulċera fl-istonku

<sup>h</sup> eż. ekkimozi, emorraġija mill-ġilda, petekkji

<sup>i</sup> eż. emartrozi, emorraġġja fil-muskoli

<sup>j</sup> eż. ematurja, ċistite emorraġġika

<sup>k</sup> eż. emorraġġja mill-vaġina, ematospermja, emorraġġja wara l-menopawża

<sup>l</sup> eż. kontużjoni, ematoma trawmatika, emorraġġja trawmatika

<sup>m</sup> eż. emorraġġja intrakranjali relatata mal-proċedura, trawmatika jew spontanja

## Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

### Fsada

#### *Sejbiet ta' fsada fi PLATO*

L-eżitu globali tar-rati ta' fsada fl-istudju PLATO huma murija fit-Tabella 2.

**Tabella 2 – Analizi tal-avvenimenti ta' fsada globali, stimi ta' Kaplan-Meier wara 12-il xahar (PLATO)**

	<b>Ticagrelor 90 mg darbtejn kujum N=9235</b>	<b>Clopidogrel N=9186</b>	<b>valur-p*</b>
PLATO Totali Maġġuri	11.6	11.2	0.4336
PLATO Maġġuri Fatali/Ta' theddida għall-ħajja	5.8	5.8	0.6988
Mhux-CABG PLATO Maġġuri	4.5	3.8	0.0264
Mhux-Proċedurali PLATO Maġġuri	3.1	2.3	0.0058
PLATO Totali Maġġuri + Minuri	16.1	14.6	0.0084
Mhux-Proċedurali PLATO Maġġuri + Minuri	5.9	4.3	<0.0001
TIMI-definit Maġġuri	7.9	7.7	0.5669
TIMI-definit Maġġuri + Minuri	11.4	10.9	0.3272

#### **Definizzjonijiet tal-Kategorija ta' Fsada:**

**Maġġuri Fatali/Fsada ta' theddida għall-ħajja:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' >50 g/L tal-emoglobina jew ≥4 unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi; jew fatali; jew ġol-kranju; jew ġol-perikardju b'tamponaġġ kardijaku; jew b'xokk ipovolimiku jew pressjoni baxxa severa li tehtieg pressors jew operazzjoni.

**Maġġuri Ohrajn:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' 30-50 g/L tal-emoglobina jew trasfużjoni ta' 2-3 unitajiet ta' ċelloli homor; jew li jikkawża diżabbiltà sinifikanti.

**Fsada Minuri:** Tehtieg intervent mediku biex titwaqqaf jew tikkura l-fsada.

**Fsada TIMI Maġġuri:** Klinikament viżibbli bi tnaqqis ta' >50 g/L tal-emoglobina jew fsada ġol-kranju.

**Fsada TIMI Minuri:** Klinikament viżibbli bu tnaqqis ta' 30-50 g/L tal-emoglobina.

\*valur-p ikkalkolat mill-mudell ta' perikli proporzjonali ta' CoX b'grupp ta' kura bħala l-varjabbli ta' spjegazzjoni biss.

Ticagrelor u clopidogrel fl-istudju PLATO ma kellhomx rati differenti ta' fsada Fatali Maġġuri/Ta' theddida għall-ħajja, Fsada PLATO Maġġuri totali, fsada TIMI Maġġuri, jew fsada TIMI Minuri (Tabella 3). Madankollu, kien hemm iktar fsada PLATO Maġġuri + Minuri kkombinata ma' ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel. Numru żgħir ta' pazjenti fl-istudju PLATO kellhom fsadiet fatali: 20 (0.2%) għal ticagrelor u 23 (0.3%) għal clopidogrel (ara sezzjoni 4.4).

L-età, is-sess, il-piż, ir-razza, ir-regjun ġeografiku, il-kundizzjonijiet konkomitanti, it-terapiji konkomitanti u l-passat mediku, inkluż attakk ta' puplesija jew attakk iskemiku temporanju, kollha kemm huma ma setgħux ibassru la fsada globali u lanqas fsada Maġġuri PLATO mhux relatata mal-proċedura. Għalhekk, l-ebda grupp partikolari ma kien identifikat li jkollu riskju għal kwalunkwe tip ta' fsada.

#### Fsada relatata mas-CABG:

Fi PLATO, 42% tal-1584 pazjent (12% tal-koorti) li għamlu operazzjoni CABG kellhom Fsada PLATO Fatali Maġġuri/Ta' theddida għall-ħajja bl-ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Fsada fatali tas-CABG sehhet f'6 pazjenti f'kull grupp ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

Fsada mhux relatata mas-CABG u fsada mhux relatata mal-proċedura:  
Ticagrelor u clopidogrel ma kienux differenti fil-fsada mhux relatata mas-CABG PLATO – definita  
Fsada Maġġuri Fatali/Ta' theddida għall-ħajja, iżda dik definita-PLATO Maġġuri Totali, TIMI  
Maġġuri, u TIMI Minuri + Minuri kienu iktar komuni b'ticagrelor. B'mod simili, meta tneħhi l-fsadiet  
kollha relatati mal-proċedura, kien hemm aktar fsada b'ticagrelor milli b'clopidogrel (Tabella 3). It-  
twaqqif tal-kura minħabba fsada mhux relatata mal-proċedura kienet aktar komuni għal ticagrelor  
(2.9%) milli għal clopidogrel (1.2%;  $p<0.001$ ).

Fsada ġol-kranju:

Kien hemm iktar każijiet ta' fsada ġol-kranju mhux minħabba l-proċedura b'ticagrelor ( $n=27$  każ  
f'26 pazjent, 0.3%) milli b'clopidogrel ( $n=14$ -il każ ta' fsada, 0.2%), li minnhom 11-il każ ta' fsada  
b'ticagrelor u każ wieħed bi clopidogrel kienu fatali. Ma kienx hemm differenza fin-numru globali ta'  
każijiet fatali ta' fsada.

*Sejbiet ta' fsada f'PEGASUS*

L-eżiti globali ta' avvenimenti ta' fsada fl-istudju PEGASUS huma murija fit-Tabella 5.

**Tabella 3 – Analizi tal-avvenimenti globali ta' fsada, stimi ta' Kaplan-Meier wara 36 xahar  
(PEGASUS)**

	Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum + ASA N=6958		ASA waħdu N=6996	
Punti ta' Tmiem tas-Sigurtà	KM%	Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	KM%	valur- <i>p</i>
<b>Kategoriji ta' fsada TIMI-definiti</b>				
TIMI Maġġuri	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatali	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
ICH	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
TIMI Maġġuri Ieħor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Maġġuri jew Minuri	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Maġġuri jew Minuri jew li jehtieg attenzjoni medika	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
<b>Kategoriji ta' PLATO-definiti</b>				
PLATO Maġġuri	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatali/Ta' theddida għall- ħajja	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
PLATO Maġġuri Ieħor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Maġġuri jew Minuri	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

**Definizzjonijiet tal-kategoriji ta' fsada:**

**TIMI Maġġuri:** Fsada fatali, JEW kwalunkwe fsada ġol-kranju, JEW sinjali klinikament evidenti ta' emorraġija assoċjata  
ma' tnaqqis fl-emoglobina (Hgb) ta'  $\geq 50$  g/L, jew meta l-Hgb mhijiex disponibbli, tnaqqis fl-ematokrit (Hct) ta' 15%.

**Fatali:** Avveniment ta' fsada li jwassal direttament għal mewt fi żmien 7 ijiem.

**ICH:** Emorraġija ġol-kranju.

**TIMI Maġġuri Iehor:** Fsada TIMI mhux ICH Maġġuri mhux fatali.

**TIMI Minuri:** Klinikament Evidenti b'tnaqqis ta' 30-50 g/L fl-emoglobina.

**TIMI Li Jehtieg' attenzjoni medika:** Li jehtieg' intervent, JEW li jwassal għal rikoveru l-isptar, JEW li jwassal għal evalwazzjoni.

**PLATO Maġġuri Fatali/ta' theddida għall-hajja:** Fsada fatali, JEW kwalunkwe fsada ġol-mohħ, ġol-perikardju b'tamponaġġ kardijaku, JEW b'xokk ipovolemiku jew pressjoni baxxa severa li tehtieg' pressors/inotropi jew kirurġija JEW klinikament evidenti b'tnaqqis ta' >50 g/L fl-emoglobina jew  $\geq 4$  unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi.

**PLATO Maġġuri Iehor:** B'dizattivazzjoni sinifikanti, JEW klinikament evidenti b'tnaqqis ta' 30-50 g/L fl-emoglobina, JEW 2-3 unitajiet ta' ċelloli homor trasfużi.

**PLATO Minuri:** Jehtieg' intervent mediku biex titwaqqaf jew tiġi kkurata l-fsada.

F'PEGASUS, fsada TIMI Maġġuri għal ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum kienet oġhla għal ASA waħdu. Ma kien osservat l-ebda riskju ikbar ta' fsada għal fsada fatali u kienet osservata biss żieda żgħira f'emorraġġi ġol-kranju, meta mqabbel ma' terapija b'ASA waħdu. Kien hemm ftit avvenimenti ta' fsada fatali fl-istudju, 11 (0.3%) għal ticagrelor 60 mg u 12 (0.3%) għal terapija b'ASA waħdu. Ir-riskju ikbar osservat ta' fsada TIMI Maġġuri b'ticagrelor 60 mg kien prinċipalment minħabba frekwenza oġhla ta' episodji ta' fsada TIMI Oħrajn Maġġuri mmexxija minn avvenimenti fl-SOC gastrointestinali.

Mudelli ta' fsada ikbar simili għal TIMI Maġġuri kienu osservati għall-kategoriji ta' fsada TIMI Maġġuri jew Minuri u PLATO Maġġuri u PLATO Maġġuri jew Minuri (ara Tabella 3). It-twaqqif ta' kura minħabba fsada kien iktar komuni b'ticagrelor 60 mg meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (6.2% u 1.5%, rispettivament). Il-maġġoranza ta' dawn l-episodji ta' fsada kienu inqas severi (ikklassifikati bħala TIMI Li jehtieg' attenzjoni medika), eż. epistassi, tbengil u ematomi.

Il-profil ta' fsada ta' ticagrelor 60 mg kien konsistenti f'diversi sottogrupperi ddefiniti minn qabel (eż. skont l-età, is-sess, il-piż, ir-razza, ir-reġjun ġeografiku, il-kundizzjonijiet konkomitanti, it-terapija konkomitanti u l-passat mediku) għal avvenimenti ta' fsada TIMI Maġġuri, TIMI Maġġuri jew Minuri u PLATO Maġġuri.

Fsada ġol-kranju:

Kienu rrapportati ICHs spontanji b'rati simili għal ticagrelor 60 mg u terapija ASA waħedha (n=13, 0.2% fiż-żewġ gruppi ta' kura). ICHs trawmatiċi u proċedurali wrew żieda minuri b'kura ta' ticagrelor 60 mg, (n=15, 0.2%) meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha (n=10, 0.1%). Kien hemm 6 ICHs fatali b'ticagrelor 60 mg u 5 ICHs fatali b'terapija ASA waħedha. L-inċidenza ta' fsada ġol-kranju kienet baxxa fiż-żewġ gruppi ta' kura minħabba l-fatturi ta' komorbożità u ta' riskju CV sinifikanti.

### Dispnea

Dispnea, sensazzjoni ta' qtugħ ta' nifs, hija rrapportata minn pazjenti kkurati bi ticagrelor. Fi PLATO, episodji avversi (adverse events, AE) ta' dispnea (dispnea, dispnea f'serħan, dispnea waqt eżerċizzju, dispnea parossimali notturna u dispnea notturna), meta kkombinati, ġew irrapportati minn 13.8% tal-pazjenti kkurati b'ticagrelor u minn 7.8% tal-pazjenti kkurati bi clopidogrel. Fi 2.2% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ticagrelor u minn 0.6% li kienu qed jieħdu clopidogrel l-investigaturi qiesu li dispnea kawżalment relatata mal-kura fl-istudju PLATO u xi ftit kienu serji (0.14% ticagrelor; 0.02% clopidogrel), (ara sezzjoni 4.4). Hafna mis-sintomi rrapportati ta' dispnea kienu ħfief għal moderati fl-intensità tagħhom, u hafna minnhom ġew irrapportati bħala episodji waħdieni kmieni wara l-bidu tal-kura.

Meta mqabbla ma' clopidogrel, pazjenti b'ażżma/COPD ikkurati b'ticagrelor jista' jkollhom riskju miżjud ta' li jesperjenzaw dispnea mhux serja (3.29% ticagrelor kontra 0.53% clopidogrel) u dispnea serja (0.38% ticagrelor kontra 0.00% clopidogrel). F'termini assoluti, dan ir-riskju kien oġhla milli fil-popolazzjoni ġenerali ta' PLATO. Tricagrelor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' ażżma u/jew COPD (ara sezzjoni 4.4).

Madwar 30% tal-episodji għaddew wara 7 ijiem. PLATO inkluda pazjenti b'kollass kongestiv tal-qalb tal-linja bażi, COPD jew azzma; dawn il-pazjenti, u l-anzjani, kienu aktar probabbli li jirrapportaw dispnea. Għal ticagrelor, 0.9% tal-pazjenti waqfu l-medicina ta' studju minhabba dispnea meta mqabbel ma' 0.1% li kienu qed jieħdu clopidogrel. L-incidenza oghla ta' dispnea bi ticagrelor mhijiex assoċjata ma' mard tal-qalb jew tal-pulmun ġdid jew aggravar tiegħu (ara sezzjoni 4.4). Ticagrelor ma jaffettwax testijiet tal-funzjoni pulmonari.

F'PEGASUS, kienet irrapportata dispnea f'14.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum u f'5.5% tal-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu ASA wahdu. Bhal fi PLATO, il-biċċa l-kbira tad-dispnea kienet ta' intensità hafifa sa moderata (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li rrapportaw dispnea kellhom it-tendenza li kienu ikbar fl-età u aktar spiss kellhom dispnea, COPD jew azzma fil-linja bażi.

#### Investigazzjonijiet

Żidiet fil-livelli ta' uric acid: Fi PLATO, l-uric acid fis-serum żdiedet għal aktar mil-limitu ta' fuq tan-normal fi 22% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ticagrelor imqabbla ma' 13% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu clopidogrel. In-numri korrispondenti f'PEGASUS kienu ta' 9.1%, 8.8% u 5.5% għal ticagrelor 90 mg, 60 mg u placebo, rispettivament. Il-medja ta' uric acid fis-serum żdied b'madwar 15% b'ticagrelor meta mqabbla ma' madwar 7.5% bi clopidogrel u wara li l-kura twaqqfet, naqset għal madwar 7% fuq ticagrelor iżda ma deherx tnaqqis għal clopidogrel. F'PEGASUS, kienet instabet żieda riversibbli fil-livelli medji ta' uric acid ta' 6.3% u 5.6% għal ticagrelor 90 mg u 60 mg, rispettivament, meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 1.5% fil-grupp ta' placebo. F'PLATO, il-frekwenza ta' artrite bil-gotta, kienet ta' 0.2% għal ticagrelor vs. 0.1% għal clopidogrel. In-numri korrispondenti għal gotta/artrite bil-gotta f'PEGASUS kienu ta' 1.6%, 1.5% u 1.1% għal ticagrelor 90 mg, 60 mg u placebo, rispettivament.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Ticagrelor huwa tollerat sew f'dozi wahidhom sa' 900 mg. Tossicità gastro-intestinali illimitat id-doża fi studju wiehed fejn doża wahda kienet miżjuda. Reazzjonijiet avversi oħra li kellhom sinifikat kliniku li jistgħu jseħħu b'doża eċċessiva jinkludu dispnea u pawżi ventrikulari (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' doża eċċessiva, jistgħu jseħħu r-reazzjonijiet avversi ta' hawn fuq u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ bl-ECG.

S'issa m'hemmx antidotu li hu magħruf li jregġa' lura l-effetti ta' ticagrelor, u ticagrelor ma jistax jitneħħa bid-dijalizi (ara sezzjoni 5.2). Il-kura għal doża eċċessiva għandha ssegwi il-prattika medika standard. L-effett ta' doża eċċessiva ta' ticagrelor huwa mistenni li jkun riskju fit-tul ta' fsada assoċjata mal-inibizzjoni tal-plejtlets. It-trasfużjoni tal-plejtlets hija improbabli li tkun ta' benefiċċju kliniku f'pazjenti bi fsada (ara sezzjoni 4.4). Jekk isseħħ fsada, għandhom jittieħdu miżuri xierqa oħrajn.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri tat-tagħqid tal-plejtlits jeskludi heparin, Kodiċi ATC: B01AC24

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Brilique fih ticagrelor, li hu membru ta' klassi kimika cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), li hu antagonist tar-riċettur P2Y<sub>12</sub> orali, li jaġixxi direttament, selettiv u li jehel b'mod riversibbli li jipprevjeni l-attivazzjoni u l-aggregazzjoni ta' plejtlits dipendenti fuq P2Y<sub>12</sub> medjati b'ADP. Ticagrelor ma jimpedixxi it-twahhil ta' ADP iżda meta mwahhal mar-riċettur P2Y<sub>12</sub> huwa jimpedixxi transduzzjoni tas-sinjali, indotta minn ADP. Minhabba li plejtlits jipparteċipaw fil-bidu u/jew fl-evoluzzjoni ta' kumplikazzjonijiet trombotiċi ta' marda aterosklerotika, l-inibizzjoni tal-funzjoni tal-plejtlits intweriet li tnaqqas ir-riskju ta' episodji CV bħal mewt, MI jew puplesija.

Ticagrelor iżid ukoll il-livelli ta' adenosine endoġenuzi lokali billi jinibixxi t-trasportatur nukleoside ekwilibrattiv -1 (ENT-1).

Ticagrelor ġie ddokumentat li jżid l-effetti li ġejjin, indotti minn adenosine f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'ACS: vażodilazzjoni (imkejla b'żidiet fil-flussi tad-demmi koronarji f'voluntiera b'saħħithom u f'pazjenti b'ACS; uġiġh ta' ras), inibizzjoni tal-funzjoni tal-plejtlits (f'demm shih uman *in vitro*) u dispnea. Madankollu, rabta bejn iż-żidiet osservati f'eżiti ta' adenosine u dawki kliniċi (eż. morbidità-mortalità) ma ħarġitx b'mod ċar.

### Effetti farmakodinamiċi

#### Bidu tal-azzjoni

F'pazjenti fuq mard tal-qalb stabbli (CAD – Coronary Artery Disease) fuq ASA, ticagrelor wera li jibda jkollu effett farmakoloġiku malajr hekk kif indikat mill-medja tal-aggregazzjoni tal-inibizzjoni tal-plejtlits (IPA – inhibition of platelet aggregation) għal ticagrelor wara 0.5 sigħat wara doża tal-bidu ta' 180 mg ta' madwar 41%, bl-ogħla effett IPA ta' 89% minn 2-4 sigħat wara d-doża u miżmuma bejn 2-8 sigħat. 90% tal-pazjenti kellhom estent IPA finali ta' >70% wara sagħtejn mid-doża.

#### Tmiem tal-azzjoni

Jekk proċedura CABG hija ppjanata, riskju ta' fsada b'ticagrelor hu akbar meta mqabbel ma clopidogrel meta jiġi mwaqqaf anqas minn 96 siegħa qabel il-proċedura.

#### Dejta dwar il-qlib

Meta jsir qlib minn clopidogrel 75 mg għal ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum ikun hemm zieda fl-IPA assolut ta' 26.4% u meta jsir qlib minn ticagrelor għal clopidogrel ikun hemm tnaqqis fl-IPA assolut ta' 24.5%. Il-pazjenti jistgħu jinqalbu minn clopidogrel għal ticagrelor mingħajr ebda interruzzjoni fl-effett kontra l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-evidenza klinika għall-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor hija derivata minn żewġ provi ta' fażi 3:

- L-istudju PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], paragon ta' ticagrelor ma' clopidogrel, li t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA u terapija standard oħra.
- L-istudju PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], paragon ta' ticagrelor flimkien ma' terapija ASA ma' ASA waħedha.

#### Studju PLATO (Sindromi Koronarji Akuti)

L-istudju PLATO kien jinkludi 18,624 pazjent li pprezentaw rwiehhom fi żmien 24 siegħa minn meta kellhom l-ewwel sintomi tal-aġina mhux stabbli (UA), infart mijokardijaku mingħajr zieda fl-ST (NSTEMI) jew infart mijokardijaku b'zieda fl-ST (STEMI), u l-ewwel ingħataw kura medika, jew permezz ta' intervent perkutanju fil-koronarji (PCI), jew permezz ta' CABG.

#### Effikaċja klinika

Flimkien ma' ASA meħud kuljum, ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum wera superjorità għal 75mg clopidogrel kuljum biex jevita l-punt ta' tmiem kompost ta' mewt CV, MI jew attakk ta' puplesija, bid-differenza xprunata minn mewt CV u MI. Il-pazjenti irċievew doża tal-bidu ta' 300 mg clopidogrel (600 mg setgħu jingħataw jekk kellhom PCI) jew 180 mg ticagrelor.

Ir-riżultat deher kmieni (tnaqqis assolut tar-riskju [ARR] 0.6% u tnaqqis tar-riskju relattiv [RRR] ta' 12% mat-30 jum), b'effett ta' kura kontinwu tul il-perijodu kollu ta' 12-il xahar, li wassal għal ARR ta' 1.9% kull sena u RRR ta' 16%. Dan juri li hu xieraq biex jikkura pazjenti b'ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum għal mhux aktar minn 12-il xahar (ara sezzjoni 4.2). Meta 54 pazjent ACS jiġu ikkurati b'ticagrelor minflok bi clopidogrel jiġi evitat każ aterotrombotiku 1; meta jiġu ikkurati 91 tiġi evitata mewta 1 b'CV (ara Figura 1 u Tabella 4).

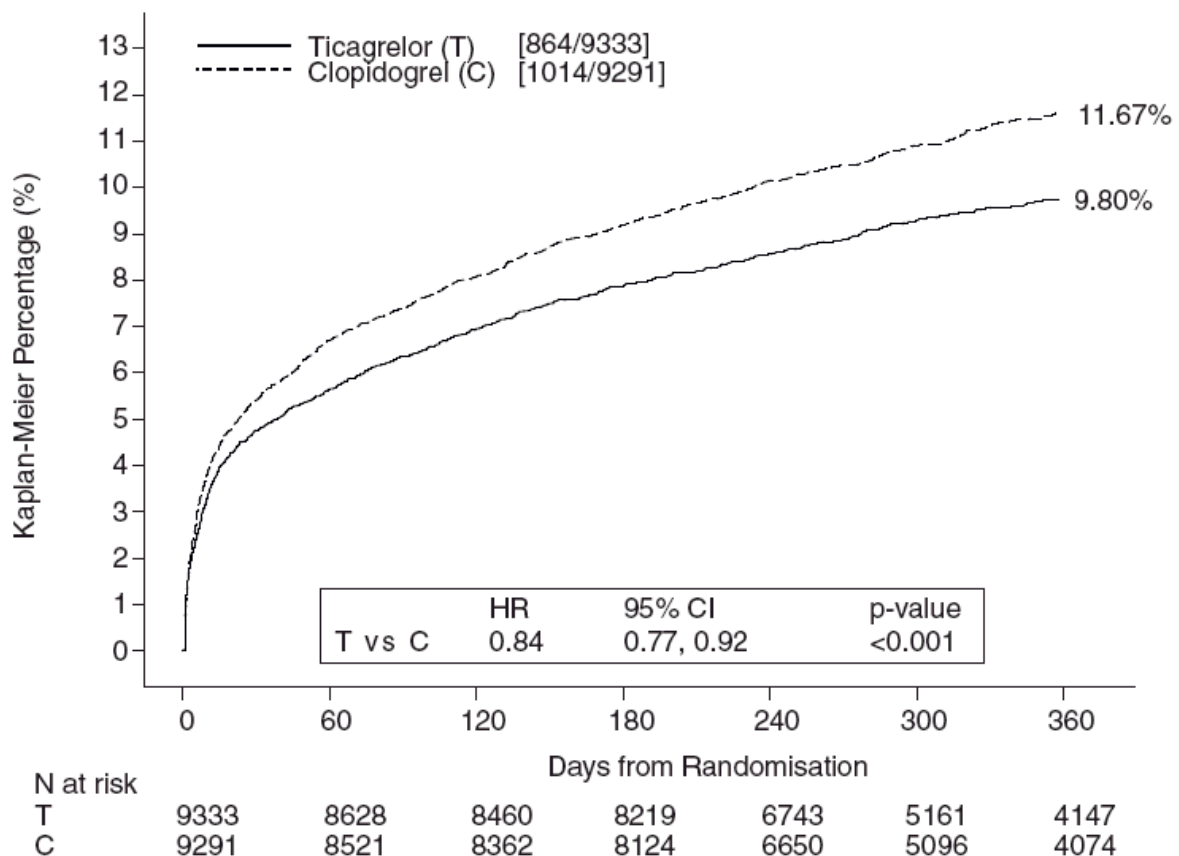
L-effett tal-kura ta' ticagrelor fuq clopidogrel jidher konsistenti fuq ħafna sottogruppi, inkluż piż; sess; passat mediku ta' dijabete mellitus, attakk iskemiku temporanju jew attakk ta' puplesija mhux emorraġiku, jew rivaskularizzazzjoni; terapiji oħrajn li jinkludu l-eparini, inibituri ta' GpIIb/IIIa u inibituri tal-pompi tal-protoni (ara sezzjoni 4.5); dijanjosi tal-aħħar każ fl-indiċi (STEMI, NSTEMI jew UA); u l-mezz ta' kura li kien intiż meta saret ir-randomisation (invażiva jew medika).

Interazzjoni tal-kura ta' sinifikat dgħajfef deher skont ir-reġjun fejn il-proporzjon tar-riskju (HR – Hazard Ratio) għall-mira ewlenija jaqleb favur ticagrelor fil-bqija tad-dinja iżda jmur favur clopidogrel fl-Amerika ta' Fuq, li kienet tirrappreżenta madwar 10% tal-popolazzjoni kollha studjata (valur-p tal-interazzjoni=0.045).

Analizi esploratorja ssuġġeriet possibiltà ta' assoċjazzjoni ma' doża ta' ASA tant li tnaqqis fl-effikaċja kien osservat b'ticagrelor ma' židiet fid-doži ta' ASA. Doži kroniċi ta' ASA kuljum li jmorru ma' ticagrelor għandhom ikunu 75-150 mg (ara sezzjoni 4.2 u 4.4)

Figura 1 turi l-istima tar-riskju li jseħħ mal-ewwel darba li jiġri kullkaż fil-fini tal-effikaċja komposita.

**Figura 1 – Analizi tal-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt CV, MI u puplesija (PLATO)**



Ticagrelor naqqas l-okkorrenza tal-punt ta' tmiem kompost primarju meta mqabbel ma' clopidogrel kemm fil-popolazzjoni UA/NSTEMI kif ukoll STEMI (Tabella 4). Għalhekk, Brilique 90 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA f'doża baxxa jista' jintuza f'pazjenti b'ACS (angina mhux stabbli, infart mijokardijaku b'elevazzjoni mhux tal-ST [NSTEMI] jew Infart Mijokardijaku b'elevazzjoni tal-ST [STEMI]); inklużi pazjenti li jkunu mmaniġġjati b'mod mediku, u dawk li huma mmaniġġjati

b' intervent koronarju perkutaneju (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) jew bi grafting ta' by-pass b' trapjant tal-arterja koronarja (CABG – Coronary artery by-pass grafting).

**Tabella 4 – Analizi tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji PLATO**

	<b>Ticagrelor 90 mg darbtejn kuljum (% tal- pazjenti b'każ) N=9333</b>	<b>Clopidogrel 75 mg darba kuljum (% tal-pazjenti b'każ) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/yr)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% CI)</b>	<b>valur-<i>p</i></b>
Mewt CV, MI (eskluz MI silenzjuż) jew attakk ta' puplesija	9.3	10.9	1.9	16 ( 8, 23)	0.0003
Intent invażiv	8.5	10.0	1.7	16 ( 6, 25)	0.0025
Intent mediku	11.3	13.2	2.3	15 (0.3, 27)	0.0444 <sup>d</sup>
Mewt CV	3.8	4.8	1.1	21 ( 9, 31)	0.0013
MI (eskluz MI silenzjuż) <sup>b</sup>	5.4	6.4	1.1	16 ( 5, 25)	0.0045
Attakk ta' puplesija	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
Mewt bil-kawżi kollha, MI (eskluz MI silenzjuż) jew attakk ta' puplesija	9.7	11.5	2.1	16 ( 8, 23)	0.0001
Mewt CV, MI totali, attakk ta' puplesija, SRI, RI, TIA jew ATE <sup>c</sup> oħra	13.8	15.7	2.1	12 ( 5, 19)	0.0006
Mewt bil-kawżi kollha	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 <sup>d</sup>
Trombożi ta' stent definit	1.2	1.7	0.6	32 ( 8, 49)	0.0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = tnaqqis assolut tar-riskju; RRR = tnaqqis relattiv tar-riskju = (1-Proporzjon tal-periklu) x 100%. RRR negattiv jindika zieda tar-riskju relattiv.

<sup>b</sup> BI-eskluzjoni ta' MI.

<sup>c</sup> SRI = iskemija rikurrenti serja; RI = iskemija rikurrenti; TIA = attakk iskemiku temporanju; ATE = każ trombotiku tal-arterja. MI totali jinkludi MI silenzjuż, bid-data tal-każ imnizzla bhala d-data meta kien skopert.

<sup>d</sup> Valur ta' sinifikat nominali; l-oħrajn kollha huma statistikament sinifikanti b'testijiet ta' ġerarkija pre-definita.

### Fergħa tal-istudju ġenetiku PLATO

L-gharfien tas-sekwenzi tal-ġeni ta' CYP2C19 u ABCB1 ta' 10,285 pazjent fi PLATO wera li hemm rabta bejn il-gruppi ta' ġenotipi mar-riżultati PLATO. Is-superjorità ta' ticagrelor fuq clopidogrel biex inaqqas każijiet ta' CV maġġuri ma kienetx effettwata b'mod sinifikanti bis-CYP2C19 tal-pazjenti jew ġenotip ABCB1. B'mod simili għall-istudju globali PLATO, Fsada Maġġuri tal-PLATO totali ma kienetx differenti bejn ticagrelor u clopidogrel, irrispettivament jekk il-ġenotip kienx CYP2C19 jew ABCB1. Fsada Maġġuri fi PLATO mhux tas-CABG żdiedet b'ticagrelor meta mqabbla ma' clopidogrel f'pazjenti li kellhom telf tal-funzjoni tal-alleli, iżda simili għal clopidogrel f'pazjenti li ma kellhomx telf tal-funzjoni ta' allela.

### *Kompost tal-Effikaċja u s-Sigurtà Kombinati*

Kompost kombinat tal-effikaċja u s-sigurtà (Mewt CV, MI, attakk ta' puplesija, jew fsada 'Totali Maġġuri' hekk kif definita fi PLATO) jindika li l-benefiċċju tal-effikaċja ta' ticagrelor meta mqabbel ma' clopidogrel mhuwiex imxejjel mil-każijiet ta' fsada maġġuri (ARR 1.4%, RRR 8%, HR 0.92; p=0.0257) fit-12-il xahar wara l-ACS.



## *Sigurtà Klinika*

### Fergħa tal-istudju Holter:

Sabiex jiġu studjati l-pawzi ventrikolari u episodji aritmijaċi oħrajn li seħħew waqt PLATO, l-investigaturi għamlu monitoraġġ Holter sabiex jiġu studjati sottogrupp ta' madwar 3000 pazjent, li minnhom madwar 2000 kellhom qari kemm fil-fażi akuta tal-ACS tagħhom kif ukoll wara xahar. Il-varjant ewlieni ta' interess kien li seħħew pawzi ventrikolari ta'  $\geq 3$  sekondi. Kien hemm iktar pazjenti li kellhom pawzi ventrikolari b'ticagrelor (6.0%) milli bi clopidogrel (3.5%) fil-fażi akuta; u 2.2% u 1.6%, rispettivament, wara xahar (ara sezzjoni 4.4). Iż-żieda fil-pawzi ventrikolari fil-fażi akuta ta' ACS kienu iktar qawwija f'pazjenti fuq ticagrelor li fil-passat kellhom CHF (9.2% kontra 5.4% tal-pazjenti li ma kellhomx CHF fil-passat; għall-pazjenti fuq clopidogrel, 4.0% f'dawk bil-kontra 3.6% f'dawk mingħajr passat ta' CHF). Dan l-iżbilanċ ma seħħx fl-ewwel xahar: 2.0% kontra 2.1% għall-pazjenti fuq ticagrelor għal dawk li fil-passat kellhom u għal dawk li ma kellhomx CHF, rispettivament; u 3.8% kontra 1.4% bi clopidogrel. Ma kienx hemm konsegwenzi kliniċi avversi assoċjati ma' dan l-iżbilanċ (inklużi t-tqegħid ta' pacemakers) f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

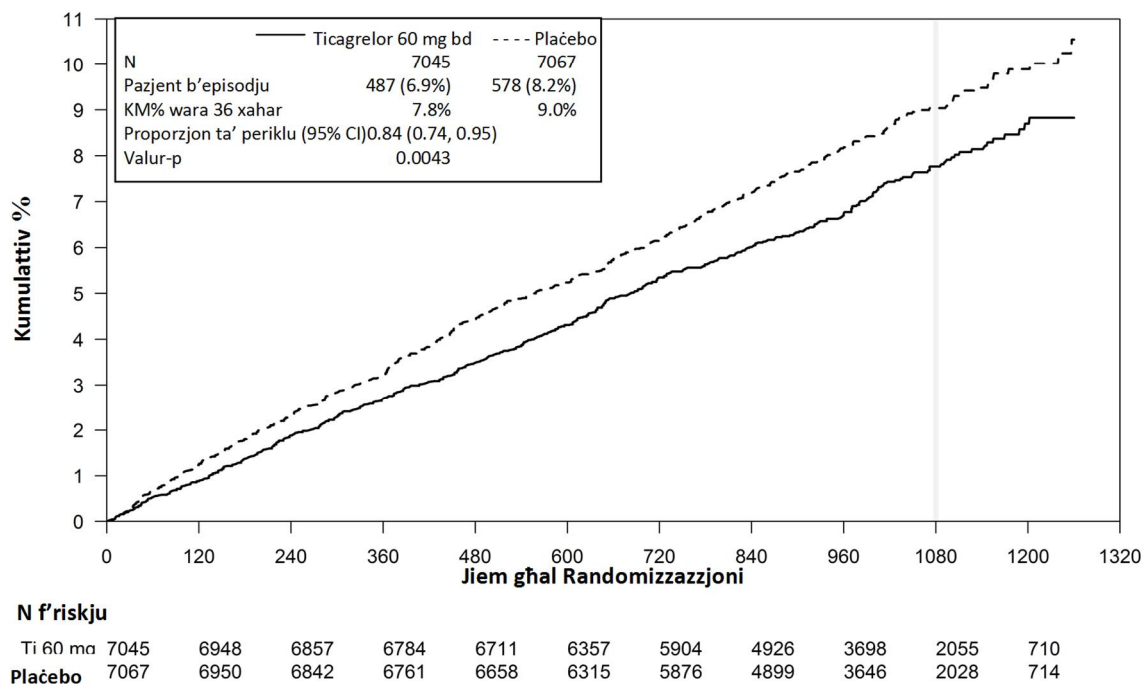
### Studju PEGASUS (Storja ta' Infart Mijokardijaku)

L-istudju PEGASUS TIMI-54 kien studju multiċentriku internazzjonali, ta' grupp parallel, ikkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat, immexxi mill-avvenimenti ta' 21,162 pazjent biex tiġi vvalutata l-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi b'ticagrelor mogħti f'2 dozi (jew 90 mg darbtejn kuljum jew 60 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' ASA f'doża baxxa (75-150 mg), meta mqabbel ma' terapija ASA waħedha f'pazjenti bi storja ta' MI u fatturi ta' riskju addizzjonali għal aterotrombozi.

Il-pazjenti kienu eliġibbli biex jieħdu sehem jekk kellhom 50 sena jew iktar, bi storja ta' MI (sena sa 3 sena qabel ir-randomizzazzjoni), u kellhom tal-inqas wieħed mill-fatturi ta' riskju li ġejjin għal aterotrombozi: li għandhom  $\geq 65$  sena, dijabete mellitus li teħtieġ medikazzjoni, MI preċedenti ieħor, evidenza ta' CAD f'hafna vini jew disfunzjoni tal-kliwi kronika mhux fi stadju finali.

Il-pazjenti kienu ineliġibbli jekk kien ippjanat li jintuża antagonist tar-riċettur ta' P2Y<sub>12</sub>, dipyridamole, cilostazol, jew terapija b'antikoagulant matul il-perjodu ta' studju; jekk kellhom disturb ta' fsada jew li fil-passat kellhom puplesija iskemika jew fsada ġol-kranju, tumor fis-sistema nervuża ċentrali jew anormalità vaskulari ġol-kranju; jekk kellhom fsada gastrointestinali matul is-6 xhur preċedenti jew operazzjoni maġġuri matul it-30 jum preċedenti.

**Figura 2 – Analizi tal-punt ta' tmiem kompost kliniku primarju ta' mewt CV, MI u puplesija (PEGASUS)**



**Tabella 5 – Analizi tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji tal-effikaċja (PEGASUS)**

Karatteristika	Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum +ASA N = 7045			ASA wahdu N = 7067		valur-p
	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	HR (95% CI)	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	
Punt ta' tmiem primarju						
Kompost ta' Mewt CV/MI/Puplesija	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
Mewt CV	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
Puplesija	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337

	Ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum +ASA N = 7045			ASA wahdu N = 7067		valur- <i>p</i>
Karatteristika	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	HR (95% CI)	Pazjenti b'avvenimenti	KM %	
Punt ta' tmiem sekondarju						
Mewt CV	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
Mortalità minn kwalunkwe kawża	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

Il-proporzjon tar-riskju u l-valuri-*p* huma kkalkolati b' mod separat għal ticagrelor vs. terapija ASA wahedha minn mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox bil-grupp ta' kura bhala l-unika varjabbli ta' spjegazzjoni.

Perċentwal KM ikkalkolat wara 36 xahar.

Nota: in-numru tal-ewwel avvenimenti għall-komponenti mewt CV, MI u puplesija huma n-numru attwali tal-ewwel avvenimenti għal kull komponent u ma jagħmlux parti min-numru ta' avvenimenti fil-punt ta' tmiem kompost (s) Tindika sinifikat statistiku.

CI (Confidence Interval) = Intervall ta' kunfidenza; CV = Kardjovaskulari; HR = Proporzjon tar-riskju;

KM = Kaplan-Meier; MI = Infart mijokardijaku; N = Numru ta' pazjenti.

Kemm ir-regim ta' 60 mg darbtejn kuljum kif ukoll dak ta' 90 mg darbtejn kuljum ta' ticagrelor flimkien ma' ASA kienu superjuri għal ASA wahdu fil-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi (punt ta' tmiem kompost: mewt CV, MI u puplesija), b'effett ta' kura konsistenti matul il-perjodu ta' studju kollu, li jirriżulta f' 16% RRR u 1.27% ARR għal ticagrelor 60 mg u 15% RRR u 1.19% ARR għal ticagrelor 90 mg.

Għalkemm il-profil ta' effikaċja ta' 90 mg u 60 mg kienu simili, hemm evidenza li d-doża iktar baxxa kellha tollerabbiltà u profil tas-sigurtà aħjar fir-rigward tar-riskju ta' fsada u dispnea. Għalhekk, Brilique 60 mg biss mogħti darbtejn kuljum ma' ASA huwa rakkomandat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi (mewt CV, MI u puplesija) f'pazjenti li fil-passat kellhom MI u riskju għoli li jiżviluppaw avveniment aterotrombotiku.

Fir-rigward tal-ASA wahdu, ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum naqqas b' mod sinifikanti l-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt CV, MI u puplesija. Kull wiehed mill-komponenti kkontribwixxa għat-tnaqqis fil-punt ta' tmiem primarju (mewt CV 17% RRR, MI 16% RRR u puplesija 25% RRR).

L-RRR għall-punt ta' tmiem kompost minn 1 sa 360 jum (17% RRR) u minn 361 jum 'il quddiem (16% RRR) kien simili. Hemm dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' ticagrelor wara li jinqabzu t-3 snin ta' kura estiża.

Jekk id-79 pazjent jiġu kkurati għal sa 36 xahar b'ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ASA minflok terapija ASA wahedha, jipprevjeni avveniment ta' punt ta' tmiem kompost primarju wiehed.

Ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju (ebda tnaqqis fil-punt ta' tmiem kompost primarju ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku u puplesija, iżda zieda fi fsada maġġuri) meta ticagrelor 60 mg darbtejn kuljum gie introdott f'pazjenti stabbli klinikament > sentejn mill-infart mijokardijaku, jew aktar minn sena wara t-twaqqif ra' kura b'inibitur riċettur ta' ADP preċedenti (ara sezzjoni 4.2).

#### *Sigurtà klinika*

Ir-rata ta' waqfien bi ticagrelor 60 mg minhabba fsada u dispnea kienet oghla f'pazjenti >75 sena (42%) milli f'pazjenti iżgħar (medda: 23-31%), b'differenza meta mqabbla ma' placebo ikbar minn 10% (42% vs. 29%) f'pazjenti >75 sena.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel ta' Fażi III (HESTIA 3), 193 pazjent pedjatriku (etaġiet ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena) bil-marda ta' sickle cell ġew randomizzati biex jirċievu jew placebo jew ticagrelor f'dożi ta' 15 mg sa 45 mg darbtejn kuljum skont il-piż tal-ġisem. Ticagrelor irriżulta f'inibizzjoni medjana tal-plejtlits ta' 35 % qabel id-doża u 56 % sagħtejn wara d-doża fi stat fiss.

Meta mqabbel mal-placebo, ma kienx hemm benefiċċju tat-trattament ta' ticagrelor fuq ir-rata ta' krizijiet venokkluzivi.

L-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi Brilique f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'sindromi akuti koronarji (ACS) u bi storja ta' infart mijokardijaku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Ticagrelor għandu farmakokinetika linejari u l-esponiment għal ticagrelor u l-metabolit attiv tiegħu (AR-C124910XX) huma bejn wieħed u ieħor proporzjonali mad-doża sa 1260 mg.

### Assorbiment

L-assorbiment ta' ticagrelor huwa mgħaġġel b' $t_{max}$  medjan ta' madwar 1.5 sigħat. Il-formazzjoni tal-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni AR-C124910XX (attiv ukoll) minn ticagrelor huwa mgħaġġel b' $t_{max}$  medjan ta' madwar 2.5 sigħat. Wara doża orali waħda ta' ticagrelor 90 mg f'kundizzjoni ta' sawm f'individwi b'saħħithom,  $C_{max}$  tkun 529 ng/ml u l-AUC tkun 3451 ng\*h/ml. Il-proporzjon tal-metaboliti minn fejn ikunu ġejjin huma 0.28 għal  $C_{max}$  u 0.42 għall-AUC. Il-farmakokinetika ta' ticagrelor u AR-C124910XX f'pazjenti bi storja ta' MI kienu ġeneralment simili għal dawk tal-popolazzjoni ACS. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istudju PEGASUS, is- $C_{max}$  medjan ta' ticagrelor kien 391 ng/ml u l-AUC medjan kien 3801 ng\*h/ml fi stat fiss għal ticagrelor 60 mg. Għal ticagrelor 90 mg is- $C_{max}$  kien 627 ng/ml u l-AUC kien 6255 ng\*h/ml fi stat fiss.

Il-bijodisponibilità medja assoluta ta' ticagrelor kienet stmata 36%. Meta ittiegħdet ikla b'kontenut għoli ta' xaħam kien hemm zieda ta' 21% fl-AUC ta' ticagrelor u tnaqqis ta' 22% tas- $C_{max}$  tal-metabolit attiv iżda ma kellu l-ebda effett fuq is- $C_{max}$  ta' ticagrelor jew l-AUC tal-metabolit attiv. Dawn il-bidliet żgħar huma meqjusin li għandhom sinifikat kliniku minimu; għalhekk, ticagrelor jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Ticagrelor kif ukoll il-metabolit attiv huma sottostrati ta' P-gP.

Ticagrelor bħala pilloli li jinħallu fil-ħalq, li jinħallu fil-bżieq u jinbelgħu mingħajr ilma jew jiġu sospizi fil-ilma u li jingħataw permezz ta' tubu nażogastriku għal ġewwa l-istonku, kienu bijoekwivalenti għal pilloli shaħ miksijin b'rita (AUC u  $C_{max}$  f'80-125 % għal ticagrelor u l-metabolit attiv). Meta l-pillola li tinħall fil-ħalq inħallet fil-bżieq u nbelgħet bl-ilma, l-AUC ta' ticagrelor kien simili, waqt li  $C_{max}$  kien madwar 15 % aktar baxx għall-pillola miksija b'rita. Id-differenza żgħira osservata f' $C_{max}$  aktarx m'għandhiex rilevanza klinika.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' ticagrelor huwa 87.5 l. Ticagrelor ul-metabolit attiv jehlu b'mod estensiv mal-proteina fil-plażma tal-bniedem (>99.0%).

### Bijotrasformazzjoni

CYP3A4 huwa l-enzima maġġuri responsabbli għal metabolizmu ta' ticagrelor u l-formazzjoni tal-metabolit attiv u l-interazzjonijiet tagħhom ma' sottostrati oħra ta' CYP3A ivarjaw minn attivazzjoni għal inibizzjoni.

Il-metabolit ewlieni ta' ticagrelor huwa AR-C124910XX, li huwa attiv ukoll hekk kif stmat bit-twaħħil tiegħu mar-ricettur-ADP P2Y<sub>12</sub> tal-plejtlets *in vitro*. L-esponiment sistematiku għall-metabolit attiv huwa madwar 30-40% ta' dak miksub għal ticagrelor.

### Eliminazzjoni

Il-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ticagrelor huwa permezz ta' metabolizmu mill-fwied. Meta jinghata ticagrelor radjutikkettat, il-medja tar-radjuattività rkuprata hija madwar 84% (57.8% fl-ippurjar, 26.5% fl-awrina). L-irkupru ta' ticagrelor u l-metabolit attiv fl-awrina kienu t-tnejn anqas minn 1% tad-doża. Il-mezz ewlieni tal-eliminazzjoni tal-metabolit attiv huwa x'aktarx mis-sekrezzjoni tal-marrara. Il-medja tat- $t_{1/2}$  kienet madwar 7 sigħat għal ticagrelor u 8.5 sigħat għal metabolit attiv.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Esponimenti oghla għal ticagrelor (madwar 25% għal  $C_{max}$  kif ukoll għall-AUC) u l-metabolit attiv deheru fl-anzjani ( $\geq 75$  sena) pazjenti ACS meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Dawn id-differenzi mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata disponibbli fit-tfal bil-marda ta' sickle cell (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). Fl-istudju HESTIA 3, pazjenti ta' etajiet ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena li kienu jiżnu  $\geq 12$  sa  $\leq 24$  kg,  $> 24$  sa  $\leq 48$  kg u  $> 48$  kg, ingħataw ticagrelor bħala pilloli pedjatriċi li jinfirxu ta' 15 mg f' doži ta' 15, 30 u 45 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC medja varjat minn 1095 ng\*h/mL sa 1458 ng\*h/mL u s- $C_{max}$  medja varjat minn 143 ng/mL sa 206 ng/mL fi stat fiss.

#### Sess

Esponimenti oghla għal ticagrelor deheru f'nisa meta mqabbla mal-irgħiel. Id-differenzi mhumiex meqjusa klinikament sinifikanti.

#### Indeboliment renali

L-esponiment għal ticagrelor kien madwar 20% aktar baxx u l-esponiment għall-metabolit attiv kien madwar 17% oghla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejinina  $< 30$  mL/min) imqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali.

F'pazjenti b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq emodjalizi, l-AUC u s- $C_{max}$  ta' ticagrelor 90 mg mogħti f'jum mingħajr dijaliżi kienu 38% u 51% oghla meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali noromali. Żieda simili għet osservata meta ticagrelor ingħata immedjatament qabel id-dijaliżi (49% u 61%, rispettivament) billi wera li ticagrelor ma jistax jitneħħa b'dijaliżi. L-esponiment tal-metabolit attiv żdied sa limitu inqas (AUC 13-14% and  $C_{max}$  17-36%). L-inbizzjoni tal-effett tal-aggregazzjoni tal-pjastrini (IPA) ta' ticagrelor kienet indipendenti mid-dijaliżi f'pazjenti b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju u simili għal individwi b'funzjoni renali normali (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment epatiku

$C_{max}$  u AUC għal ticagrelor kienu 12% u 23% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom, rispettivament, madankollu, l-effett tal-IPA ta' ticagrelor kien simili bejn iż-żewġ gruppi. L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif. Ticagrelor ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u m'hemm ebda informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. F'pazjenti li kellhom zieda moderata jew severa f'wieħed jew iktar mit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi, il-koncentrazzjonijiet ta' ticagrelor fil-plażma kienu bħala medja simili jew ftit oghla meta mqabbel ma' daww mingħajr zidiet fil-linja bażi. Mhuwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Razza

Pazjenti ta' nisel Ażjatiku għandhom bijodisponibilità medja 39% oghla meta mqabbla ma' pazjenti Kawkażi. Pazjenti li jidentifikaw irwiehhom bhala suwed kellhom bijodisponibilità 18% aktar baxxa għal ticagrelor meta mqabbla mal-pazjenti Kawkażi, fi studji ta' farmakoloġija klinika, l-esponiment ( $C_{max}$  u AUC) għal ticagrelor f'individwi Ġappuniżi kienet madwar 40% (20% wara li taġġusta għall-piż tal-ġisem) oghla meta mqabbel ma' dak fil-Kawkażi. L-esponiment f'pazjenti awtoidentifikati bhala Ispaniċi jew Latini kien simili ta' dik fil-Kawkażi.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi individwali, effett tossiku fuq il-ġeni ma wera l-ebda riskju inaċċettabli ta' effetti avversi għal bnedmin.

Irritazzjoni gastro-intestinali kienet osservata fi speċi varji t' animali b'livelli t'esponiment klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.8).

Fil-firien femminili, ticagrelor b'doża għolja wera żieda fil-frekwenza ta' tumuri fl-utru (adenokarcinomas) u żieda fil-frekwenza ta' adenomas epatiċi. Il-mekkanizmu tat-tumuri tal-utru huwa x'aktarx żbilanċ ormonali li jista' jwassal għal tumuri fil-firien. Il-mekkanizmu għall-adenomas epatiċi huwa x'aktarx minhabba l-induzzjoni ta' enzima speċifika għall-gerriema fil-fwied. Għalhekk, is-sejbiet dwar kanċeroġenicità huma meqjusa mhux rilevanti għall-bnedmin.

Fil-firien, anomaliji zġhar tal-iżvilupp deheru b'dozi tossiċi għall-omm (margini ta' sigurtà ta' 5.1). Fil-fniek, il-maturità epatika u l-iżvilupp skelettrali ittardjaw bi ftit fil-feti fil-fniek femminili b'dozi għolja li ma kkawżawx tossicità għall-omm (margini ta' sigurtà ta' 4.5).

Studji fil-firien u fniek urew tossicità fis-sistema riproduttiva, biż-żieda fil-piż tal-ġisem tal-omm kemmxejn imnaqqsa u tnaqqis ta' sopravivenza tal-wild u tal-piż mat-twelid, bi tkabbir ritardat. Ticagrelor ikkawża ċikli irregolari (fil-parti l-kbira itwal) fil-firien femminili, iżda ma kellux effett fuq il-fertilità b'mod ġenerali fil-firien maskili u femminili. Studji ta' farmakokinetika li saru b'ticagrelor radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali u l-metaboli tagħha jgħorġu mal-ħalib tal-firien (ara sezzjoni 4.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose (E460)

Crospovidone (E1202)

Xylitol (E967)

Anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341)

Sodium stearyl fumarate

Hydroxypropylcellulose (E463)

Colloidal anhydrous silica

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja b'unità ta' doża mtaqqba Al/Al ta' 8 jew 10 pilloli; kartun ta' 10 x 1 pilloli (folja 1), kartun ta' 56 x 1 pilloli (7 folji) u kartun ta' 60 x 1 pilloli (6 folji).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
L-Iżvezja

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/655/012-014

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID tal-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 ta' Diċembru 2010  
Data tal-aħħar tiġdid: 17 Lulju 2015

### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Isvezja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-reqwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI  
JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brilique 60 mg pilloli miksija b'rita  
ticagrelor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ticagrelor

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM  
BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Sodertalje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/655/007 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/008 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/009 60 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/010 168 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/011 180 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

brilique 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brilique 60 mg pilloli  
ticagrelor

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Simbolu tax-Xemx/Qamar

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI**

**FOLJA BIL-KALENDARJU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Brilique 60 mg pilloli  
ticagrelor

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

It-Tnejn, It-Tlieta, L-Erbgħa, Il-Ħamis, Il-Ġimgħa, Is-Sibt, Il-Ħadd  
Simbolu tax-Xemx/Qamar

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI  
JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brilique 90 mg pilloli miksija b'rita  
ticagrelor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ticagrelor

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
56 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100x1 pillola miksija b'rita  
168 pillola miksija b'rita  
180 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM  
BŻONN**



**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Sodertalje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/655/001 60 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/002 180 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/003 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/004 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/005 168 pillola miksija b'rita  
EU/1/10/655/006 100x1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

brilique 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJA B'UNITA TA' DOŻA MTAQQBA, FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brilique 90 mg pilloli miksija b'rita  
ticagrelor

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Brilique 90 mg pilloli miksija b'rita  
ticagrelor

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Simbolu tax-xemx/qamar

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI**

**FOLJA BIL-KALENDARJU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Brilique 90 mg pilloli  
ticagrelor

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

It-Tnejn, It-Tlieta, L-Erbgħa, Il-Ħamis, Il-Ġimgħa, Is-Sibt, Il-Ħadd  
Simbolu tax-xemx/qamar

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brilique 90 mg pilloli li jinħallu fil-halq  
ticagrelor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola li tinħall fil-halq fiha 90 mg ticagrelor

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 x 1 pilloli li jinħallu fil-halq  
56 x 1 pilloli li jinħallu fil-halq  
60 x 1 pilloli li jinħallu fil-halq

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Sodertalje  
L-Iżvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/10/655/012 10 x 1 pilloli li jinħallu fil-ħalq  
EU/1/10/655/013 56 x 1 pilloli li jinħallu fil-ħalq  
EU/1/10/655/014 60 x 1 pilloli li jinħallu fil-ħalq

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

brilique 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA B'UNITA TA' DOŻA MTAQQBA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brilique 90 mg pilloli li jinħallu fil-ħalq  
ticagrelor

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Brilique 60 mg pilloli miksiya b'rita ticagrelor

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik..

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek..
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Brilique u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Brilique
3. Kif għandek tiehu Brilique
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Brilique
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Brilique u għalxiex jintuża

##### X'inhu Brilique

Brilique fih sustanza attiva li tissejjah ticagrelor. Din tippartjeni għall-grupp ta' medicini jissejhu antiplejtlits.

##### Għalxiex jintuża Brilique

Brilique flimkien ma' acetylsalicylic acid (sustanza oħra kontra l-plejtlits) għandu jintuża biss fl-adulti. Inti ngħatajt din il-medicina għalxiex kellek:

- attakk tal-qalb, iktar minn sena ilu.

Dan inaqqaslek il-possibbiltà li jkollok attakk tal-qalb ieħor jew puplesija jew li tmurt minħabba marda relatata ma' qalbek jew il-vini jew l-arterji.

##### Kif jahdem Brilique

Brilique jaffettwa ċelloli jissejhu 'plejtlits' (jissejhu wkoll tromboċiti). Dawn huma ċelloli żgħar hafna fid-demmm tiegħek li jgħinu sabiex tieqaf il-fsada billi jingħaqdu flimkien sabiex jagħlqu toqob irraq fil-kanali tad-demmm li jkunu maqtugħin jew danneġġati.

Madankollu plejtlits jistgħu jiffurmaw demm magħqud ġewwa kanali tad-demmm morda fil-qalb u fil-moħħ. Dan jista' jkun ta' periklu kbir għax:

- id-demmm magħqud jista' jaqta' kompletament il-provvista tad-demmm; dan jista' jikkawża attakk tal-qalb (infart mijokardjali) jew puplesija, jew
- id-demmm magħqud jista' jimblokka parzjalment il-kanali tad-demmm lejn il-qalb; dan inaqqas iċ-ċirkolazzjoni tad-demmm lejn il-qalb u jista' jikkawża uġiġħ fis-sider li jmur u jiġi (tissejjah angina mhux stabbli)

Brilique jgħin sabiex iwaqqaf il-plejtlits milli jingħaqdu. Din tnaqqas il-possibbiltà li jiffurma embolu tad-demmm li jista' jnaqqas iċ-ċirkolazzjoni tad-demmm.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Brilique

### Tihux Brilique jekk:

- Jekk inti allergiku/a għal ticagrelor jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f' sezzjoni 6)
- Jekk għandek fsada issa.
- Kellek xi puplesija minhabba fsada fil-mohh.
- Għandek mard qawwi tal-fwied
- Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:
  - ketoconazole (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-fungu)
  - clarithromycin (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-batteri)
  - nefazodone (anti-dipressant)
- ritonavir u atazanavir (jintuża sabiex jikkura l-infezzjoni tal-HIV u AIDS)

Tihux Brilique jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik. Jekk mintix ċert kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Brilique jekk:

- Għandek zieda fir-riskju ta' fsada minhabba:
  - xi leżjoni serja riċenti
  - kirurgija riċenti (inkluż xogħol dentali, staqsi lit-tabib tiegħek dwar dan)
  - jekk għandek kundizzjoni li taffettwa l-għaqid tad-demem
  - fsada riċenti mill-istonku jew l-imsaren (bħal ulċera tal-istonku jew qarnita fil-kolon)
- Jekk ser ikollok xi operazzjoni (inkluż xogħol fuq is-sniien) f' kull hin waqt li qed tiehu Brilique. Dan minhabba zieda fir-riskju ta' fsada. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek sabiex tieqaf tiehu din il-medicina 5 t'ijiem qabel l-operazzjoni
- Jekk qalbek thabbat bil-mod (normalment inqas minn 60 darba fil-minuta) u għad ma għandekx f' postu strument li jgħin lil qalbek thabbat regolari (pacemaker)
- Jekk għandek l-ażżma jew problemi oħrajn fil-pulmun jew diffikultajiet sabiex tiehu n-nifs.
- Tizviluppa xejriet fit-tehid tan-nifs irregolari bħal zieda fir-ritmu, tnaqqis fir-ritmu jew pawzi qosra fit-tehid tan-nifs. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għandekx bżonn evalwazzjoni ulterjuri.
- Jekk kellek xi problema bil-fwied jew kellek qabel xi marda li setgħet affettwat il-fwied.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, spizjar jew dentist tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Jekk qed tiehu kemm Brilique kif ukoll l-eparina:

- It-tabib tiegħek jista' jehtieg kampjun tad-demem tiegħek għal testijiet dijanjostiċi jekk jissuspetta disturb tal-pjastrini rari kkwżat mill-eparina. Huwa importanti li tinforma lit-tabib tiegħek li qed tiehu kemm Brilique kif ukoll l-eparina, peress li Brilique jista' jaffettwa t-test dijanjostiku.

### Tfal u adolexxenti

Brilique mhux rakkomandat għat-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena

### Medicini oħra u Brilique

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew jista' jkollok bżonn tiehu xi medicini oħrajn. Dan għaliex Brilique jista' jaffettwa l-mod kif jahmu xi medicini u xi medicini jista' jkollhom effett fuq Brilique.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi medicini minn dawn li ġejjin:

- rosuvastatin (medicina biex tikkura kolesterol għoli)
- Aktar minn 40 mg kuljum ta' simvastatin jew lovastatin (medicini li jintużaw sabiex ibaxxu l-kolesterol)
- rifampicin (antibijotiku)
- phenytoin, carbamazepine u phenobarbital (jintużaw sabiex jikkontrollaw l-aċessjonijiet)
- digoxin (jintuża sabiex jikkura l-insuffiċjenza tal-qalb)

- cyclosporine (jintuża sabiex inaqqas id-difiża tal-ġisem)
- quinidine u diltiazem (jintużaw sabiex jikkuraw ir-ritmi abnormali tal-qalb)
- beta-blockers u verapamil (jintużaw għall-kura ta' pressjoni għolja)
- morfina u opjojdi oħra (jintużaw biex jikkuraw ugiġh sever)

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi medicini minn dawn li ġejjin li jżidulek ir-riskju ta' fsada:

- Anti-koagulanti orali magħrufin ukoll bħala dawk li 'jraqu d-demmm' li jinkludu warfarina.
- Medicini Anti-Infjammatorji u Mhux Sterojdi (fil-qasir NSAIDs - non-steroidal anti-inflammatory drugs) li jittieħdu għal kontra l-ugigh bħal ibuprofen u naproxen.
- Inibituri Selettivi ta' *Reuptake* tas-Serotonin (fil-qasir SSRIs - selective serotonin reuptake inhibitors) jittieħdu bħala anti-depressanti bħal paroxetine, sertraline u citalopram.
- Medicini oħrajn bħal ketoconazole (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet fungali) clarithromycin (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-batteri), nefozodone (anti-dipressant), ritonavir u atazanavir (jintużaw sabiex jikkuraw l-infezzjoni tal-HIV u AIDS), cisapride (għall-ħruq ta' stonku), ergot alkaloids (jintużaw għal kura tal-emigranja u l-ugigh ta' ras).

Għid lit-tabib tiegħek ukoll li minhabba li qed tieħu Brilique, jista' jkollok zieda fir-riskju ta' fsada jekk it-tabib tiegħek jagħtik fibrinolitici magħrufa bħala dawk li jhollu d-demmm magħqud li jinkludu streptokinase u alteplase.

### **Tqala u treddigh**

Mhux rakkomadat li tuża Brilique jekk inti tqila jew tista' tkun tqila. In-nisa għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni xierqa sabiex jevitaw it-tqala waqt li qed jieħdu dan il-prodott medicinali.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina jekk qed tredda'. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-beneficċji u r-riskji li tieħu Brilique waqt dan iż-żmien.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni:**

Brilique ma jaffetwax l-abbilta li s-suq jew thaddem magni. Jekk thossok sturdut/a jew konfuż/a waqt li tkun qed tieħu din il-medicina, oqgħod attent/a waqt li ssuq jew thaddem magni.

### **Kontenut ta' sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

## **3. Kif għandek tieħu Brilique**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieħu**

- Id-doża normali hija pillola waħda ta' 60 mg darbtejn kuljum. Komplu hu Brilique sakemm jordnalek it-tabib tiegħek.
- Għandek tieħu din il-medicina fl-istess hin kuljum (pereżempju pillola filgħodu u waħda filgħaxija).

### **Kif tieħu Brilique ma' medicini oħrajn għall-għaqid tad-demmm**

It-tabib tiegħek normalment jgħidlek sabiex tieħu wkoll acetylsalicylic acid. Din hija sustanza preżenti f'ħafna medicini li jintużaw sabiex iwaqqfu d-demmm milli jagħqud. It-tabib tiegħek jgħidlek kemm għandek tieħu (normalment bejn 75-150 mg kuljum).

### **Kif għandek tiehu Brilique**

- Tista' tiehu Brilique mal-ikel jew minghajru.
- Tista' tiċċekja meta l-aħħar ħadt pillola ta' Brilique billi tħares fuq il-folja. Hemm xemx (għall-filgħodu) u qamar (għall-filgħaxija). Dan jgħidlek jekk tkunx ħadt id-doża.

### **Jekk għandek problema biex tibla' l-pillola**

Jekk għandek problema biex tibla' l-pillola, tista' tgħaffiġha u thallatha mal-ilma kif ġej:

- Għaffeg il-pillola fi trab fin
- Ferra' t-trab f'nofs tazza ilma
- Ħawwad u ixrob minnufih
- Sabiex tkun ċert/a li ma jkunx fadal aktar medicina, laħlah it-tazza vojta b'nofs tazza ilma oħra u ixrobha

Jekk tinsab l-isptar, tista' tingħata din il-pillola mħallta ma' ffit ilma u tingħata permezz ta' tubu mill-imnieher (tubu nażogastriku).

### **Jekk tiehu Brilique aktar milli suppost**

Jekk tiehu Brilique aktar milli suppost, kellem tabib jew mur fi sptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek. Tista' tkun f'riskju ta' zieda ta' fsada.

### **Jekk tinsa tiehu Brilique**

- Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża normali li jkun imiss.
- Tihux doża doppja (zewg doži fl-istess ħin) biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun insejt).

### **Jekk tieqaf tiehu Brilique**

Tiqafx tiehu Brilique minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Hu din il-medicina fuq bażi regolari sakemm it-tabib tiegħek jibqa jagħtihulek. Jekk tieqaf tiehu Brilique, jista' jizdied iċ-ċans li jkollok attakk tal-qalb ieħor jew puplesija jew li tmur minn mard relatat ma' qalbek jew ma' kanali tad-demem.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew spizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji li jista' jkollu**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu isehħu b'din il-medicina:

Brilique jaffettwa l-għaqid tad-demem, b'hekk il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma relatati ma' fsada. Fsada tista' ssehħ fi kwalunkwe parti tal-ġisem. Xi fsada hija komuni (bħal tbengil u tifriġ). Fsada severa mhijiex komuni iżda' tista' tkun ta' theddida għall-ħajja.

### **Ara tabib minnufih jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin- jista' jkollok bżonn kura medika urġenti:**

- **Fsada fil-moħħ jew ġewwa l-kranju hija effett sekondarju mhux komuni, u tista' tikkawża sinjali ta' puplesija bħal:**
  - tneimm f'salt jew debbulizza ta' jdejk, saqajk jew wiċċek, speċjalment jekk fuq naħa waħda tal-ġisem
  - tkun konfuż/a, issibha diffiċli sabiex titkellem jew tifhem lill-oħrajn
  - diffikulta f'daqqa sabiex timxi jew telf ta' bilanċ jew kordinazzjoni
  - tħossok sturdut/a f'daqqa jew taqbdok uġiġh ta' ras f'daqqa u minghajr raġuni

- **Sinjali ta' fsada bhal:**
  - fsada li hija qawwija jew li ma tistax tiġi kkontrollata
  - fsada mhux mistennija jew fsada li ddum hafna
  - awrina roża, hamra jew kannella
  - tirremetti demm aħmar jew ir-rimettar tiegħek ikun qisu "çìeri tal-kafè"
  - ippurgar aħmar jew iswed (ikun qisu qatran)
  - tisgħol jew tirremetti çapep tad-d-demm
- **Hass hażin (sinkope)**
  - tintilef minn sensik b'mod temporanju minhabba tnaqqis f'daqqa fil-fluss tad-demm fil-moħħ (komuni)
- **Sinjali ta' problema ta' embolu tad-demm imsejha Purpura Tromboçitopenika Trombotika (TTP) bhal:**
  - deni u tikek jagħtu fil-vjola (imsejha purpura) fuq il-ġilda jew fil-ħalq, bi jew mingħajr sfurija tal-ġilda jew l-ghajnejn (suffejra), gheja estrema bla spjegazzjoni jew konfużjoni

#### **Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin:**

- **Thossok nifsek maqtuħ – din hija komuni hafna.** Dan jista' jkun minhabba l-mard tal-qalb tiegħek jew kawża oħra, jew jista' jkun effett sekondarju ta' Brilique. Qtuġħ ta' nifs relatat ma' Brilique ġeneralment huwa hafif u kkaratterizzat minn bżonn kbir ta' arja f'daqqa mhux mistenni li jsehħ waqt il-mistrieħ u jista' jidher fl-ewwel ġimġhat tat-terapija u għal biçça l-kbir tan-nies jista' jgħaddi. Jekk il-qtuġħ ta' nifs tiegħek jiggrava jew idum għal żmien twil, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jiddeçiedi għandekx bżonn kura jew ta' aktar investigazzjonijiet.

#### **Effetti sekondarji oħra**

##### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- Livell għoli ta' uric acid fid-demm tiegħek (kif osservat fit-testijiet)
- Fsada kkawżata minn disturbi fid-demm

##### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)**

- Tbenġil
- Uġiġħ ta' ras
- Thossok stordut/a u kollox idur
- Dijarea jew indigestjoni
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Stitikezza
- Raxx
- Ħakk
- Uġiġħ qawwi u nefħa fil-ġoġi – dawn huma sinjali ta' gotta
- Thossok sturdut jew mhux f'sikteġ, jew ikollok vista mçajpra – dawn huma sinjali ta' pressjoni tad-demm baxx
- Tinfaraġ
- Fsada wara kirurġija jew minn qtuġħ (pereżempju waqt li tkun qed tqaxxar il-leħja) u feriti aktar min-normal
- Fsada mill-inforra tal-istonku (ulçera)
- Fsada mill-ħanek

### **Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100 persuna)**

- Reazzjoni allergika – raxx, ħakk jew jintefhu x-xofftejn/ilsien jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika
- Konfużjoni
- Problemi viżwali kkawżat minn demm f' għajnejk
- Fsada mill-vaġina aktar qawwija, jew isseħħ fi żminijiet differenti, mill-pirjid normali (mestrwali) tiegħek
- Fsada fil-ġogi li tikkawża nefha b' ugiġħ fil-ġogi u l-muskoli
- Demm f' widnejk
- Fsada interna, din tista' tikkawża sturdament jew li tħossok mhux f' siktek

### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- Rata tal-qalb baxxa anormali (normalment inqas minn 60 taħbita fil-minuta)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Brilique**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma tehtieg l-ebda kundizzjoni ta' ħżin speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Brilique**

- Is-sustanza attiva hija ticagrelor. Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' ticagrelor.

- Is-sustanzi l-ohra eċċipjenti huma:

*Qalba tal-pillola:* mannitol (E421), calcium hydrogen phosphate dihydrate, sodium starch glycolate tip A, hydroxypropyl cellulose (E463), magnesium stearate (E470b)

*Il-kisja tar-rita tal-pillola:* hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 400, iron oxide black (E172), iron oxide red (E172).

### **Kif jidher Brilique u l-kontenut tal-pakkett:**

Pillola miksija b'rita (pillola). Il-pilloli huma tondi, bikunvessi, roża, miksija b'rita mmarkati b' "60" fuq "T" fuq naha wahda.

Brilique huwa disponibbli f'

- Folji standard (xemx/qamar) f' kartun ta' 60 u 180 pillola
  - Folji bil-kalendarju (xemx/qamar) f' kartun ta' 14, 56 u 168 pillola
- Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

Manifattur:  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Isvezja

Għal kull taġrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 874 35 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xx/2015****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Brilique 90 mg pilloli miksija b'rita ticagrelor

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik..

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek..
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Brilique u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Brilique
3. Kif għandek tieħu Brilique
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Brilique
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Brilique u għalxiex jintuża

##### X'inhu Brilique

Brilique fih sustanza attiva li tissejjah ticagrelor. Din tippartjeni għall-grupp ta' mediċini jissejhu antiplejtlits.

##### Għalxiex jintuża Brilique

Brilique flimkien ma' acetylsalicylic acid (sustanza oħra kontra l-plejtlits) għandu jintuża biss fl-adulti. Inti ngħatajt din il-mediċina għaliex kellek:

- attakk tal-qalb, jew
- angina stabbli (angina jew uġiġħ tas-sider li mhuwiex ikkontrollat sew).

Dan inaqqaslek il-possibbiltà li jkollok attakk tal-qalb ieħor jew puplesija jew li tmut minħabba marda relatata ma' qalbek jew il-vini jew l-arterji.

##### Kif jahdem Brilique

Brilique jaffettwa ċelloli jissejhu 'plejtlits' (jissejhu wkoll tromboċiti). Dawn huma ċelloli zgħar hafna fid-demmm tiegħek li jgħinu sabiex tieqaf il-fsada billi jingħaqdu flimkien sabiex jagħlqu toqob irraq fil-kanali tad-demmm li jkunu maqtuġhin jew danneġġati.

Madankollu plejtlits jistgħu jiffurmaw demm magħqud ġewwa kanali tad-demmm morda fil-qalb u fil-moħħ. Dan jista' jkun ta' periklu kbir għax:

- id-demmm magħqud jista' jaqta' kompletament il-provvista tad-demmm; dan jista' jikkawża attakk tal-qalb (infart mijokardjali) jew puplesija, jew
- id-demmm magħqud jista' jimblokka parzjalment il-kanali tad-demmm lejn il-qalb; dan inaqqas iċ-ċirkolazzjoni tad-demmm lejn il-qalb u jista' jikkawża uġiġħ fis-sider li jmur u jiġi (tissejjah angina mhux stabbli)

Brilique jgħin sabiex iwaqqaf il-plejtlits milli jingħaqdu. Din tnaqqas il-possibbiltà li jiffurma embolu tad-demmm li jista' jnaqqas iċ-ċirkolazzjoni tad-demmm.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Brilique

### Tiħux Brilique jekk:

- Jekk inti allergiku/a għal ticagrelor jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati f' sezzjoni 6)
- Jekk għandek fsada issa.
- Kellek xi puplesija minhabba fsada fil-moħħ.
- Għandek mard qawwi tal-fwied
- Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:
  - ketoconazole (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-fungu)
  - clarithromycin (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-batteri)
  - nefazodone (anti-dipressant)
- ritonavir u atazanavir (jintuża sabiex jikkura l-infezzjoni tal-HIV u AIDS)

Tiħux Brilique jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik. Jekk mintix ċert kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Brilique jekk:

- Għandek zieda fir-riskju ta' fsada minhabba:
  - xi lezjoni serja riċenti
  - kirurgija riċenti (inkluż xogħol dentali, staqsi lit-tabib tiegħek dwar dan)
  - jekk għandek kundizzjoni li taffettwa l-għaqid tad-demm
  - fsada riċenti mill-istonku jew l-imsaren (bħal ulċera tal-istonku jew qarnita fil-kolon)
- Jekk ser ikollok xi operazzjoni (inkluż xogħol fuq is-sniien) f'kull ħin waqt li qed tieħu Brilique. Dan minhabba zieda fir-riskju ta' fsada. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek sabiex tieqaf tieħu din il-mediċina 5 t'ijiem qabel l-operazzjoni
- Jekk qalbek tħabbat bil-mod (normalment inqas minn 60 darba fil-minuta) u għad ma għandekx f'postu strument li jgħin lil qalbek tħabbat regolari (pacemaker)
- Jekk għandek l-ażżma jew problemi oħrajn fil-pulmun jew diffikultajiet sabiex tieħu n-nifs.
- Tiżviluppa xejriet fit-teħid tan-nifs irregolari bħal zieda fir-ritmu, tnaqqis fir-ritmu jew pawżi qosra fit-teħid tan-nifs. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għandekx bżonn evalwazzjoni ulterjuri.
- Jekk kellek xi problema bil-fwied jew kellek qabel xi marda li setgħet affettwat il-fwied.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, spizjar jew dentist tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Jekk qed tieħu kemm Brilique kif ukoll l-eparina:

- It-tabib tiegħek jista' jeħtieġ kampjun tad-demm tiegħek għal testijiet dijanjostiċi jekk jissuspetta disturb tal-pjastrini rari kkawżat mill-eparina. Huwa importanti li tinforma lit-tabib tiegħek li qed tieħu kemm Brilique kif ukoll l-eparina, peress li Brilique jista' jaffettwa t-test dijanjostiku.

### Tfal u adolexxenti

Brilique mhux rakkomandat għat-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena

### Mediċini oħra u Brilique

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu jew jista' jkollok bżonn tieħu xi mediċini oħrajn. Dan għaliex Brilique jista' jaffettwa l-mod kif jaħmu xi mediċini u xi mediċini jista' jkollhom effett fuq Brilique.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin:

- rosuvastatin (mediċina biex tikkura kolesterol għoli)
- Aktar minn 40 mg kuljum ta' simvastatin jew lovastatin (mediċini li jintużaw sabiex ibaxxu l-kolesterol)
- rifampicin (antibijotiku)
- phenytoin, carbamazepine u phenobarbital (jintużaw sabiex jikkontrollaw l-aċessjonijiet)
- digoxin (jintuża sabiex jikkura l-insuffiċjenza tal-qalb)
- cyclosporine (jintuża sabiex inaqqas id-difiża tal-ġisem)
- quinidine u diltiazem (jintużaw sabiex jikkuraw ir-ritmi abnormali tal-qalb)
- beta-blockers u verapamil (jintużaw għall-kura ta' pressjoni għolja)
- morfina u opjojdi oħra (jintużaw biex jikkuraw uġiġħ sever)

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin li jżidulek ir-riskju ta' fsada:

- Anti-koagulanti orali magħrufin ukoll bħala dawk li 'jraqu d-demem' li jinkludu warfarina.
- Mediċini Anti-Infjammatorji u Mhux Sterojdi (fil-qasir NSAIDs - non-steroidal anti-inflammatory drugs) li jittieħdu għal kontra l-uġiġħ bħal ibuprofen u naproxen.
- Inibituri Selettivi ta' *Reuptake* tas-Serotonin (fil-qasir SSRIs - selective serotonin reuptake inhibitors) jittieħdu bħala anti-depressanti bħal paroxetine, sertraline u citalopram.
- Mediċini oħrajn bħal ketoconazole (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet fungali) clarithromycin (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-batteri), nefozodone (anti-dipressant), ritonavir u atazanavir (jintużaw sabiex jikkuraw l-infezzjoni tal-HIV u AIDS), cisapride (għall-ħruq ta' stonku), ergot alkaloids (jintużaw għal kura tal-emigranja u l-uġiġħ ta' ras).

Għid lit-tabib tiegħek ukoll li minhabba li qed tieħu Brilique, jista' jkollok zieda fir-riskju ta' fsada jekk it-tabib tiegħek jagħtik fibrinolitiċi magħrufa bħala dawk li jhollu d-demem magħqud li jinkludu streptokinase u alteplase.

### **Tqala u treddiġħ**

Mhux rakkomadat li tuża Brilique jekk inti tqila jew tista' tkun tqila. In-nisa għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni xierqa sabiex jevitaw it-tqala waqt li qed jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk qed tredda'. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji li tieħu Brilique waqt dan iż-żmien.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni:**

Brilique ma jaffetwax l-abbilta li s-suq jew thaddem magni. Jekk thossok sturdut/a jew konfuż/a waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, oqgħod attent/a waqt li ssuq jew thaddem magni.

### **Kontenut ta' sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

## **3. Kif għandek tieħu Brilique**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieħu**

- Id-doża tal-bidu hija żewġ pilloli fl-istess hin (doża tal-bidu ta' 180 mg). Din id-doża normalment tingħata lilek l-isptar.
- Wara d-doża tal-bidu, id-doża normali hija ta' pillola waħda ta' 90 mg darbtejn kuljum sa 12-il xahar sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod ieħor.

- Ghandek tiehu din il-medicina fl-istess hin ta' kull gurnata (pereżempju pillola filghodu u wahda filghaxija).

### **Kif tiehu Brilique ma' medicini oħrajn għall-għaqid tad-demmm**

It-tabib tiegħek normalment jgħidlek sabiex tiehu wkoll acetylsalicylic acid. Din hija sustanza preżenti f'hafna medicini li jintużaw sabiex iwaqqfu d-demmm milli jagħqad. It-tabib tiegħek jgħidlek kemm għandek tiehu (normalment bejn 75-150 mg kuljum).

### **Kif għandek tiehu Brilique**

- Tista' tiehu Brilique mal-ikel jew mingħajru.
- Tista' tiċċekja meta l-aħħar ħadt pillola ta' Brilique billi tħares fuq il-folja. Hemm xemx (għall-filghodu) u qamar (għall-filghaxija). Dan jgħidlek jekk tkunx ħadt id-doża.

### **Jekk għandek problema biex tibla' l-pillola**

Jekk għandek problema biex tibla' l-pillola, tista' tgħaffiġha u thallatha mal-ilma kif ġej:

- Għaffeg il-pillola fi trab fin
- Ferra' t-trab f'nofs tazza ilma
- Ħawwad u ixrob minnufih
- Sabiex tkun ċert/a li ma jkunx fadal aktar medicina, laħlah it-tazza vojta b'nofs tazza ilma oħra u ixrobha

Jekk tinsab l-isptar, tista' tingħata din il-pillola mħallta bi ftit ilma u tingħata permezz ta' tubu mill-imnieher (tubu nażogastriku).

### **Jekk tiehu Brilique aktar milli suppost**

Jekk tiehu Brilique aktar milli suppost, kellek tabib jew mur fi sptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek. Tista' tkun f'riskju ta' zieda ta' fsada.

### **Jekk tinsa tiehu Brilique**

- Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża normali li jkun imiss.
- Tihux doża doppja (zewg doži fl-istess hin) biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun insejt).

### **Jekk tieqaf tiehu Brilique**

Tiqafx tiehu Brilique mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Hu din il-medicina fuq bażi regolari sakemm it-tabib tiegħek jibqa jagħtihulek. Jekk tieqaf tiehu Brilique, jista' jizdied iċ-ċans li jkollok attakk tal-qalb ieħor jew puplesija jew li tmut minn mard relatat ma' qalbek jew ma' kanali tad-demmm.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew spizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji li jista' jkollu**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu isehħu b'din il-medicina:

Brilique jaffettwa l-għaqid tad-demmm, b'hekk il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma relatati ma' fsada. Fsada tista' ssehħ fi kwalunkwe parti tal-ġisem. Xi fsada hija komuni (bħal tbengil u tifrig). Fsada severa mhijiex komuni iżda' tista' tkun ta' theddida għall-ħajja.

**Ara tabib minnufih jekk tinnota xi wahda minn dawn li ġejjin- jista' jkollok bżonn kura medika urġenti:**

- **Fsada fil-mohħ jew ġewwa l-kranju hija effett sekondarju mhux komuni, u tista' tikkawża sinjali ta' puplesija bħal:**
  - tnefnim f' salt jew debbulizza ta' jdejk, saqajk jew wiċċek, speċjalment jekk fuq naħa wahda tal-ġisem
  - tkun konfuż/a, issibha diffiċli sabiex titkellem jew tifhem lill-oħrajn
  - diffikulta f' daqqa sabiex timxi jew telf ta' bilanċ jew kordinazzjoni
  - tħossok sturdut/a f' daqqa jew taqbdok uġiġħ ta' ras f' daqqa u mingħajr raġuni
- **Sinjali ta' fsada bħal:**
  - fsada li hija qawwija jew li ma tistax tiġi kkontrollata
  - fsada mhux mistennija jew fsada li ddum ħafna
  - awrina roża, ħamra jew kannella
  - tirremetti demm aħmar jew ir-rimettar tiegħek ikun qisu "ċiċri tal-kafè"
  - ippurgar aħmar jew iswed (ikun qisu qatran)
  - tisgħol jew tirremetti ċapep tad-d-demm
- **Hass ħażin (sinkope)**
  - tintilef minn sensik b' mod temporanju minħabba tnaqqis f' daqqa fil-fluss tad-demm fil-mohħ (komuni)
- **Sinjali ta' problema ta' embolu tad -demm imsejha Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) bħal:**
  - deni u tikek jagħtu fil-vjola (imsejha purpura) fuq il-ġilda jew fil-ħalq, bi jew mingħajr sfurija tal-ġilda jew l-ghajnejn (suffejra), għeja estrema bla spjegazzjoni jew konfużjoni

**Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tinnota xi wahda minn dawn li ġejjin:**

- **Thossok nifsek maqtuh – din hija komuni hafna.** Dan jista' jkun minħabba l-mard tal-qalb tiegħek jew kawża oħra, jew jista' jkun effett sekondarju ta' Brilique. Qtuġħ ta' nifs relatat ma' Brilique ġeneralment huwa ħafif u kkaratterizzat minn bżonn kbir ta' arja f' daqqa mhux mistenni li jseħħ waqt il-mistrieħ u jista' jidher fl-ewwel ġimgħat tat-terapija u għal biċċa l-kbir tan-nies jista' jgħaddi. Jekk il-qtuġħ ta' nifs tiegħek jiggrava jew idum għal żmien twil, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jiddeċiedi għandekx bżonn kura jew ta' aktar investigazzjonijiet.

**Effetti sekondarji oħra**

**Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna wahda minn kull 10)**

- Livell għoli ta' uric acid fid-demm tiegħek (kif osservat fit-testijiet)
- Fsada kkawżata minn disturbi fid-demm

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10 persuni)**

- Tbengil
- Uġiġħ ta' ras
- Thossok sturdut/a u kollox idur
- Dijarea jew indigestjoni
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Stitikezza
- Raxx
- Ħakk
- Uġiġħ qawwi u nefha fil-ġoġi – dawn huma sinjali ta' gotta
- Thossok sturdut jew mhux f' siktek, jew ikollok vista m'ajpra – dawn huma sinjali ta' pressjoni tad-demm baxx
- Tinfarag

- Fsada wara kirurgija jew minn qtugh (pereżempju waqt li tkun qed tqaxxar il-lehja) u feriti aktar min-normal
- Fsada mill-inforra tal-istonku (ulċera)
- Fsada mill-ħanek
- 

#### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100 persuna)**

- Reazzjoni allergika – raxx, ħakk jew jintefhu x-xofftejn/ilsien jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika
- Konfużjoni
- Problemi viżwali kkawżat minn demm f'għajnejk
- Fsada mill-vagina aktar qawwija, jew isseħħ fi żminijiet differenti, mill-pirjid normali (mestrwali) tiegħek
- Fsada fil-ġogi li tikkawża nefha b'uġiġħ fil-ġogi u l-muskoli
- Demm f'widnejk
- Fsada interna, din tista' tikkawża sturdament jew li tħossok mhux f'siktek

#### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- Rata tal-qalb baxxa anormali (normalment inqas minn 60 taħbita fil-minuta)

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Brilique**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma teħtieġ l-ebda kundizzjoni ta' ħzin speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Brilique**

- Is-sustanza attiva hija ticagrelor. Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ta' ticagrelor.

- Is-sustanzi l-oħra eċċipjenti huma:

*Qalba tal-pillola:* mannitol (E421), calcium hydrogen phosphate dihydrate, sodium starch glycolate tip A, hydroxypropyl cellulose (E463), magnesium stearate (E470b)

*Il-kisja tar-rita tal-pillola:* hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), talc, macrogol 400, iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172).

### **Kif jidher Brilique u l-kontenut tal-pakkett:**

Pillola miksija b'rita (pillola). Il-pilloli huma tondi, bikunvessi, sofor, miksija b'rita mmarkati b'"90" fuq "T" fuq naħa waħda.

Brilique huwa disponibbli f'

- Folji standard (xemx/qamar) f'kartun ta' 60 u 180 pillola
- Folji bil-kalendarju (xemx/qamar) f'kartun ta' 14, 56 u 168 pillola

- Folji mtaqqba b'doża waħda f'kartuna ta' 100 x 1 pillola

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

Manifattur:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Isvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 874 35 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xx/2015**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Brilique 90 mg pilloli li jinhallu fil-halq ticagrelor

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek..
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Brilique u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Brilique
3. Kif għandek tieħu Brilique
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Brilique
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Brilique u għalxiex jintuża

##### X'inhu Brilique

Brilique fih sustanza attiva li tissejjah ticagrelor. Din tippartjeni għall-grupp ta' mediċini li jissejħu antiplejtlits.

##### Għalxiex jintuża Brilique

Brilique flimkien ma' acetylsalicylic acid (sustanza oħra kontra l-plejtlits) għandu jintuża biss fl-adulti. Inti ngħatajt din il-mediċina għaliex kellek:

- attakk tal-qalb, jew
- angina stabbli (angina jew uġiġħ tas-sider li mhuwiex ikkontrollat sew).

Dan inaqqaslek il-possibbiltà li jkollok attakk tal-qalb ieħor jew puplesija jew li tmut minħabba marda relatata ma' qalbek jew il-vini jew l-arterji.

##### Kif jaħdem Brilique

Brilique jaffettwa ċelloli jissejħu 'plejtlits' (jissejħu wkoll tromboċiti). Dawn huma ċelloli żgħar hafna fid-demem tiegħek li jgħinu sabiex tieqaf il-fsada billi jingħaqdu flimkien sabiex jagħlqu toqob irraq fil-kanali tad-demem li jkunu maqtuġħin jew danneġġati.

Madankollu plejtlits jistgħu jiffurmaw demm magħqud ġewwa kanali tad-demem morda fil-qalb u fil-moħħ. Dan jista' jkun ta' periklu kbir għax:

- id-demem magħqud jista' jaqta' kompletament il-provvista tad-demem; dan jista' jikkawża attakk tal-qalb (infart mijokardjali) jew puplesija, jew
- id-demem magħqud jista' jimblokka parzjalment il-kanali tad-demem lejn il-qalb; dan inaqqas iċ-ċirkolazzjoni tad-demem lejn il-qalb u jista' jikkawża uġiġħ fis-sider li jmur u jiġi (tissejjah angina mhux stabbli)

Brilique jgħin sabiex iwaqqaf il-plejtlits milli jingħaqdu. Din tnaqqas il-possibbiltà li jiffurma embolu tad-demem li jista' jnaqqas iċ-ċirkolazzjoni tad-demem.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Brilique

### Tihux Brilique jekk:

- Jekk inti allergiku/a għal ticagrelor jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f' sezzjoni 6)
- Jekk għandek fsada issa.
- Kellek xi puplesija minhabba fsada fil-mohh.
- Għandek mard qawwi tal-fwied
- Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:
  - ketoconazole (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-fungu)
  - clarithromycin (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-batteri)
  - nefazodone (anti-dipressant)
- ritonavir u atazanavir (jintuża sabiex jikkura l-infezzjoni tal-HIV u AIDS)

Tihux Brilique jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik. Jekk mintix ċert kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Brilique jekk:

- Għandek zieda fir-riskju ta' fsada minhabba:
  - xi leżjoni serja riċenti
  - kirurgija riċenti (inkluż xogħol dentali, staqsi lit-tabib tiegħek dwar dan)
  - jekk għandek kundizzjoni li taffettwa l-għaqid tad-demem
  - fsada riċenti mill-istonku jew l-imsaren (bħal ulċera tal-istonku jew qarnita fil-kolon)
- Jekk ser ikollok xi operazzjoni (inkluż xogħol fuq is-sniien) f'kull hin waqt li qed tiehu Brilique. Dan minhabba zieda fir-riskju ta' fsada. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek sabiex tieqaf tiehu din il-medicina 5 t'ijiem qabel l-operazzjoni
- Jekk qalbek tħabbat bil-mod (normalment inqas minn 60 darba fil-minuta) u għad ma għandekx f' postu strument li jgħin lil qalbek tħabbat regolari (pacemaker)
- Jekk għandek l-ażżma jew problemi oħrajn fil-pulmun jew diffikultajiet sabiex tiehu n-nifs.
- Tizviluppa xejriet fit-tehid tan-nifs irregolari bħal zieda fir-ritmu, tnaqqis fir-ritmu jew pawzi qosra fit-tehid tan-nifs. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi għandekx bżonn evalwazzjoni ulterjuri.
- Jekk kellek xi problema bil-fwied jew kellek qabel xi marda li setgħet affettwat il-fwied.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, spizjar jew dentist tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Jekk qed tiehu kemm Brilique kif ukoll l-eparina:

- It-tabib tiegħek jista' jehtieg kampjun tad-demem tiegħek għal testijiet dijanjostiċi jekk jissuspetta disturb tal-pjastrini rari kkawżat mill-eparina. Huwa importanti li tinforma lit-tabib tiegħek li qed tiehu kemm Brilique kif ukoll l-eparina, peress li Brilique jista' jaffettwa t-test dijanjostiku.

### Tfal u adolexxenti

Brilique mhux rakkomandat għat-tfal u adolexxenti taht it-18-il sena

### Medicini oħra u Brilique

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew jista' jkollok bżonn tiehu xi medicini oħrajn. Dan għaliex Brilique jista' jaffettwa l-mod kif jahmu xi medicini u xi medicini jista' jkollhom effett fuq Brilique.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin:

- rosuvastatin (mediċina biex tikkura kolesterol għoli)
- Aktar minn 40 mg kuljum ta' simvastatin jew lovastatin (mediċini li jintużaw sabiex ibaxxu l-kolesterol)
- rifampicin (antibijotiku)
- phenytoin, carbamazepine u phenobarbital (jintużaw sabiex jikkontrollaw l-aċessjonijiet)
- digoxin (jintuża sabiex jikkura l-insuffiċjenza tal-qalb)
- cyclosporine (jintuża sabiex inaqqas id-difiża tal-ġisem)
- quinidine u diltiazem (jintużaw sabiex jikkuraw ir-ritmi abnormali tal-qalb)
- beta-blockers u verapamil (jintużaw għall-kura ta' pressjoni għolja)
- morfina u opjojdi oħra (jintużaw biex jikkuraw uġiġħ sever)

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin li jżidulek ir-riskju ta' fsada:

- Anti-koagulanti orali magħrufin ukoll bħala dawk li 'jraqu d-demem' li jinkludu warfarina.
- Mediċini Anti-Infjammatorji u Mhux Sterojdi (fil-qasir NSAIDs - non-steroidal anti-inflammatory drugs) li jittieħdu għal kontra l-uġiġħ bħal ibuprofen u naproxen.
- Inibituri Selettivi ta' *Reuptake* tas-Serotonin (fil-qasir SSRIs - selective serotonin reuptake inhibitors) jittieħdu bħala anti-depressanti bħal paroxetine, sertraline u citalopram.
- Mediċini oħrajn bħal ketoconazole (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet fungali) clarithromycin (jintuża sabiex jikkura infezzjonijiet tal-batteri), nefozodone (anti-dipressant), ritonavir u atazanavir (jintużaw sabiex jikkuraw l-infezzjoni tal-HIV u AIDS), cisapride (għall-ħruq ta' stonku), ergot alkaloids (jintużaw għal kura tal-emigranja u l-uġiġħ ta' ras).

Għid lit-tabib tiegħek ukoll li minhabba li qed tieħu Brilique, jista' jkollok zieda fir-riskju ta' fsada jekk it-tabib tiegħek jagħtik fibrinolitici magħrufa bħala dawk li jhollu d-demem magħqud li jinkludu streptokinase u alteplase.

### **Tqala u treddiġh**

Mhux rakkomadat li tuża Brilique jekk inti tqila jew tista' tkun tqila. In-nisa għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni xierqa sabiex jevitaw it-tqala waqt li qed jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk qed tredda'. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji li tieħu Brilique waqt dan iż-żmien.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni:**

Brilique ma jaffetwax l-abbilta li s-suq jew thaddem magni. Jekk thossok sturdut/a jew konfuż/a waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, oqgħod attent/a waqt li ssuq jew thaddem magni.

### **Kontenut ta' sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

## **3. Kif għandek tieħu Brilique**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tiehu**

- Id-doża tal-bidu hija żewġ pilloli fl-istess hin (doża tal-bidu ta' 180 mg). Din id-doża normalment tingħata lilek l-isptar.
- Wara d-doża tal-bidu, id-doża normali hija ta' pillola waħda ta' 90 mg darbtejn kuljum sa 12-il xahar sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx mod ieħor.
- Għandek tiehu din il-medicina fl-istess hin ta' kull ġurnata (pereżempju pillola filgħodu u waħda filgħaxija).

### **Kif tiehu Brilique ma' medicini oħrajn għall-għaqid tad-demmm**

It-tabib tiegħek normalment jgħidlek sabiex tiehu wkoll acetylsalicylic acid. Din hija sustanza preżenti f'ħafna medicini li jintużaw sabiex iwaqqfu d-demmm milli jagħqad. It-tabib tiegħek jgħidlek kemm għandek tiehu (normalment bejn 75-150 mg kuljum).

### **Kif għandek tiehu Brilique**

Tiftaħx il-folja sakemm isir il-ħin biex tiehu l-medicina tiegħek.

- Biex toħroġ il-pillola, ċarrat il-fojl tal-folja – timbuttahiex mill-fojl ghax tista' tinqasam il-pillola.
- Pogġi l-pillola fuq ilsienek u ħalliha tiddizintegra.
- Imbagħad tista' tiblagħha bl-ilma jew mingħajr ilma.
- Tista' tiehu l-pillola mal-ikel jew mingħajru.

Jekk tinsab l-isptar, tista' tingħata din il-pillola mħallta bi ftit ilma u tingħata permezz ta' tubu mill-imnieher (tubu nażogastriku).

### **Jekk tiehu Brilique aktar milli suppost**

Jekk tiehu Brilique aktar milli suppost, kellek tabib jew mur fi sptar minnufih. Hū l-pakkett tal-medicina miegħek. Tista' tkun f'riskju ta' żieda ta' fsada.

### **Jekk tinsa tiehu Brilique**

- Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża normali li jkun imiss.
- Tihux doża doppja (żewġ doži fl-istess hin) biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun insejt).

### **Jekk tieqaf tiehu Brilique**

Tiqafx tiehu Brilique mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Hū din il-medicina fuq bażi regolari sakemm it-tabib tiegħek jibqa jagħtihulek. Jekk tieqaf tiehu Brilique, jista' jizdied iċ-ċans li jkollok attakk tal-qalb ieħor jew puplesija jew li tmut minn mard relatat ma' qalbek jew ma' kanali tad-demmm.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew spiżjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji li jista' jkollu**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu isehħu b'din il-medicina:

Brilique jaffettwa l-għaqid tad-demmm, b'hekk il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma relatati ma' fsada. Fsada tista' ssehħ fi kwalunkwe parti tal-ġisem. Xi fsada hija komuni (bħal tbengil u tifriġ). Fsada severa mhijiex komuni iżda' tista' tkun ta' theddida għall-ħajja.

**Ara tabib minnufih jekk tinnota xi wahda minn dawn li ġejjin- jista' jkollok b'zonn kura medika urġenti:**

- **Fsada fil-mohħ jew ġewwa l-kranju hija effett sekondarju mhux komuni, u tista' tikkawża sinjali ta' puplesija bħal:**
  - tnefnim f' salt jew debbulizza ta' jdejk, saqajk jew wiċċek, speċjalment jekk fuq naħa wahda tal-ġisem
  - tkun konfuż/a, issibha diffiċli sabiex titkellem jew tifhem lill-oħrajn
  - diffikulta f' daqqa sabiex timxi jew telf ta' bilanċ jew kordinazzjoni
  - tħossok sturdut/a f' daqqa jew taqbdok uġiġħ ta' ras f' daqqa u mingħajr raġuni
- **Sinjali ta' fsada bħal:**
  - fsada li hija qawwija jew li ma tistax tiġi kkontrollata
  - fsada mhux mistennija jew fsada li ddum ħafna
  - awrina roża, ħamra jew kannella
  - tirremetti demm aħmar jew ir-rimettar tiegħek ikun qisu "ċiċri tal-kafè"
  - ippurgar aħmar jew iswed (ikun qisu qatran)
  - tisgħol jew tirremetti ċapep tad-d-demm
  -
- **Hass ħażin (sinkope)**
- tintilef minn sensik b' mod temporanju minhabba tnaqqis f' daqqa fil-fluss tad-demm fil-mohħ (komuni)
- **Sinjali ta' problema embolu tad -demm imsejha Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) bħal:**
  - deni u tikek jagħtu fil-vjola (imsejha purpura) fuq il-ġilda jew fil-ħalq, bi jew mingħajr sfura tal-ġilda jew l-ġhajnejn (suffejra), għeja estrema bla spjegazzjoni jew konfużjoni

**Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tinnota xi wahda minn dawn li ġejjin:**

- **Thossok nifsek maqtuħ – din hija komuni ħafna.** Dan jista' jkun minhabba l-mard tal-qalb tiegħek jew kawża oħra, jew jista' jkun effett sekondarju ta' Brilique. Qtuġħ ta' nifs relatat ma' Brilique ġeneralment huwa ħafif u kkaratterizzat minn b'zonn kbir ta' arja f' daqqa mhux mistenni li jseħħ waqt il-mistrieħ u jista' jidher fl-ewwel ġimghat tat-terapija u għal biċċa l-kbir tan-nies jista' jgħaddi. Jekk il-qtuġħ ta' nifs tiegħek jiggrava jew idum għal żmien twil, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jiddeċiedi għandekx b'zonn kura jew ta' aktar investigazzjonijiet.

**Effetti sekondarji oħra**

**Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna wahda minn kull 10)**

- Livell għoli ta' uric acid fid-demm tiegħek (kif osservat fit-testijiet)
- Fsada kkawżata minn disturbi fid-demm

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10 persuni)**

- Tbengil
- Uġiġħ ta' ras
- Thossok sturdut/a u kollox idur
- Dijarea jew indigestjoni
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Stitikezza
- Raxx
- Ħakk
- Uġiġħ qawwi u nefħa fil-ġoġi – dawn huma sinjali ta' gotta
- Thossok sturdut jew mhux f' siktek, jew ikollok vista mċajpra – dawn huma sinjali ta' pressjoni tad-demm baxx
- Tinfaraġ
- Fsada wara kirurġija jew minn qtuġħ (perezempju waqt li tkun qed tqaxxar il-leħja) u feriti aktar min-normal

- Fsada mill-inforra tal-istonku (ulċera)
- Fsada mill-ħanek

#### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100 persuna)**

- Reazzjoni allergika – raxx, ħakk jew jintefhu x-xofftejn/ilsien jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika
- Konfużjoni
- Problemi viżwali kkawżat minn demm f'għajnejk
- Fsada mill-vaġina aktar qawwija, jew isseħħ fi żminijiet differenti, mill-pirjid normali (mestrwali) tiegħek
- Fsada fil-ġogi li tikkawża nefha b'uġiġh fil-ġogi u l-muskoli
- Demm f'widnejk
- Fsada interna, din tista' tikkawża sturdament jew li tħossok mhux f'sikte

#### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- Rata tal-qalb baxxa anormali (normalment inqas minn 60 taħbita fil-minuta)

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Brilique**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma tehtieg l-ebda kundizzjoni ta' ħzin speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Brilique**

- Is-sustanza attiva hija ticagrelor. Kull pillola li tinħall fil-ħalq fiha 90 mg ta' ticagrelor.
- L-eċċipjenti l-oħra huma: mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), crospovidone (E1202), xylitol (E967), anhydrous calcium hydrogen phosphate (E341), sodium stearyl fumarate, hydroxypropylcellulose (E463), colloidal anhydrous silica.

### **Kif jidher Brilique u l-kontenut tal-pakkett:**

Il-pilloli li jinħallu fil-ħalq huma tondi, ċatti, bi truff iċċanfrati, bojod għal roża ċari, immarkati b'"90" fuq "TI" fuq naħa waħda.

Brilique huwa disponibbli f'

- folji mtaqqa b'doża waħda f'kartun ta' 10 x 1, 56 x 1 u 60 x 1 pilloli li jinħallu fil-ħalq. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

Manifattur:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Isvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **España**

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

### **Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 874 35 00

### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xx/2015****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.