

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Brilique 60 mg tabletter, filmdrasjerte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg tikagrelor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Runde, bikonvekse, rosa tabletter merket med '60' over "T" på den ene siden og umerket på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Brilique, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert for profylakse mot aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med

- akutt koronarsyndrom (ACS) eller
- et tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.2 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Pasienter som tar Brilique, skal også ta ASA daglig i en lav vedlikeholdsdose på 75-150 mg, med mindre dette er spesielt kontraindisert.

#### Akutt koronarsyndrome

Behandlingen med Brilique skal startes med én enkelt startdose på 180 mg (to 90 mg tabletter) og deretter fortsettes behandlingen med én 90 mg tablett to ganger daglig. Det anbefales behandling med Brilique 90 mg to ganger daglig i 12 måneder hos pasienter med akutt koronarsyndrom, med mindre det er klinisk indisert å avbryte behandlingen (se pkt. 5.1).

#### Tidligere hjerteinfarkt

Brilique 60 mg to ganger daglig er anbefalt dose når det kreves forlenget behandling for pasienter med ett tidligere hjerteinfarkt for minst ett år siden og som har en høy risiko for en ny aterotrombotisk hendelse (se pkt. 5.1). Behandling kan startes uten avbrudd som en kontinuerlig behandling etter den initiale 1-årsbehandlingen med Brilique 90 mg eller annen behandling med adenosindifosfat (ADP)-reseptorhemmer hos pasienter med akutt koronarsyndrom med en høy risiko for en aterotrombotisk hendelse. Behandling kan også startes opptil 2 år etter et hjerteinfarkt eller innen 1 år etter avslutning av tidligere behandling med ADP-reseptorhemmer. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av tikagrelor utover 3 år med forlenget behandling.

Dersom et bytte er nødvendig bør den første dosen med Brilique administreres 24 timer etter den siste dosen med platehemmende medisinering.

### Glemt dose

Opphold i behandlingen bør også unngås. Dersom en pasient hopper over en dose med Brilique, skal han/hun bare ta én tablett (neste dose) til fastsatt tid.

### Spesielle grupper

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Tikagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bruk hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Kun begrenset informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er tilgjengelig. Dosejusteringer anbefales ikke, men tikagrelor bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av tikagrelor hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Bruk av tikagrelor hos barn med sigdcellesykdom er ikke relevant (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Administrasjonsmåte

For peroral bruk.

Brilique kan administreres med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge tablett(e) hele, kan tablettene knuses til et fint pulver og blandes i et halvt glass vann og drikkes umiddelbart. Glasset bør skylles med ytterligere et halvt glass vann og innholdet drikkes. Blandingen kan også gis via en nasogastrisk sonde (CH8 eller større). Det er viktig å skylle gjennom den nasogastriske sonden med vann etter administrering av blandingen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt 4.8).
- Aktiv patologisk blødning.
- Tidligere intrakraniell blødning (se pkt. 4.8).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administrasjon av tikagrelor og sterke CYP3A4-hemmere (for eksempel ketokonazol, klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) da samtidig administrasjon kan medføre en betydelig økning i eksponering av tikagrelor (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Blødningsrisiko

Bruk av tikagrelor hos pasienter med kjent risiko for blødning avveies mot fordelene relatert til forebygging av aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Hvis det er klinisk indisert, bør tikagrelor brukes med forsiktighet i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med økt blødningstendens (f. eks. på grunn av nylig traume, nylig operasjon, koagulasjonssykdommer, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning) eller som har økt risiko for traume. Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med aktiv patologisk blødning, hos pasienter som tidligere har hatt intrakraniell blødning og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).
- Pasienter som samtidig får medikamenter som kan øke blødningsrisikoen (f.eks. ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), perorale antikoagulanter og/eller fibrinolytika) innen 24 timer før dosering med tikagrelor.

Blodplatetransfusjon reverserte ikke den platehemmende effekten av tikagrelor hos friske frivillige og er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning. Tikagrelor i blodbanen kan hemme transfunderte blodplater. Siden samtidig administrasjon av tikagrelor med desmopressin ikke nedsatte templat-blødningstiden, er det usannsynlig at desmopressin vil være effektivt ved behandling av kliniske blødningshendelser (se pkt. 4.5).

Behandling med antifibrinolytika (aminokapronsyre eller traneksamsyre) og/eller behandling med rekombinant faktor VIIa kan øke hemostasen. Behandlingen med tikagrelor kan gjenopptas etter at blødningårsaken er identifisert og kontrollert.

### Kirurgi

Pasienter bør rådes til å informere leger og tannleger om at de tar tikagrelor før det planlegges noen operasjon og før det tas noen nye legemidler.

Hos PLATO-pasienter som fikk bypassgraft til koronararterie (CABG), ga tikagrelor mer blødning enn klopidogrel ved avslutning innen én dag før operasjon, men en tilsvarende frekvens av alvorlige blødninger sammenlignet med klopidogrel etter avsluttet behandling to eller flere dager før operasjon (se pkt. 4.8). Hvis en pasient skal gjennomgå en elektiv operasjon og det ikke er ønskelig med noen anti-blodplateeffekt, bør behandling med tikagrelor avbrytes 5 dager før operasjonen (se pkt. 5.1).

### Pasienter med tidligere iskemisk slag

Pasienter med akutt koronarsyndrom med tidligere iskemisk slag kan behandles med tikagrelor i opptil 12 måneder (PLATO-studien).

I PEGASUS-studien ble det ikke inkludert pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med tidligere iskemisk slag. I fravær av data er ikke behandling utover 1 år anbefalt hos disse pasientene.

### Nedsatt leverfunksjon

Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3). Det er begrenset erfaring med tikagrelor hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Pasienter med risiko for bradykardi

Holter-monitorering med EKG har vist en økt frekvens av hovedsakelig asymptomatiske ventrikulære pauser under behandling med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel. Pasienter med økt risiko for bradykardi (f.eks. pasienter uten pacemaker med syk-sinus-syndrom, AV-blokk av grad 2 eller 3 eller bradykardirelatert synkope) har vært ekskludert fra hovedstudiene som evaluerte sikkerheten og effekten av tikagrelor. Tikagrelor bør derfor brukes med forsiktighet på grunn av den begrensede kliniske erfaringen med slike pasienter (se pkt. 5.1).

Det bør i tillegg utvises forsiktighet når tikagrelor administreres sammen med legemidler som er kjent for å inducere bradykardi. Det er imidlertid ikke observert noen evidens for bivirkninger av klinisk betydning i PLATO-studien etter samtidig administrasjon med én eller flere legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkerene diltiazem og verapamil og 4 % digoksin) (se pkt. 4.5).

I Holter delstudien av PLATO hadde flere pasienter ventrikulære pauser på  $\geq 3$  sekunder med tikagrelor enn med klopidogrel under den akutte fasen av deres ACS. Økningen i Holter-detekterte ventrikulære pauser med tikagrelor var høyere hos pasienter med kronisk hjertesvikt enn i den totale studiegruppen under den akutte fasen av ACS, men ikke etter én måned med tikagrelor eller sammenlignet med klopidogrel. Det var ingen uønskede kliniske hendelser i forbindelse med denne ubalansen (inkludert synkope eller innsetting av pacemaker) i denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Hendelser med bradyarytmi og AV-blokk har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor (se pkt. 4.8), hovedsakelig hos pasienter med ACS. Potensielle konfunderende faktorer hos pasienter med ACS, er hjerteiskemi og samtidig bruk av legemidler som reduserer hjertefrekvensen

eller påvirker hjertets ledningsevne. Pasientens kliniske tilstand og samtidig bruk av legemidler skal vurderes som potensielle årsaker før behandlingen justeres.

### Dyspné

Dyspné ble rapportert hos pasientene som ble behandlet med tikagrelor. Dyspnéepisodene er vanligvis milde til moderate og vil ofte forsvinne uten behov for å avbryte behandlingen. Pasienter med astma/kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) kan ha en økt risiko for å få dyspné med tikagrelor. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller kols. Mekanismen er ikke avklart. Hvis en pasient rapporterer nye, forlengede eller forverrede dyspnéepisoder, bør dette undersøkes grundig og behandlingen med tikagrelor bør stoppes hvis den ikke tolereres. For ytterligere detaljer, se pkt. 4.8.

### Sentral søvnapné

Sentral søvnapné, inkludert Cheyne-Stokes-respirasjon, er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor. Ved mistenkt sentral søvnapné, skal ytterligere klinisk undersøkelse vurderes.

### Kreatininøkning

Kreatininnivået kan øke under behandling med tikagrelor. Mekanismen er ikke avklart. Nyrefunksjon bør kontrolleres i hht. vanlig medisinsk praksis. Hos pasienter med akutt koronarsyndrom anbefales det også å kontrollere nyrefunksjonen én måned etter oppstart av behandlingen med tikagrelor, og det bør utvises spesiell oppmerksomhet overfor pasienter  $\geq 75$  år, pasienter med moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon og de som får samtidig behandling med en angiotensinreseptorhemmer (ARB).

### Urinsyreøkning

Hyperurikemi kan oppstå under behandling med tikagrelor (se pkt. 4.8). Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med tidligere hyperurikemi eller urinsyregikt. Som en forsiktighetsregel anbefales det ikke å bruke tikagrelor hos pasienter med urinsyre-nefropati.

### Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av tikagrelor. TTP kjennetegnes ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi som er assosiert med enten nevrologiske funn, renal dysfunksjon eller feber. TTP er en potensielt livstruende tilstand som krever øyeblikkelig behandling inkludert plasmaferese.

### Interferens med blodplatefunksjonstester for å diagnostisere heparinindusert trombocytopeni (HIT)

I den heparininduserte plateaktiveringstesten (HIPA) som brukes for å diagnostisere HIT, vil platehemmer faktor 4/heparin antistoffer i pasientens serum aktivere blodplater fra friske donorer i nærvær av heparin.

Falske negative resultater i en blodplatefunksjonstest for HIT (som inkluderer, men som ikke nødvendigvis er begrenset til HIPA-testen) har vært rapportert hos pasienter som har fått tikagrelor. Dette er relatert til hemming av P2Y<sub>12</sub>-reseptoren på de friske donorblodplatene i testen av tikagrelor i pasientens sera/plasma. Informasjon om samtidig behandling med tikagrelor er påkrevet for tolkning av HIT blodplatefunksjonstester.

Nytte-risiko av fortsatt behandling med tikagrelor bør vurderes hos pasienter som har utviklet HIT, og både den protrombotiske tilstanden av HIT og den økte risikoen for blødning ved samtidig behandling med antikoagulant og tikagrelor må tas i betraktning.

### Annet

Basert på forbindelsen observert i PLATO mellom vedlikehold av ASA-dose og relativ effekt av tikagrelor sammenlignet med klopidoogrel, er samtidig administrasjon av tikagrelor og høy vedlikeholdsdose av ASA ( $> 300$  mg) ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

### For tidlig seponering

For tidlig seponering av enhver platehemmende behandling, inkludert Brilique, kan føre til økt risiko for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag på grunn av pasientens underliggende sykdom. For tidlig seponering av behandlingen bør derfor unngås.

## Natrium

Brilique inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Tikagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en mild hemmer av CYP3A4. Tikagrelor er også et P-glykoprotein (P-gp)-substrat og en svak P-gp-hemmer og kan øke eksponeringen av P-gp-substrater.

### Legemidler og andre midlers innvirkning på tikagrelor

#### CYP3A4-hemmere

- *Sterke CYP3A4-hemmere:* Samtidig administrasjon av ketokonazol med tikagrelor økte  $C_{max}$  og AUC for tikagrelor henholdsvis 2,4 ganger og 7,3 ganger.  $C_{max}$  og AUC for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 89 % og 56 %. Andre sterke CYP3A4-hemmere (klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes å ha en lignende effekt, og samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere med tikagrelor er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
- *Moderate CYP3A4-hemmere:* Samtidig administrasjon av diltiazem med tikagrelor økte  $C_{max}$  med 69 % og AUC med 2,7 ganger for tikagrelor og reduserte den aktive metabolittens  $C_{max}$  med 38 %, og AUC var uforandret. Tikagrelor hadde ingen effekt på diltiazemnivåene i plasma. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erytromycin og flukonazol) kan forventes å ha en lignende effekt og kan også administreres sammen med tikagrelor.
- En 2 ganger økning i tikagrelor eksponering ble observert etter daglig inntak av store mengder grapefruktjuice (3 x 200 ml). Dette omfanget av økt eksponering forventes ikke å være klinisk relevant for de fleste pasienter.

#### CYP3A4-induktorer

Samtidig administrasjon av rifampicin og tikagrelor reduserer  $C_{max}$  og AUC for tikagrelor med henholdsvis 73 % og 86 %.  $C_{max}$  for den aktive metabolitten var uforandret, og AUC ble redusert med 46 %. Andre CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) kan også forventes å redusere eksponeringen av tikagrelor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og potente CYP3A4-induktorer kan redusere eksponering og effekt av tikagrelor og det frarådes derfor samtidig bruk av disse med tikagrelor.

#### Ciklosporin (P-gp og CYP3A4 hemmer)

Samtidig administrasjon av ciklosporin (600 mg) med tikagrelor, økte  $C_{maks}$  og AUC med henholdsvis 2,3 ganger og 2,8 ganger. AUC for den aktive metabolitten ble økt med 32 % og  $C_{maks}$  ble redusert med 15 % ved samtidig bruk av ciklosporin.

Det er ikke tilgjengelig data på bruk av tikagrelor sammen med andre virkestoffer, som er potente P-gp-hemmere og moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. verapamil og kinidin), som også kan øke tikagrelor-eksponering. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, skal kombinasjonen brukes med forsiktighet.

#### Annet

Klinisk-farmakologiske interaksjonsstudier viste at samtidig administrasjon av tikagrelor med heparin, enoksaparin og ASA eller desmopressin ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til tikagrelor eller den aktive metabolitten eller på ADP-indusert blodplateaggregering sammenlignet med tikagrelor alene. Dersom det er klinisk indisert kan legemidler som endrer hemostasen brukes med forsiktighet i kombinasjon med tikagrelor.

En forsinket og nedsatt eksponering for orale P2Y<sub>12</sub>-hemmere, inkludert tikagrelor og dets aktive metabolitt, er sett hos pasienter med ACS som behandles med morfin (35 % reduksjon i tikagrelor eksponeringen). Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et

potensial for redusert tikagrelor-effekt hos pasienter som får tikagrelor og morfin samtidig. Hos pasienter med ACS hvor morfin ikke kan holdes tilbake og hurtig P2Y<sub>12</sub>-hemming er kritisk, kan det vurderes å bruke en parenteral P2Y<sub>12</sub>-hemmer.

### Tikagrelors innvirkning på andre legemidler

#### Legemidler som metaboliseres av CYP3A4

- *Simvastatin*: Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatin økte C<sub>max</sub> med 81 % og AUC med 56 % for simvastatin og økte C<sub>max</sub> med 64 % og AUC med 52 % for simvastatinsyre, med enkelte doble eller triple økninger. Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatindoser på over 40 mg daglig kan føre til bivirkninger av simvastatin og bør avveies mot mulige fordeler. Simvastatin hadde ingen effekt på tikagrelornivåene i plasma. Tikagrelor kan ha en lignende effekt på lovastatin. Samtidig bruk av tikagrelor og doser med simvastatin eller lovastatin større enn 40 mg er ikke anbefalt.
- *Atorvastatin*: Samtidig administrasjon av atorvastatin og tikagrelor økte C<sub>max</sub> med 23 % og AUC med 36 % for atorvastatinsyre. En lignende økning i AUC og C<sub>max</sub> ble observert for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse økningene anses ikke som klinisk signifikante.
- En tilsvarende effekt på andre statiner som metaboliseres av CYP3A4, kan ikke utelukkes. Pasienter i PLATO som fikk tikagrelor, tok en rekke statiner uten bekymring for statin-sikkerhet blant de 93 % av PLATO-gruppen som tok disse legemidlene.

Tikagrelor er en svak CYP3A4-inhibitor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller ergotalkaloider) er ikke anbefalt da tikagrelor kan øke eksponeringen av disse legemidlene.

#### P-gp-substrater (inkludert digoksin, ciklosporin)

Samtidig administrasjon av tikagrelor og digoksin økte C<sub>max</sub> med 75 % og AUC med 28 % for digoksin. De gjennomsnittlige digoksinnivåene økte med ca. 30 % ved samtidig administrasjon med tikagrelor, og noen individuelle maksimumsverdier økte til det dobbelte. Ved tilstedeværelse av digoksin ble ikke C<sub>max</sub> og AUC for tikagrelor eller den aktive metabolitten påvirket. Det anbefales derfor å iverksette relevant klinisk monitorering og/eller laboratoriemonitorering hvis det gis P-gp-avhengige legemidler med smal terapeutisk indeks, som digoksin, samtidig med tikagrelor. Tikagrelor påvirket ikke blodverdier av ciklosporin. Effekten av tikagrelor på andre P-gp-substrater er ikke blitt studert.

#### Legemidler som metaboliseres av CYP2C9

Samtidig administrasjon av tikagrelor og tolbutamid ga ingen endring i plasmanivåene for noen av legemidlene, noe som antyder at tikagrelor ikke er en CYP2C9-hemmer og sannsynligvis ikke vil endre den CYP2C9-medierte metabolismen av legemidler som warfarin og tolbutamid.

#### Rosuvastatin

Tikagrelor kan påvirke renal utskillelse av rosuvastatin, og øke risikoen for akkumulering av rosuvastatin. Selv om nøyaktig mekanisme ikke er kjent, førte samtidig bruk av tikagrelor og rosuvastatin i noen tilfeller til nedsatt nyrefunksjon, økt CPK-nivå og rbdomyolyse.

#### Perorale kontraseptiver

Samtidig administrasjon av tikagrelor og levonorgestrel og etinyløstradiol økte etinyløstradioleksponeringen med ca. 20 %, men endret ikke farmakokinetikken til levonorgestrel. Det forventes ingen klinisk relevant effekt på perorale kontraseptiver når levonorgestrel og etinyløstradiol administreres sammen med tikagrelor.

#### Legemidler som er kjent for å inducere bradykardi

På grunn av observasjoner av hovedsakelig asymptomatiske ventrikkelpauser og bradykardi bør det utvises forsiktighet når tikagrelor administreres samtidig med legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Det ble imidlertid ikke observert noen tegn på klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studien etter samtidig administrasjon av ett eller flere legemidler som er kjent

for å inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere diltiazem og verapamil og 4 % digoksin).

#### Annen samtidig behandling

I kliniske studier ble tikagrelor etter vanlig praksis administrert sammen med ASA, protonpumpehemmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere og angiotensinreseptorblokkere etter behov mot andre samtidige tilstander over lang tid, og også heparin, lavmolekylær heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hemmere over kort tid (se pkt. 5.1). Samtidig administrasjon med ett eller flere legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere (slik som diltiazem og verapamil) og 4 % digoksin) ble observert i PLATO. Det ble ikke funnet noen tegn på klinisk signifikante interaksjoner med disse legemidlene.

Samtidig administrasjon av tikagrelor og heparin, enoksaparin eller desmopressin hadde ingen effekt på aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller faktor Xa-analyse. På grunn av potensielle farmakodynamiske interaksjoner bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av tikagrelor og legemidler som er kjent for å endre hemostasen.

På grunn av rapporter om unormale blødninger i huden med SSRI (f.eks. paroksetin, sertralin og citalopram) bør det utvises forsiktighet ved administrasjon av SSRI sammen med tikagrelor da dette kan øke risikoen for blødning.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet under behandling med tikagrelor.

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tikagrelor hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Tikagrelor er ikke anbefalt under graviditet.

### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tikagrelor og dens aktive metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tikagrelor skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Tikagrelor hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tikagrelor har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under behandling med tikagrelor har svimmelhet og forvirring vært rapportert. Pasienter som opplever disse symptomene bør derfor være varsomme når de kjører bil eller bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til tikagrelor er evaluert i to store fase 3 utfallsstudier (PLATO og PEGASUS) som inkluderte mer enn 39 000 pasienter (se pkt. 5.1).

I PLATO var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger enn de på klopido­grel (7,4 % vs. 5,4 %). I PEGASUS var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger sammenlignet med ASA-behandling alene (16,1 % for tikagrelor 60 mg med ASA vs. 8,5 % for ASA-behandling alene).



De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med tikagrelor var blødning og dyspné (se pkt. 4.4).

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er identifisert i studier eller er rapportert etter markedsføring med tikagrelor (tabell 1).

Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklasser. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene rangert etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1. Bivirkninger klassifisert etter frekvens og organklasser (SOC)**

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>			Tumorblødninger <sup>a</sup>	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Blødninger ved blodlidelser <sup>b</sup>			Trombotisk trombocytopenisk purpura <sup>c</sup>
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet inkludert angioødem <sup>c</sup>	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hyperurikemi <sup>d</sup>	Urinsyregikt		
<i>Psykiatriske lidelser</i>			Forvirring	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet, synkope, hodepine	Intrakraniell blødning <sup>m</sup>	
<i>Øyesykdommer</i>			Blødning i øyet <sup>e</sup>	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Vertigo	Blødning i øret	
<i>Hjertesykdommer</i>				Bradyarytmi, AV-blokk <sup>c</sup>
<i>Karsykdommer</i>		Hypotensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Dyspné	Blødninger i respirasjonsorganene <sup>f</sup>		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Gastrointestinal blødning <sup>g</sup> , diaré, kvalme,	Retroperitoneal blødning	

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
		dyspepsi, fortsoppelse		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Blødning i underhud eller hud <sup>h</sup> , utslett, kløe		
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Muskelblødning <sup>i</sup>	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Urinveisblødning <sup>j</sup>		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Blødninger i kjønnsorganer <sup>k</sup>	
<i>Undersøkelser</i>		Økt blodkreatinin <sup>d</sup>		
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Blødning etter prosedyre, blødning ved traumer <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> f.eks. blødning i forbindelse med blærekreft, mangelkreft, tykktarmskreft

<sup>b</sup> f.eks. økt tendens til blåmerker, spontant hematoma, hemoragisk diatese

<sup>c</sup> Identifisert ved erfaring etter markedsføring

<sup>d</sup> Frekvenser tatt fra laboratorieobservasjoner (Urinsyreøkninger til > øvre normalgrense fra baseline under eller innenfor referanseområdet. Kreatininøkninger på > 50 % fra baseline.) og ikke absolutt frekvens for bivirkningsrapportering.

<sup>e</sup> f. eks. konjunktivall, retinal, intraokulær blødning

<sup>f</sup> f. eks. neseblødning, hemoptyse

<sup>g</sup> f. eks. gingival blødning, rektalblødning, blødende magesår

<sup>h</sup> f. eks. ekkymose, blødning i huden, petekkier

<sup>i</sup> f. eks. hemartrose, muskelblødning

<sup>j</sup> f. eks. hematuri, hemoragisk cystitt

<sup>k</sup> f. eks. vaginal blødning, haematospermia, postmenopausal blødning

<sup>l</sup> f. eks. kontusjon, traumatisk hematoma, traumatisk blødning

<sup>m</sup> dvs. spontan, prosedyrerelatert eller traumatisk intrakraniell blødning

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Blødning

#### Funn av blødninger i PLATO

Sammendrag av blødningshyppighet i PLATO-studien vises i tabell 2

**Tabell 2 Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier estimater ved 12 måneder (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig N=9235</b>	<b>Klopidogrel N=9186</b>	<b>p-verdi*</b>
PLATO totalt alvorlig	11,6	11,2	0,4336
PLATO alvorlig fatal/livstruende	5,8	5,8	0,6988
Ikke-CABG PLATO alvorlig	4,5	3,8	0,0264
Ikke-prosedural PLATO alvorlig	3,1	2,3	0,0058
PLATO totalt alvorlig + mindre	16,1	14,6	0,0084
Ikke-prosedural PLATO alvorlig + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definert alvorlig	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definert alvorlig + mindre	11,4	10,9	0,3272

#### Definisjoner av blødningskategorier:

**alvorlig fatal/livstruende blødning:** Klinisk manifisert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller ≥ 4 røde celleenheter transfundert; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjertetamponade; eller med hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer eller operasjon.

**alvorlig annet:** Klinisk manifisert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin eller 2-3 røde celleenheter transfundert; eller betydelig svekkelse.

**mindre blødning:** Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning.

**TIMI alvorlig blødning:** Klinisk manifisert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller intrakraniell blødning.

**TIMI mindre blødning:** Klinisk manifisert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

\*p-verdi er beregnet fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

Tikagrelor og klopidogrel viste ingen forskjell i frekvens av PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, PLATO totalt alvorlig blødning, TIMI alvorlig blødning eller TIMI mindre blødning (tabell 2). Det forekom imidlertid flere PLATO-kombinerte alvorlige + mindre blødninger med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel. Noen få pasienter i PLATO hadde fatale blødninger: 20 (0,2 %) for tikagrelor og 23 (0,3 %) for klopidogrel (se pkt. 4.4).

Alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, sammenfallende lidelser, samtidig behandling og medisinsk historie, inkludert tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall, ga ingen forutsigelse hverken om total eller ikke prosedyre-relatert PLATO alvorlig blødning. Ingen spesiell gruppe kunne derfor identifiseres for å ha risiko for blødning.

#### CABG-relatert blødning:

I PLATO hadde 42 % av de 1584 pasientene (12 % av gruppen) som gjennomgikk operasjon med bypassgraft til koronararterie (CABG) en PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, og det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene. Fatal CABG-blødning forekom hos 6 pasienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

#### Blødning som ikke var relatert til CABG eller annen prosedyre:

Det var ingen forskjell mellom tikagrelor og klopidogrel for ikke-CABG PLATO-definert alvorlig fatal/livstruende blødning, men PLATO-definert totalt alvorlig, TIMI alvorlig og TIMI alvorlig + Mindre blødning var vanligere med tikagrelor. Og da man fjernet alle prosedyrerelaterte blødninger, forekom det flere blødninger med tikagrelor enn med klopidogrel (tabell 2). Avbrudd av behandlingen på grunn av blødning som ikke var relatert til noen prosedyre, forekom hyppigere med tikagrelor (2,9 %) enn med klopidogrel (1,2 %; p<0,001).

### Intrakraniell blødning:

Det var flere intrakranielle blødninger som ikke var relatert til noen prosedyre, med tikagrelor (n=27 blødninger hos 26 pasienter, 0,3 %) enn med klopidogrel (n=14 blødninger, 0,2 %), og av disse var det 11 fatale blødninger med tikagrelor og 1 fatal blødning med klopidogrel. Det var ingen forskjell i samlet antall fatale blødninger.

### Funn av blødninger i PEGASUS

De samlede resultatene av blødningshendelser i PEGASUS-studien er vist i tabell 3.

**Tabell 3 – Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier estimater ved 36 måneder (PEGASUS)**

	<b>Tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig + ASA N=6958</b>		<b>ASA alene N=6996</b>	
<b>Sikkerhetsendepunkter</b>	<b>KM %</b>	<b>Hazard ratio (95 % KI)</b>	<b>KM %</b>	<b>p-verdi</b>
<b>TIMI-definerte blødningskategorier</b>				
TIMI alvorlig	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intrakraniell blødning (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Andre TIMI alvorlige	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI alvorlig eller mindre	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI alvorlig eller mindre eller som krever medisinsk hjelp	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
<b>PLATO-definerte blødningskategorier</b>				
PLATO alvorlig	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatal/livstruende	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Andre PLATO alvorlige	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO alvorlig eller mindre	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

#### Definisjoner på blødningskategorier:

**TIMI alvorlig:** Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER kliniske åpnebare tegn på blødning forbundet med et fall i hemoglobin (Hb) på  $\geq 50$  g/l, eller når Hb ikke er tilgjengelig, et fall i haematokrit (Hct) på 15 %.

**Fatal:** En blødningshendelse som førte til død innen 7 dager.

**ICH:** Intrakraniell blødning.

**Andre TIMI alvorlige:** Ikke-fatal ikke-ICH TIMI alvorlig blødning.

**TIMI mindre:** Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

**TIMI som krever medisinsk hjelp:** Krever intervensjon, ELLER som medfører sykehusinnleggelse, ELLER som krever utredning.

**PLATO alvorlig fatal/livstruende:** Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER intraperikardial med hjertetamponade, ELLER med with hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer/inotroper eller kirurgi, ELLER klinisk manifestert med  $> 50$  g/l reduksjon i hemoglobin eller  $\geq 4$  enheter med transfunderte røde blodceller.

**PLATO alvorlig andre:** Betydelig svekkelse, ELLER klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin, ELLER 2-3 enheter med transfunderte røde blodceller

**PLATO mindre:** Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning

I PEGASUS var TIMI alvorlig blødning ved tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig, høyere enn for ASA alene. Ingen økt blødningsrisiko var sett for fatale blødninger og kun en mindre økning i intrakranielle blødninger ble observert sammenlignet med ASA-behandling alene. Det var få fatale blødninger i studien, 11 (0,3 %) for tikagrelor 60 mg og 12 (0,3 %) for behandling med ASA alene. Den observerte økte risikoen for TIMI alvorlige blødninger med tikagrelor 60 mg var først og fremst på grunn av en høyere hyppighet av Andre TIMI alvorlige blødninger drevet av hendelser i gastrointestinal SOC.

Økt blødning tilsvarende TIMI alvorlige blødninger ble observert for blødningskategoriene TIMI alvorlig eller mindre og PLATO alvorlig og PLATO alvorlig eller mindre (se tabell 3). Seponering av behandlingen på grunn av blødning var vanligere med tikagrelor 60 mg sammenlignet med ASA-behandling alene (henholdsvis 6,2 % og 1,5 %). De fleste av disse blødningene var av lav alvorlighetsgrad (klassifisert som TIMI som krever medisinsk hjelp), f.eks. neseblødning, blåmerker og hematomer.

Blødningprofilen til tikagrelor 60 mg var konsistent på tvers av flere forhåndsdefinerte undergrupper (f. eks. på alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, samtidige sykdommer, samtidig behandling og medisinsk historie) for TIMI alvorlig, TIMI alvorlig eller mindre og PLATO alvorlige blødningshendelser.

#### Intrakranielle blødninger:

Spontane intrakranielle blødninger (ICH) ble rapportert med tilsvarende frekvens for tikagrelor 60 mg og ASA-behandling alene (n=13, 0,2 % i begge behandlingsgruppene). Traumatisk og prosedyremessige ICH viste en mindre økning ved behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) sammenlignet med ASA-behandling alene (n=10, 0,1 %). Det var seks fatale ICH med tikagrelor 60 mg og 5 fatale ICH med ASA-behandling alene. Forekomsten av intrakranielle blødninger var lav i begge behandlingsgruppene gitt den betydelige komorbiditeten og kardiovaskulære risikofaktorer i populasjonen som ble undersøkt.

#### Dyspné

Dyspné, som er en følelse av åndenød, er rapportert av pasienter behandlet med tikagrelor. I PLATO ble dyspné-bivirkninger (dyspné, hviledyspné, anstrengelsesdyspné, paroksysmal nokturnal dyspné og nokturnal dyspné), når kombinert, rapportert hos 13,8 % av pasientene som ble behandlet med tikagrelor og hos 7,8 % av pasientene som ble behandlet med klopidogrel. Hos 2,2 % av pasientene som fikk tikagrelor og hos 0,6 % av pasientene som tok klopidogrel vurderte den utprøvende lege at dyspnéen var relatert til behandlingen i PLATO-studien og få var alvorlige (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (se pkt. 4.4). De fleste rapporterte symptomer på dyspné var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og de fleste ble rapportert som engangsepisoder tidlig etter behandlingsstart.

Sammenlignet med klopidogrel kan pasienter som har astma/kols og som behandles med tikagrelor, ha en økt risiko for å få en ikke alvorlig dyspné (3,29 % tikagrelor versus 0,53 % klopidogrel) og alvorlig dyspné (0,38 % tikagrelor versus 0,00 % klopidogrel). I absolutte termer var denne risikoen høyere enn i den totale PLATO-gruppen. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller KOLS (se pkt. 4.4).

Ca. 30 % av alle episoder var borte innen 7 dager. PLATO-studien inkluderte pasienter med kongestiv hjertesvikt, KOLS eller astma ved baseline. Disse pasientene, samt eldre pasienter, rapporterte oftere om dyspné. 0,9 % av pasientene som tok tikagrelor, avbrøt behandlingen med studiens virkestoff på grunn av dyspné sammenlignet med 0,1 % som tok klopidogrel. Den høyere forekomsten av dyspné med tikagrelor er ikke forbundet med ny eller forverret hjerte- eller lungesykdom (se pkt. 4.4). Tikagrelor påvirker ikke målinger av lungefunksjon.

I PEGASUS ble dyspné rapportert hos 14,2 % av pasientene som fikk tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig og hos 5,5 % av pasientene som fikk ASA alene. Som i PLATO, var de fleste rapporterte dyspné-bivirkningene av mild til moderat alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4). Pasientene som rapporterte om dyspné var ofte eldre og hadde hyppigere dyspné, KOLS eller astma ved baseline.

## Undersøkelser

Forhøyede urinsyrenivåer: I PLATO-studien økte urinsyre i serum til over den øvre grensen av det normale hos 22 % av pasientene som fikk tikagrelor, sammenlignet med 13 % av pasientene som fikk klopidogrel. De tilsvarende tallene for PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % og 5,5 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo. Den gjennomsnittlige urinsyrekonsentrasjonen i serum økte ca. 15 % med tikagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % med klopidogrel. Etter at behandlingen var avsluttet, ble den redusert til ca. 7 % for tikagrelor, mens det ikke ble observert noen reduksjon for klopidogrel. I PEGASUS ble det funnet en reversibel økning i gjennomsnittlige urinsyrenivåer på 6,3 % og 5,6 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg og 60 mg sammenlignet med en 1,5 % nedgang i placebogruppen. I PLATO var frekvensen av urinsyregikt 0,2 % for tikagrelor versus 0,1 % for klopidogrel. De tilsvarende tallene for urinsyregikt i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % og 1,1 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Tikagrelor blir godt tolerert i enkeltdoser opptil 900 mg. Gastrointestinal toksisitet var dosebegrensende i en studie med økende enkeltdoser. Andre kliniske relevante bivirkninger som kan opptre ved overdose, omfatter dyspné og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

Ved en overdose kan de ovennevnte bivirkningene oppstå og EKG-monitorering bør vurderes.

Det finnes foreløpig ingen kjent antidot som reverserer effekten av tikagrelor, og tikagrelor er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2). Behandling av overdose skal skje i henhold til standard medisinsk praksis på stedet. Forventet virkning av for høy tikagrelor-dose er forlenget periode med blødningsrisiko forbundet med blodplatehemming. Blodplatetransfusjon er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning (se pkt 4.4). Hvis det oppstår blødning, skal det iverksettes andre relevante støttetiltak.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

#### Virkningsmekanisme

Brilique inneholder tikagrelor som tilhører den kjemiske klassen cyklopentyl-triazolopyrimidiner (CPTP) som er en oral, direktevirkende, selektiv og reversibelt bundet P2Y<sub>12</sub>-reseptorantagonist som hindrer ADP-mediert P2Y<sub>12</sub> avhengig blodplateaktivering og -aggregering. Tikagrelor hindrer ikke ADP-binding, men når bundet til P2Y<sub>12</sub> reseptoren hindrer den ADP-indusert signaltransduksjon. Siden blodplater tar del i initieringen og/eller utviklingen av trombotiske komplikasjoner ved aterosklerotisk sykdom, har hemming av blodplatefunksjon vist å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser som død, myokardialt infarkt eller slag.

Tikagrelor øker også lokale endogene adenosinnivåer ved å hemme nukleosidtransportøren ENT-1 (equilibrative nucleoside transporter-1).

Tikagrelor er vist å forsterke følgende adenosin-induserte effekter hos friske personer og hos pasienter med ACS: vasodilatasjon (målt ved økninger av koronar blodgjennomstrømning hos friske frivillige og ACS-pasienter; hodepine), hemming av blodplatefunksjon (i humant fullblod *in vitro*) og dyspné.

Men en kobling mellom de observerte økningene i adenosin og kliniske utfall (f.eks: sykkelighet-dødelighet) har ikke blitt klarlagt.

### Farmakodynamiske effekter

#### *Innsettende effekt*

Hos pasienter på ASA og med stabil koronararteriesykdom (CAD) viste tikagrelor en rask farmakologisk effekt, demonstrert ved en gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) på ca. 41 % 0,5 timer etter startdosen på 180 mg, med en maksimal IPA-effekt på 89 % innen 2-4 timer etter dosering, som ble opprettholdt i 2-8 timer. 90 % av pasientene oppnådde IPA > 70 % innen 2 timer etter dosering.

#### *Avtakende effekt*

Dersom en CABG-prosedyre er planlagt, er det en økt risiko for blødning med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ved seponering mindre enn 96 timer før prosedyren.

#### *Bytte fra klopidogrel*

Bytte fra klopidogrel 75 mg til tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig resulterte i en absolutt IPA-økning på 26,4 % og bytte fra tikagrelor til klopidogrel førte til en absolutt IPA-reduksjon på 24,5 %. Pasienter kan bytte fra klopidogrel til tikagrelor uten at platehemmende effekt reduseres (se pkt. 4.2).

### Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske dokumentasjonen for effekt og sikkerhet av tikagrelor er derivert fra to fase 3-studier:

- PLATO-studien [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], en sammeligning av tikagrelor med klopidogrel, begge gitt i kombinasjon med ASA eller annen standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54-studien [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], en sammenligning av tikagrelor i kombinasjon med ASA med ASA-behandling alene.

#### PLATO-studien (akutt koronarsyndrom)

PLATO-studien som omfattet 18624 pasienter som i løpet av de siste 24 timer hadde hatt begynnende symptomer på ustabil angina (UA), hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI), og ble først behandlet medisinsk, eller med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller med CABG.

#### *Klinisk effekt*

Som tillegg til daglig ASA var tikagrelor 90 mg to ganger daglig bedre enn 75 mg klopidogrel daglig for å forebygge det sammensatte endepunktet kardiovaskulær [CV] død, hjerteinfarkt [MI] eller slag, der forskjellen skyldtes kardiovaskulær død og hjerteinfarkt. Pasientene fikk 300 mg startdose med klopidogrel (600 mg var mulig dersom de fikk PCI) eller 180 mg tikagrelor.

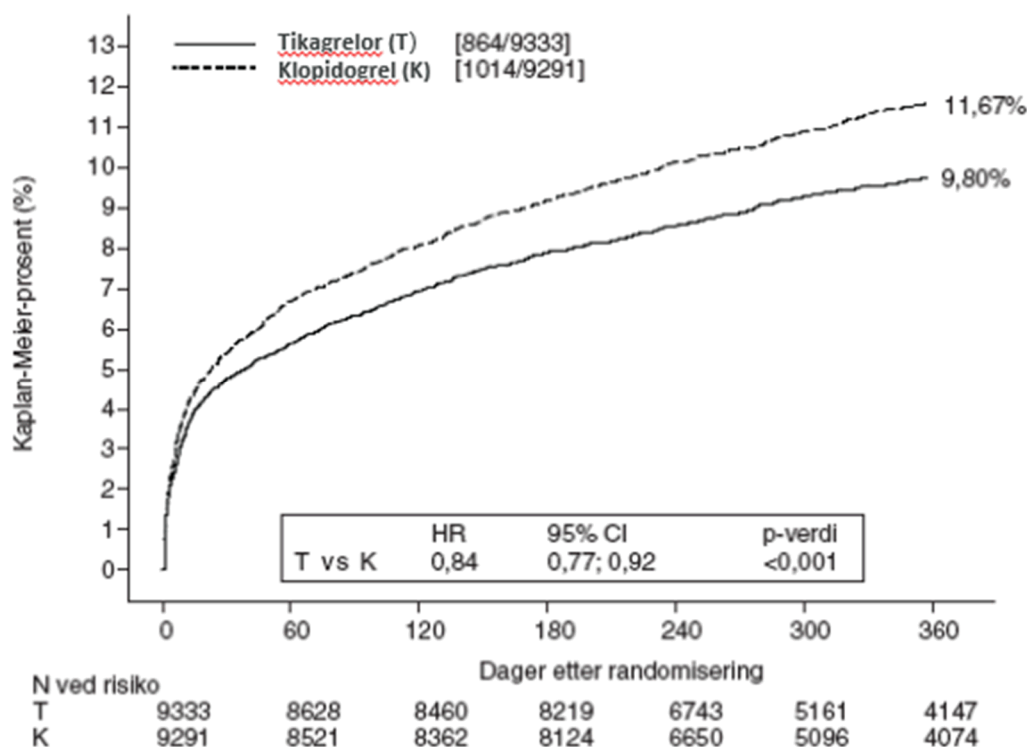
Dette resultatet vistes tidlig (absolutt risiko-reduksjon [ARR] 0,6 % og relativ risiko-reduksjon [RRR] på 12 % etter 30 dager), med en kontinuerlig behandlingseffekt over hele 12-månedersperioden, som ga ARR 1,9 % per år med RRR på 16 %. Dette antyder at det er gunstig å behandle pasienter med tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig i 12 måneder (se pkt. 4.2). Behandling av 54 ACS-pasienter med tikagrelor fremfor klopidogrel vil hindre 1 aterosklerotisk hendelse. Behandling av 91 pasienter vil hindre ett kardiovaskulært dødsfall (se fig. 1 og tabell 4).

Den overlegne behandlingseffekten av tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ser ut til å være konsekvent på tvers av mange subgrupper, inkludert vekt, kjønn, eventuell tidligere diabetes mellitus, forbigående iskemisk anfall eller slag uten blødning, eller revaskularisering, samtidige behandlinger inkludert hepariner, GpIIb/IIIa-hemmere og protonpumpehemmere (se pkt. 4.5), endelig indeks hendelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA), og behandlingsalternativ bestemt ved randomisering (invasiv eller medisinsk).

Det ble observert en svakt signifikant behandlingsinteraksjon i forhold til region, der hazard ratio (HR) for det primære endepunktet favoriserer tikagrelor i resten av verden, men favoriserer klopidogrel i Nord-Amerika, som representerte ca. 10 % av den samlede populasjonen som ble studert (p-verdi på interaksjon=0,045). Forklarende analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosen. For eksempel ble det observert redusert effekt av tikagrelor med økende ASA-doser. Kontinuerlig daglige ASA-doser sammen med tikagrelor bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser estimert risiko for første hendelse av det sammensatte effektendepunktet.

**Figur 1 – Analyse av det primære klinisk sammensatte effektendepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PLATO)**



Tikagrelor reduserte forekomsten av det primære sammensatte endepunktet sammenlignet med klopidogrel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populasjonen (tabell 4). Brilique 90 mg 2 ganger daglig sammen med lavdose ASA kan derfor brukes hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-økning [NSTEMI] eller hjerteinfarkt med ST-økning [STEMI], inkludert pasienter som behandles medisinsk og de som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller bypassgraft til koronararterie (CABG).

**Tabell 4. Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig (% pasienter med hendelser) N=9333</b>	<b>Klopidogrel 75 mg én gang daglig(% pasienter med hendelser) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/vr)</b>	<b>RRR<sup>a</sup>(%) (95% KI)</b>	<b>p-verdi</b>
Kardiovaskulær død/hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003



Invasivt tiltak	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medisinsk tiltak	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
Kardiovaskulær død	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Slag	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Totalmortalitet, hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulær død, totale hjerteinfarkt, slag, SRI, RI, TIA, andre ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Totalmortalitet	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Sikker stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = absolutt risiko-reduksjon; RRR = relativ risiko-reduksjon = (1-hazard-ratio) x 100 %. En negativ RRR-verdi indikerer en relativ risiko-økning.

<sup>b</sup> Ekskluderer stille hjerteinfarkt.

<sup>c</sup> SRI = alvorlig tilbakevendende iskemi; RI = tilbakevendende iskemi; TIA = forbigående iskemisk anfall; ATE = arteriell trombosehendelse. Total hjerteinfarkt inkluderer stille hjerteinfarkt, med datoen for hendelsen satt til datoen det ble oppdaget.

<sup>d</sup> Nominell signifikansverdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ved forhåndsdefinert hierarkisk testing.

### *PLATO genetisk substudie*

CYP2C19- og ABCB1-genotyping av 10285 pasienter i PLATO-studien gav muligheten til å sammenligne effekt og genotypegrupper i PLATO-resultatene. Tikagrelors overlegne evne til å redusere alvorlige kardiovaskulære hendelser sammenlignet med klopidogrel ble ikke signifikant påvirket av pasientens CYP2C19- eller ABCB1-genotype. På samme måte som i den samlede PLATO-studien, var det ingen forskjell i samlet PLATO alvorlig blødning mellom tikagrelor og klopidogrel, uansett CYP2C19- eller ABCB1-genotype. Ikke-CABG PLATO alvorlig blødning økte med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel hos pasienter med et eller flere CYP2C19 tap av allelfunksjon, men på lignende måte som for klopidogrel hos pasienter uten tap av allelfunksjon.

### *Kombinert effekt- og sikkerhetssammensetning*

Den kombinerte effekt- og sikkerhetssammensetning (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, slag eller PLATO-definert "Totalt Alvorlig" blødning) indikerer at effektfordelen ved tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ikke utlignes av de alvorlige blødningshendelsene (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257) i løpet av 12 måneder etter akutt koronarsyndrom.

### *Klinisk sikkerhet*

#### *Holter-substudie:*

For å studere forekomsten av ventrikulære pauser og andre arytmiepisoder i PLATO-studien, utførte utprøverne Holter-monitorering i et utvalg på nesten 3000 pasienter. For ca. 2000 av disse ble det registrert målinger både i den akutte fasen av det akutte koronarsyndromet (ACS) og etter én måned. Den primære variabelen var forekomsten av ventrikulære pauser  $\geq 3$  sekunder. Det var flere pasienter som hadde ventrikulære pauser med tikagrelor (6,0 %) enn med klopidogrel (3,5 %) i den akutte fasen, og henholdsvis 2,2 % og 1,6 % etter én måned (se pkt. 4.4). Økningen i ventrikulære pauser i den akutte fasen av ACS var mer uttalt enn hos tikagrelor-pasientene med tidligere CHF (9,2 % versus 5,4 % hos pasienter uten tidligere CHF; for klopidogrel-pasienter, 4,0 % hos de med versus 3,6 % hos de uten tidligere CHF). Denne ubalansen var ikke tilstede etter en måned: 2,0 % mot 2,1 % for tikagrelor-pasienter hhv. med og uten tidligere CHF; og 3,8 % mot 1,4 % med klopidogrel. Det var imidlertid ingen uheldige kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalansen (inkludert ved innsetting av pacemaker) i denne pasientpopulasjonen.

### PEGASUS-studien (Tidligere hjerteinfarkt)

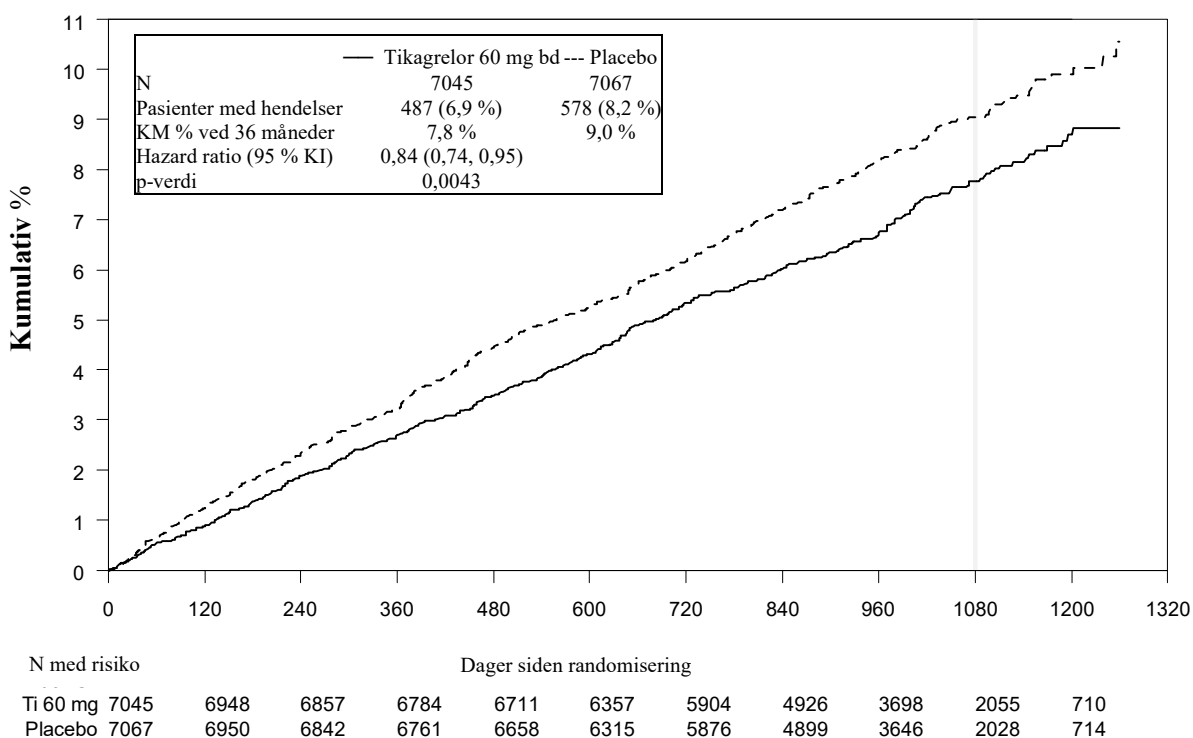
PEGASUS TIMI-54-studien var en hendelsesdrevet, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe, internasjonal multisenterstudie med 21 162 pasienter for å undersøke forebygging av aterosklerotiske hendelser med tikagrelor gitt i 2 doser (enten 90 mg 2 ganger daglig eller 60 mg 2 ganger daglig) kombinert med lavdose ASA (75-150 mg) sammenlignet med ASA-behandling alene hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med andre risikofaktorer for aterosklerose.

Pasientene kunne delta i studien dersom de var 50 år eller eldre og hadde et tidligere hjerteinfarkt (1 til 3 år før randomisering) og minst en av følgende risikofaktorer for aterosklerose: alder  $\geq 65$  år, diabetes mellitus som krevde medisiner, et andre tidligere hjerteinfarkt, bekreftet koronararteriesykdom i flere blodkar eller kronisk alvorlig nyresykdom.

Pasientene kunne ikke delta i studien om det var planlagt bruk av en P2Y<sub>12</sub>-reseptorantagonist, dipyridamol, kilostazol eller antikoagulasjonsbehandling i løpet av studieperioden, dersom de hadde en blødningslidelse eller en historie med iskemisk slag eller intrakraniell blødning, en tumor i sentralnervesystemet eller unormal intrakranielle blodkar, dersom de hadde hatt en gastrointestinal blødning innen de 6 siste månedene eller omfattende kirurgi innen de 30 siste dagene.

### *Klinisk effekt*

**Figur 2 – Analyse av det primære kliniske sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PEGASUS)**



**Tabell 5 – Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PEGASUS)**

	Tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig +ASA N=7045			ASA alene N=7067		p-verdi
Karakteristika	Pasienter med hendelser	KM %	HR (95 % KI)	Pasienter med hendelser	KM %	
Primært endepunkt						
Sammensatt endepunkt kardiovaskulær død/hjerteinfarkt /slag	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Hjerteinfarkt (MI)	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Slag	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundære endepunkt						
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4%	-
Totalmortalitet	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2%	-

Hazard ratio and p-verdier er beregnet for tikagrelor vs. ASA-behandling alene fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

KM prosentandel kalkulert ved 36 måneder.

Merknad: Antallet som hadde første hendelse av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag er det faktiske antallet med første hendelse for hver av disse utfalene og summerer ikke opp til antall hendelser i det sammensatte endepunktet

(s) Indikerer statistisk signifikans.

KI = Konfidensintervall; CV = Kardiovaskulær; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Hjerteinfarkt; N = Antall pasienter.

Både 60 mg og 90 mg tikagrelor 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA var overlegne i forhold til ASA alene for forebygging av aterotrombotiske hendelser (sammensatt endepunkt: kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) med en konsistent behandlingseffekt under hele studieperioden med en relativ risikoreduksjon (RRR) på 16 % og en absolutt risikoreduksjon (ARR) på 1,27 % for tikagrelor 60 mg, og 15 % RRR og 1,19 % ARR for tikagrelor 90 mg.

Selv om effektprofilene samsvarte mellom 90 mg og 60 mg finnes det holdepunkter for at den laveste dosen har en bedre toleranse- og sikkerhetsprofil med hensyn til risiko for blødning og dyspné. Kun Brilique 60 mg 2 ganger daglig sammen med ASA er derfor anbefalt til forebygging av aterotrombotiske hendelser (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle en aterotrombotisk hendelse.

I forhold til ASA alene, reduserte tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig signifikant det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag. Hvert av legemidlene bidro til reduksjonen i det primære sammensatte endepunktet (Kardiovaskulær død 17 % RRR og hjerteinfarkt 16 % RRR og slag 25 % RRR).

RRR for det sammensatte endepunktet fra 1 til 360 dager (17 % RRR) og fra 361 dager og utover (16 % RRR) samsvarte. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av tikagrelor utover 3 år med forlenget behandling.

Det var ingen holdepunkter på nytten (ingen reduksjon i det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag, men en økning i alvorlig blødning) når tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig ble initiert hos kliniske stabile pasienter >2 år etter hjerteinfarkt eller mer enn et år etter avsluttet tidligere ADP-reseptorhemmer behandling (se også pkt. 4.2).

#### *Klinisk sikkerhet*

Frekvensen av seponering ved tikagrelor 60 mg på grunn av blødninger og dyspné var høyere hos pasienter > 75 år (42 %) enn hos yngre pasienter (variasjon: 23-31 %), med en forskjell mot placebo på mer enn 10 % (42 % vs. 29 %) hos pasienter > 75 år.

#### Pediatrik populasjon

I en randomisert, dobbelblindet fase 3-studie med parallelle grupper (HESTIA 3) ble 193 pediatriske pasienter (i alderen 2 til < 18 år) med sigdcellesykdom randomisert til å få enten placebo eller tikagrelor ved doser på 15 mg til 45 mg to ganger daglig avhengig av kroppsvekt. Tikagrelor resulterte i en median platehemming på 35 % før dosering og 56 % to timer etter dosering ved steady state.

Tikagrelor ga ikke behandlingsgevinst sammenlignet med placebo med tanke på hyppighet av vasookklusive kriser.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Brilique i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for akutt koronarsyndrom (ACS) og et tidligere hjerteinfarkt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Tikagrelor viser lineær farmakokinetikk, og eksponering av tikagrelor og den aktive metabolitten (AR-C124910XX) er omtrentlig doseproporsjonal opptil 1260 mg.

#### Absorpsjon

Absorpsjonen av tikagrelor er rask, med en median  $t_{max}$  på ca. 1,5 timer. Dannelsen av den viktigste sirkulerende metabolitten AR-C124910XX (også aktiv) fra tikagrelor skjer raskt, med en median  $t_{max}$  på ca. 2,5 timer. Etter en peroral enkeltdose av tikagrelor 90 mg i fastende tilstand hos friske individer, er  $C_{max}$  529 ng/ml og AUC er 3451 ng\*t/ml. Metabolittforholdene er 0,28 for  $C_{max}$  og 0,42 for AUC. Farmakokinetikken til tikagrelor og AR-C124910XX hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt var generelt lik som i populasjonen for akutt koronarsyndrom. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av PEGASUS-studien var median  $C_{max}$  for tikagrelor 391 ng/ml og AUC for tikagrelor 60 mg var 3801 ng \* time/ml ved steady-state.  $C_{max}$  for tikagrelor 90 mg var 627 ng/ml og AUC var 6255 ng \* time/ml ved steady-state.

Den gjennomsnittlige, absolutte biotilgjengeligheten for tikagrelor ble beregnet til 36 %. Inntak av et fettrikt måltid resulterte i en 21 % økning i AUC for tikagrelor og 22 % reduksjon i  $C_{max}$  for den aktive metabolitten, men hadde ingen innvirkning på  $C_{max}$  for tikagrelor eller AUC for den aktive metabolitten. Disse små endringene anses som minimalt klinisk signifikante. Tikagrelor kan derfor gis med eller uten mat. Både tikagrelor og den aktive metabolitten er P-gp-substrater.

Tikagrelor som knuste tablettar blandet i vann, gitt peroralt eller administrert gjennom en neseseonde inn i magen, har en biotilgjengelighet som er sammenlignbar med hele tablettar med hensyn til AUC og  $C_{max}$  for tikagrelor og den aktive metabolitten. Første eksponering (0,5 og 1 time etter dosering) fra knuste tikagrelortablettar blandet i vann var høyere sammenlignet med hele tablettar, med en generelt identisk konsentrasjonsprofil deretter (2-48 timer).

### Distribusjon

Steady-state-distribusjonsvolumet for tikagrelor er 87,5 L. Tikagrelor og den aktive metabolitten bindes i stor grad til plasmaprotein hos mennesker (> 99,0 %).

### Biotransformasjon

CYP3A4 er det viktigste enzymet som metaboliserer tikagrelor. Dannelsen av den aktive metabolitten og dens interaksjon med andre CYP3A-substrater går fra aktivering til hemming.

Den viktigste metabolitten til tikagrelor er AR-C124910XX, som også er aktiv vist ved *in vitro*-binding til blodplate-P2Y<sub>12</sub> ADP-reseptoren. Den systemiske eksponeringen for den aktive metabolitten er ca. 30-40 % av den som oppnås for tikagrelor.

### Eliminasjon

Tikagrelor elimineres primært via levermetabolisme. Ved administrasjon av radiomerket tikagrelor gjenfinnes gjennomsnittlig ca. 84 % av dosen (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Gjenfunnet tikagrelor og den aktive metabolitten i urin var begge under 1 % av dosen. Den primære eliminasjonsveien for den aktive metabolitten er sannsynligvis via gallesekresjon. Gjennomsnittlig  $t_{1/2}$  var ca. 7 timer for tikagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolitten.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Høyere eksponeringer av tikagrelor (ca. 25 % for både  $C_{max}$  og AUC) og den aktive metabolitten ble observert hos eldre ( $\geq 75$  år) ACS-pasienter sammenlignet med yngre pasienter ved farmakokinetisk populasjonsanalyse. Disse forskjellene anses ikke som klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

#### Pediatrik populasjon

Begrensede data er tilgjengelig hos barn med sigdcellesykdom (se pkt. 4.2 og 5.1).

I HESTIA 3-studien fikk pasienter i alderen 2 til < 18 år med vekt  $\geq 12$  til  $\leq 24$  kg,  $> 24$  til  $\leq 48$  kg og  $> 48$  kg administrert tikagrelor som pediatrike dispergerbare tabletter på 15 mg ved doser på henholdsvis 15, 30 og 45 mg to ganger daglig. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser varierte gjennomsnittlig AUC fra 1095 ng\*time/ml til 1458 ng\*time/ml. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  varierte fra 143 ng/ml til 206 ng/ml ved steady state.

#### Kjønn

Høyere eksponeringer av tikagrelor og den aktive metabolitten ble observert hos kvinner sammenlignet med menn. Forskjellene anses ikke som klinisk signifikante.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering av tikagrelor var ca. 20 % lavere og eksponering av den aktive metabolitten var ca. 17 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Hos pasienter med terminal nyresvikt som fikk hemodialyse, var AUC og  $C_{max}$  av tikagrelor 90 mg administrert på en dialysefri dag 38 % og 51 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. En tilsvarende økning i eksponering ble observert når tikagrelor ble administrert rett før dialyse (henholdsvis 49 % og 61 %). Dette viser at tikagrelor ikke er dialyserbart. Eksponering for den aktive metabolitten økte i mindre grad (AUC 13-14 % og  $C_{max}$  17-36 %). Effekten av tikagrelor på hemming av blodplateaggregering (IPA) var uavhengig av dialyse hos pasienter med terminal nyresvikt og tilsvarende som hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

$C_{max}$  og AUC for tikagrelor var hhv. 12 % og 23 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med tilsvarende friske pasienter, men IPA-effekten av tikagrelor var tilsvarende mellom de to gruppene. Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Tikagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og det finnes ingen farmakokinetisk informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter som

hadde moderat eller alvorlig økning i en eller flere leverfunksjonstester ved baseline, var plasmakonsentrasjonene for tikagrelor tilsvarende eller noe høyere sammenlignet med de som ikke hadde økninger ved baseline. Dosejusteringer er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Etnisitet

Pasienter av asiatiske opprinnelse har en gjennomsnittlig 39 % høyere biotilgjengelighet sammenlignet med kaukasiske pasienter. Pasienter som identifiserte seg som svarte, hadde 18 % lavere biotilgjengelighet for tikagrelor sammenlignet med kaukasiske pasienter. I kliniske farmakologiske studier var eksponeringen ( $C_{max}$  og AUC) av tikagrelor hos japanske pasienter ca. 40 % (20 % etter justering for kroppsvekt) høyere enn hos kaukasiske pasienter. Eksponeringen hos pasienter som selv identifiserte seg som spanske eller latinske var tilsvarende til den for kauasiere.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data for tikagrelor og dens viktigste metabolitt indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Gastrointestinal irritasjon ble observert hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsnivåer (se pkt. 4.8).

Hos hunnrotter ga høye doser med tikagrelor økt forekomst av tumorer i uterus (adenokarsinomer) og en økt forekomst av leveradenomer. Årsaksmekanismen til tumorer i uterus er sannsynligvis hormonell ubalanse som kan lede til tumorer hos rotter. Årsaksmekanismen for leveradenomer er sannsynligvis en gnagerspesifikk enzyminduksjon i leveren. Det anses derfor som lite sannsynlig at kreftfunnene er relevante for mennesker.

Hos rotter ble det sett mindre alvorlige utviklingsanomalier hos avkom hvis moren fikk toksiske doser (sikkerhetsmargin på 5.1). Hos kaniner var det en liten forsinkelse i lever- og skjelettutvikling hos fostre der moren fikk høye, men ikke toksiske doser (sikkerhetsmargin på 4.5).

Studier av rotter og kaniner har vist reproduktiv toksisitet med noe redusert vektøkning hos moren og redusert neonatal levedyktighet og fødselsvekt, med forsinket vekst. Tikagrelor førte til uregelmessige sykluser (for det meste forlengede sykluser) hos hunnrotter, men innvirket ikke på generell fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Farmakokinetiske studier som er utført med radiomerket tikagrelor, har vist at tikagrelor og dens metabolitter utskilles i morsmelk hos rotter (se pkt. 4.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstivelsesglykolat type A

Hydroksypropylcellulose (E463)

#### Tablettdrasjering

Titandioksid (E171)

Sort jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

Makrogol 400

Hypromellose (E464)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

- Transparente blisterbrett av PVC-PVDC/Al (med sol/måne-symboler) med 10 tabletter; esker med 60 tabletter (6 blisterbrett) og 180 tabletter (18 blisterbrett).
- Transparente kalenderblisterbrett av PVC-PVDC/Al (med sol/måne-symboler) med 14 tabletter; esker med 14 tabletter (1 blisterbrett, 56 tabletter (4 blisterbrett) og 168 tabletter (12 blisterbrett)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/655/007-011

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. desember 2010

Dato for siste fornyelse: 17. juli 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Brilique 90 mg tabletter, filmdrasjerte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg tikagrelor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Runde, bikonvekse, gule tabletter merket med "90" over "T" på den ene siden og umerket på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Brilique, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert for profylakse mot aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med

- akutt koronarsyndrom (ACS) eller
- et tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.2 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Pasienter som tar Brilique, skal også ta ASA daglig i en lav vedlikeholdsdose på 75-150 mg, med mindre dette er spesielt kontraindisert.

#### Akutt koronarsyndrome

Behandlingen med Brilique skal startes med én enkelt startdose på 180 mg (to 90 mg tabletter) og deretter fortsettes behandlingen med én 90 mg tablett to ganger daglig. Det anbefales behandling med Brilique 90 mg to ganger daglig i 12 måneder hos pasienter med akutt koronarsyndrom, med mindre det er klinisk indisert å avbryte behandlingen (se pkt. 5.1).

#### Tidligere hjerteinfarkt

Brilique 60 mg to ganger daglig er anbefalt dose når det kreves forlenget behandling for pasienter med ett tidligere hjerteinfarkt for minst ett år siden og som har en høy risiko for en ny aterotrombotisk hendelse (se pkt. 5.1). Behandling kan startes uten avbrudd som en kontinuerlig behandling etter den initiale 1-årsbehandlingen med Brilique 90 mg eller annen behandling med adenosindifosfat (ADP)-reseptorhemmer hos pasienter med akutt koronarsyndrom med en høy risiko for en aterotrombotisk hendelse. Behandling kan også startes opptil 2 år etter et hjerteinfarkt eller innen 1 år etter avslutning av tidligere behandling med ADP-reseptorhemmer. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av tikagrelor utover 3 år med forlenget behandling.

Dersom et bytte er nødvendig bør den første dosen med Brilique administreres 24 timer etter den siste dosen med platehemmende medisinering.



### Glemt dose

Opphold i behandlingen bør også unngås. Dersom en pasient hopper over en dose med Brilique, skal han/hun bare ta én tablett (neste dose) til fastsatt tid.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Tikagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bruk hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Kun begrenset informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er tilgjengelig. Dosejusteringer anbefales ikke, men tikagrelor bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av tikagrelor hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Bruk av tikagrelor hos barn med sigdcellesykdom er ikke relevant (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Administrasjonsmåte

For peroral bruk.

Brilique kan administreres med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge tablett(e) hele, kan tablettene knuses til et fint pulver og blandes i et halvt glass vann og drikkes umiddelbart. Glasset bør skylles med ytterligere et halvt glass vann og innholdet drikkes. Blandingen kan også gis via en nasogastrisk sonde (CH8 eller større). Det er viktig å skylle gjennom den nasogastriske sonden med vann etter administrering av blandingen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt 4.8).
- Aktiv patologisk blødning.
- Tidligere intrakraniell blødning (se pkt. 4.8).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administrasjon av tikagrelor og sterke CYP3A4-hemmere (for eksempel ketokonazol, klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) da samtidig administrasjon kan medføre en betydelig økning i eksponering av tikagrelor (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Blødningsrisiko

Bruk av tikagrelor hos pasienter med kjent risiko for blødning avveies mot fordelene relatert til forebygging av aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Hvis det er klinisk indisert, bør tikagrelor brukes med forsiktighet i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med økt blødningstendens (f. eks. på grunn av nylig traume, nylig operasjon, koagulasjonssykdommer, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning) eller som har økt risiko for traume. Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med aktiv patologisk blødning, hos pasienter som tidligere har hatt intrakraniell blødning og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).
- Pasienter som samtidig får medikamenter som kan øke blødningsrisikoen (f.eks. ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), perorale antikoagulanter og/eller fibrinolytika) innen 24 timer før dosering med tikagrelor.

Blodplatetransfusjon reverserte ikke den platehemmende effekten av tikagrelor hos friske frivillige og er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning. Tikagrelor i blodbanen kan hemme transfunderte blodplater. Siden samtidig administrasjon av tikagrelor med desmopressin ikke nedsatte templat-blødningstiden, er det usannsynlig at desmopressin vil være effektivt ved behandling av kliniske blødningshendelser (se pkt. 4.5).

Behandling med antifibrinolytika (aminokapronsyre eller traneksamsyre) og/eller behandling med rekombinant faktor VIIa kan øke hemostasen. Behandlingen med tikagrelor kan gjenopptas etter at blødningårsaken er identifisert og kontrollert.

### Kirurgi

Pasienter bør rådes til å informere leger og tannleger om at de tar tikagrelor før det planlegges noen operasjon og før det tas noen nye legemidler.

Hos PLATO-pasienter som fikk bypassgraft til koronararterie (CABG), ga tikagrelor mer blødning enn klopidogrel ved avslutning innen én dag før operasjon, men en tilsvarende frekvens av alvorlige blødninger sammenlignet med klopidogrel etter avsluttet behandling to eller flere dager før operasjon (se pkt. 4.8). Hvis en pasient skal gjennomgå en elektiv operasjon og det ikke er ønskelig med noen anti-blodplateeffekt, bør behandling med tikagrelor avbrytes 5 dager før operasjonen (se pkt. 5.1).

### Pasienter med tidligere iskemisk slag

Pasienter med akutt koronarsyndrom med tidligere iskemisk slag kan behandles med tikagrelor i opptil 12 måneder (PLATO-studien).

I PEGASUS-studien ble det ikke inkludert pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med tidligere iskemisk slag. I fravær av data er ikke behandling utover 1 år anbefalt hos disse pasientene.

### Nedsatt leverfunksjon

Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3). Det er begrenset erfaring med tikagrelor hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Pasienter med risiko for bradykardi

Holter-monitorering med EKG har vist en økt frekvens av hovedsakelig asymptomatiske ventrikulære pauser under behandling med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel. Pasienter med økt risiko for bradykardi (f.eks. pasienter uten pacemaker med syk-sinus-syndrom, AV-blokk av grad 2 eller 3 eller bradykardi-relatert synkope) har vært ekskludert fra hovedstudiene som evaluerte sikkerheten og effekten av tikagrelor. Tikagrelor bør derfor brukes med forsiktighet på grunn av den begrensede kliniske erfaringen med slike pasienter (se pkt. 5.1).

Det bør i tillegg utvises forsiktighet når tikagrelor administreres sammen med legemidler som er kjent for å inducere bradykardi. Det er imidlertid ikke observert noen evidens for bivirkninger av klinisk betydning i PLATO-studien etter samtidig administrasjon med én eller flere legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkerene diltiazem og verapamil og 4 % digoksin) (se pkt. 4.5).

I Holter delstudien av PLATO hadde flere pasienter ventrikulære pauser på  $\geq 3$  sekunder med tikagrelor enn med klopidogrel under den akutte fasen av deres ACS. Økningen i Holter-detekterte ventrikulære pauser med tikagrelor var høyere hos pasienter med kronisk hjertesvikt enn i den totale studiegruppen under den akutte fasen av ACS, men ikke etter én måned med tikagrelor eller sammenlignet med klopidogrel. Det var ingen uønskede kliniske hendelser i forbindelse med denne ubalansen (inkludert synkope eller innsetting av pacemaker) i denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Hendelser med bradyarytmi og AV-blokk har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor (se pkt. 4.8), hovedsakelig hos pasienter med ACS. Potensielle konfunderende faktorer hos pasienter med ACS, er hjerteiskemi og samtidig bruk av legemidler som reduserer hjertefrekvensen

eller påvirker hjertets ledningsevne. Pasientens kliniske tilstand og samtidig bruk av legemidler skal vurderes som potensielle årsaker før behandlingen justeres.

### Dyspné

Dyspné ble rapportert hos pasientene som ble behandlet med tikagrelor. Dyspnéepisodene er vanligvis milde til moderate og vil ofte forsvinne uten behov for å avbryte behandlingen. Pasienter med astma/kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) kan ha en økt risiko for å få dyspné med tikagrelor. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller kols. Mekanismen er ikke avklart. Hvis en pasient rapporterer nye, forlengede eller forverrede dyspnéepisoder, bør dette undersøkes grundig og behandlingen med tikagrelor bør stoppes hvis den ikke tolereres. For ytterligere detaljer, se pkt. 4.8.

### Sentral søvnapné

Sentral søvnapné, inkludert Cheyne-Stokes-respirasjon, er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor. Ved mistenkt sentral søvnapné, skal ytterligere klinisk undersøkelse vurderes.

### Kreatininøkning

Kreatininnivået kan øke under behandling med tikagrelor. Mekanismen er ikke avklart. Nyrefunksjon bør kontrolleres i hht. vanlig medisinsk praksis. Hos pasienter med akutt koronarsyndrom anbefales det også å kontrollere nyrefunksjonen én måned etter oppstart av behandlingen med tikagrelor, og det bør utvises spesiell oppmerksomhet overfor pasienter  $\geq 75$  år, pasienter med moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon og de som får samtidig behandling med en angiotensinreseptorhemmer (ARB).

### Urinsyreøkning

Hyperurikemi kan oppstå under behandling med tikagrelor (se pkt. 4.8). Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med tidligere hyperurikemi eller urinsyregikt. Som en forsiktighetsregel anbefales det ikke å bruke tikagrelor hos pasienter med urinsyre-nefropati.

### Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av tikagrelor. TTP kjennetegnes ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi som er assosiert med enten nevrologiske funn, renal dysfunksjon eller feber. TTP er en potensielt livstruende tilstand som krever øyeblikkelig behandling inkludert plasmaferese.

### Interferens med blodplatefunksjonstester for å diagnostisere heparinindusert trombocytopeni (HIT)

I den heparininduserte plateaktiveringstesten (HIPA) som brukes for å diagnostisere HIT, vil platehemmer faktor 4/heparin antistoffer i pasientens serum aktivere blodplater fra friske donorer i nærvær av heparin.

Falske negative resultater i en blodplatefunksjonstest for HIT (som inkluderer, men som ikke nødvendigvis er begrenset til HIPA-testen) har vært rapportert hos pasienter som har fått tikagrelor. Dette er relatert til hemming av P2Y<sub>12</sub>-reseptoren på de friske donorblodplatene i testen av tikagrelor i pasientens sera/plasma. Informasjon om samtidig behandling med tikagrelor er påkrevet for tolkning av HIT blodplatefunksjonstester.

Nytte-risiko av fortsatt behandling med tikagrelor bør vurderes hos pasienter som har utviklet HIT, og både den protrombotiske tilstanden av HIT og den økte risikoen for blødning ved samtidig behandling med antikoagulant og tikagrelor må tas i betraktning.

### Annet

Basert på forbindelsen observert i PLATO mellom vedlikehold av ASA-dose og relativ effekt av tikagrelor sammenlignet med klopidoqrel, er samtidig administrasjon av tikagrelor og høy vedlikeholdsdose av ASA ( $> 300$  mg) ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

### For tidlig seponering

For tidlig seponering av enhver platehemmende behandling, inkludert Brilique, kan føre til økt risiko for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag på grunn av pasientens underliggende sykdom. For tidlig seponering av behandlingen bør derfor unngås.

## Natrium

Brilique inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Tikagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en mild hemmer av CYP3A4. Tikagrelor er også et P-glykoprotein (P-gp)-substrat og en svak P-gp-hemmer og kan øke eksponeringen av P-gp-substrater.

### Legemidler og andre midlers innvirkning på tikagrelor

#### CYP3A4-hemmere

- *Sterke CYP3A4-hemmere:* Samtidig administrasjon av ketokonazol med tikagrelor økte  $C_{max}$  og AUC for tikagrelor henholdsvis 2,4 ganger og 7,3 ganger.  $C_{max}$  og AUC for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 89 % og 56 %. Andre sterke CYP3A4-hemmere (klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes å ha en lignende effekt, og samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere med tikagrelor er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
- *Moderate CYP3A4-hemmere:* Samtidig administrasjon av diltiazem med tikagrelor økte  $C_{max}$  med 69 % og AUC med 2,7 ganger for tikagrelor og reduserte den aktive metabolittens  $C_{max}$  med 38 %, og AUC var uforandret. Tikagrelor hadde ingen effekt på diltiazemnivåene i plasma. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erytromycin og flukonazol) kan forventes å ha en lignende effekt og kan også administreres sammen med tikagrelor.
- En 2 ganger økning i tikagrelor-eksponering ble observert etter daglig inntak av store mengder grapefruktjuice (3 x 200 ml). Dette omfanget av økt eksponering forventes ikke å være klinisk relevant for de fleste pasienter.

#### CYP3A4-induktorer

Samtidig administrasjon av rifampicin og tikagrelor reduserer  $C_{max}$  og AUC for tikagrelor med henholdsvis 73 % og 86 %.  $C_{max}$  for den aktive metabolitten var uforandret, og AUC ble redusert med 46 %. Andre CYP3A-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) kan også forventes å redusere eksponeringen av tikagrelor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og potente CYP3A-induktorer kan redusere eksponering og effekt av tikagrelor og det frarådes derfor samtidig bruk av disse med tikagrelor.

#### Ciklosporin (P-gp og CYP3A hemmer)

Samtidig administrasjon av ciklosporin (600 mg) med tikagrelor, økte  $C_{maks}$  og AUC med henholdsvis 2,3 ganger og 2,8 ganger. AUC for den aktive metabolitten ble økt med 32 % og  $C_{maks}$  ble redusert med 15 % ved samtidig bruk av ciklosporin.

Det er ikke tilgjengelig data på bruk av tikagrelor sammen med andre virkestoffer, som er potente P-gp-hemmere og moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. verapamil og kinidin), som også kan øke tikagrelor-eksponering. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, skal kombinasjonen brukes med forsiktighet.

#### Annet

Klinisk-farmakologiske interaksjonsstudier viste at samtidig administrasjon av tikagrelor med heparin, enoksaparin og ASA eller desmopressin ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til tikagrelor eller den aktive metabolitten eller på ADP-indusert blodplateaggregering sammenlignet med tikagrelor alene. Dersom det er klinisk indisert kan legemidler som endrer hemostasen brukes med forsiktighet i kombinasjon med tikagrelor.

En forsinket og nedsatt eksponering for orale P2Y<sub>12</sub>-hemmere, inkludert tikagrelor og dets aktive metabolitt, er sett hos pasienter med ACS som behandles med morfin (35 % reduksjon i tikagreloreksponeringen). Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et

potensial for redusert tikagrelor-effekt hos pasienter som får tikagrelor og morfin samtidig. Hos pasienter med ACS hvor morfin ikke kan holdes tilbake og hurtig P2Y<sub>12</sub>-hemming er kritisk, kan det vurderes å bruke en parenteral P2Y<sub>12</sub>-hemmer.

### Tikagrelors innvirkning på andre legemidler

#### Legemidler som metaboliseres av CYP3A4

- *Simvastatin*: Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatin økte C<sub>max</sub> med 81 % og AUC med 56 % for simvastatin og økte C<sub>max</sub> med 64 % og AUC med 52 % for simvastatinsyre, med enkelte doble eller triple økninger. Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatindoser på over 40 mg daglig kan føre til bivirkninger av simvastatin og bør avveies mot mulige fordeler. Simvastatin hadde ingen effekt på tikagrelornivåene i plasma. Tikagrelor kan ha en lignende effekt på lovastatin. Samtidig bruk av tikagrelor og doser med simvastatin eller lovastatin større enn 40 mg er ikke anbefalt.
- *Atorvastatin*: Samtidig administrasjon av atorvastatin og tikagrelor økte C<sub>max</sub> med 23 % og AUC med 36 % for atorvastatinsyre. En lignende økning i AUC og C<sub>max</sub> ble observert for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse økningene anses ikke som klinisk signifikante.
- En tilsvarende effekt på andre statiner som metaboliseres av CYP3A4, kan ikke utelukkes. Pasienter i PLATO som fikk tikagrelor, tok en rekke statiner uten bekymring for statin-sikkerhet blant de 93 % av PLATO-gruppen som tok disse legemidlene.

Tikagrelor er en svak CYP3A4-inhibitor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller ergotalkaloider) er ikke anbefalt da tikagrelor kan øke eksponeringen av disse legemidlene.

#### P-gp-substrater (inkludert digoksin, ciklosporin)

Samtidig administrasjon av tikagrelor og digoksin økte C<sub>max</sub> med 75 % og AUC med 28 % for digoksin. De gjennomsnittlige digoksinnivåene økte med ca. 30 % ved samtidig administrasjon med tikagrelor, og noen individuelle maksimumsverdier økte til det dobbelte. Ved tilstedeværelse av digoksin ble ikke C<sub>max</sub> og AUC for tikagrelor eller den aktive metabolitten påvirket. Det anbefales derfor å iverksette relevant klinisk monitorering og/eller laboratoriemonitorering hvis det gis P-gp-avhengige legemidler med smal terapeutisk indeks, som digoksin, samtidig med tikagrelor. Tikagrelor påvirket ikke blodverdier av ciklosporin. Effekten av tikagrelor på andre P-gp-substrater er ikke blitt studert.

#### Legemidler som metaboliseres av CYP2C9

Samtidig administrasjon av tikagrelor og tolbutamid ga ingen endring i plasmanivåene for noen av legemidlene, noe som antyder at tikagrelor ikke er en CYP2C9-hemmer og sannsynligvis ikke vil endre den CYP2C9-medierte metabolismen av legemidler som warfarin og tolbutamid.

#### Rosuvastatin

Tikagrelor kan påvirke renal utskillelse av rosuvastatin, og øke risikoen for akkumulering av rosuvastatin. Selv om nøyaktig mekanisme ikke er kjent, førte samtidig bruk av tikagrelor og rosuvastatin i noen tilfeller til nedsatt nyrefunksjon, økt CPK-nivå og rbdomyolyse.

#### Perorale kontraseptiver

Samtidig administrasjon av tikagrelor og levonorgestrel og etinyløstradiol økte etinyløstradioleksponeringen med ca. 20 %, men endret ikke farmakokinetikken til levonorgestrel. Det forventes ingen klinisk relevant effekt på perorale kontraseptiver når levonorgestrel og etinyløstradiol administreres sammen med tikagrelor.

#### Legemidler som er kjent for å inducere bradykardi

På grunn av observasjoner av hovedsakelig asymptomatiske ventrikkelpauser og bradykardi bør det utvises forsiktighet når tikagrelor administreres samtidig med legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Det ble imidlertid ikke observert noen tegn på klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studien etter samtidig administrasjon av ett eller flere legemidler som er kjent

for å indukere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere diltiazem og verapamil og 4 % digoksin).

#### Annen samtidig behandling

I kliniske studier ble tikagrelor etter vanlig praksis administrert sammen med ASA, protonpumpehemmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere og angiotensinreseptorblokkere etter behov mot andre samtidige tilstander over lang tid, og også heparin, lavmolekylær heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hemmere over kort tid (se pkt. 5.1). Samtidig administrasjon med ett eller flere legemidler som er kjent for å indukere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere (slik som diltiazem og verapamil) og 4 % digoksin) ble observert i PLATO. Det ble ikke funnet noen tegn på klinisk signifikante interaksjoner med disse legemidlene.

Samtidig administrasjon av tikagrelor og heparin, enoksaparin eller desmopressin hadde ingen effekt på aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller faktor Xa-analyse. På grunn av potensielle farmakodynamiske interaksjoner bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av tikagrelor og legemidler som er kjent for å endre hemostasen.

På grunn av rapporter om unormale blødninger i huden med SSRI (f.eks. paroksetin, sertralin og citalopram) bør det utvises forsiktighet ved administrasjon av SSRI sammen med tikagrelor da dette kan øke risikoen for blødning.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet under behandling med tikagrelor.

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tikagrelor hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Tikagrelor er ikke anbefalt under graviditet.

### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tikagrelor og dens aktive metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tikagrelor skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Tikagrelor hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tikagrelor har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under behandling med tikagrelor har svimmelhet og forvirring vært rapportert. Pasienter som opplever disse symptomene bør derfor være varsomme når de kjører bil eller bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til tikagrelor er evaluert i to store fase 3 utfallsstudier (PLATO og PEGASUS) som inkluderte mer enn 39 000 pasienter (se pkt. 5.1).

I PLATO var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger enn de på klopido­grel (7,4 % vs. 5,4 %). I PEGASUS var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger sammenlignet med ASA-behandling alene (16,1 % for tikagrelor 60 mg med ASA vs. 8,5 % for ASA-behandling alene).

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med tikagrelor var blødning og dyspné (se pkt. 4.4).

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er identifisert i studier eller er rapportert etter markedsføring med tikagrelor (tabell 1).

Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklasser. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene rangert etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1. Bivirkninger klassifisert etter frekvens og organklasser (SOC)**

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>			Tumorblødninger <sup>a</sup>	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Blødninger ved blodlidelser <sup>b</sup>			Trombotisk trombocytopenisk purpura <sup>c</sup>
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet inkludert angioødem <sup>c</sup>	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hyperurikemi <sup>d</sup>	Urinsyregikt		
<i>Psykiatriske lidelser</i>			Forvirring	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet, synkope, hodepine	Intrakraniell blødning <sup>m</sup>	
<i>Øyesykdommer</i>			Blødning i øyet <sup>c</sup>	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Vertigo	Blødning i øret	
<i>Hjertesykdommer</i>				Bradyarytmi, AV-blokk <sup>c</sup>
<i>Karsykdommer</i>		Hypotensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Dyspné	Blødninger i respirasjonsorganene <sup>f</sup>		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Gastrointestinal blødning <sup>g</sup> , diaré, kvalme,	Retroperitoneal blødning	

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
		dyspepsi, fortsoppelse		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Blødning i underhud eller hud <sup>h</sup> , utslett, kløe		
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Muskelblødning <sup>i</sup>	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Urinveisblødning <sup>j</sup>		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Blødninger i kjønnsorganer <sup>k</sup>	
<i>Undersøkelser</i>		Økt blodkreatinin <sup>d</sup>		
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Blødning etter prosedyre, blødning ved traumer <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> f.eks. blødning i forbindelse med blærekreft, mangelkreft, tykktarmskreft

<sup>b</sup> f.eks. økt tendens til blåmerker, spontant hematoma, hemoragisk diatese

<sup>c</sup> Identifisert ved erfaring etter markedsføring

<sup>d</sup> Frekvenser tatt fra laboratorieobservasjoner (Urinsyreøkninger til > øvre normalgrense fra baseline under eller innenfor referanseområdet. Kreatininøkninger på > 50 % fra baseline.) og ikke absolutt frekvens for bivirkningsrapportering.

<sup>e</sup> f. eks. konjunktivall, retinal, intraokulær blødning

<sup>f</sup> f. eks. neseblødning, hemoptyse

<sup>g</sup> f. eks. gingival blødning, rektalblødning, blødende magesår

<sup>h</sup> f. eks. ekkymose, blødning i huden, petekkier

<sup>i</sup> f. eks. hemartrose, muskelblødning

<sup>j</sup> f. eks. hematuri, hemoragisk cystitt

<sup>k</sup> f. eks. vaginal blødning, haematospermia, postmenopausal blødning

<sup>l</sup> f. eks. kontusjon, traumatisk hematoma, traumatisk blødning

<sup>m</sup> dvs. spontan, prosedyrerelatert eller traumatisk intrakraniell blødning



## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Blødning

#### *Funn av blødninger i PLATO*

Sammendrag av blødningshyppighet i PLATO-studien vises i tabell 2.

**Tabell 2 Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier estimater ved 12 måneder (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig N=9235</b>	<b>Klopidogrel N=9186</b>	<b>p-verdi*</b>
PLATO totalt alvorlig	11,6	11,2	0,4336
PLATO alvorlig fatal/livstruende	5,8	5,8	0,6988
Ikke-CABG PLATO alvorlig	4,5	3,8	0,0264
Ikke-prosedural PLATO alvorlig	3,1	2,3	0,0058
PLATO totalt alvorlig + mindre	16,1	14,6	0,0084
Ikke-prosedural PLATO alvorlig + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definert alvorlig	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definert alvorlig + mindre	11,4	10,9	0,3272

#### **Definisjoner av blødningskategorier:**

**alvorlig fatal/livstruende blødning:** Klinisk manifisert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller ≥ 4 røde celleenheter transfundert; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjertetamponade; eller med hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer eller operasjon.

**alvorlig annet:** Klinisk manifisert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin eller 2-3 røde celleenheter transfundert; eller betydelig svekkelse.

**mindre blødning:** Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning.

**TIMI alvorlig blødning:** Klinisk manifisert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller intrakraniell blødning.

**TIMI mindre blødning:** Klinisk manifisert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

\*p-verdi er beregnet fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

Tikagrelor og klopidogrel viste ingen forskjell i frekvens av PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, PLATO totalt alvorlig blødning, TIMI alvorlig blødning eller TIMI mindre blødning (tabell 2). Det forekom imidlertid flere PLATO-kombinerte alvorlige + mindre blødninger med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel. Noen få pasienter i PLATO hadde fatale blødninger: 20 (0,2 %) for tikagrelor og 23 (0,3 %) for klopidogrel (se pkt. 4.4).

Alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, sammenfallende lidelser, samtidig behandling og medisinsk historie, inkludert tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall, ga ingen forutsigelse hverken om total eller ikke prosedyre-relatert PLATO alvorlig blødning. Ingen spesiell gruppe kunne derfor identifiseres for å ha risiko for blødning.

#### **CABG-relatert blødning:**

I PLATO hadde 42 % av de 1584 pasientene (12 % av gruppen) som gjennomgikk operasjon med bypassgraft til koronararterie (CABG) en PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, og det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene. Fatal CABG-blødning forekom hos 6 pasienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

#### **Blødning som ikke var relatert til CABG eller annen prosedyre:**

Det var ingen forskjell mellom tikagrelor og klopidogrel for ikke-CABG PLATO-definert alvorlig fatal/livstruende blødning, men PLATO-definert totalt alvorlig, TIMI alvorlig og TIMI alvorlig + Mindre blødning var vanligere med tikagrelor. Og da man fjernet alle prosedyrerelaterte blødninger, forekom det flere blødninger med tikagrelor enn med klopidogrel (tabell 2). Avbrudd av behandlingen på grunn av blødning som ikke var relatert til noen prosedyre, forekom hyppigere med tikagrelor (2,9 %) enn med klopidogrel (1,2 %; p<0,001).

### Intrakraniell blødning:

Det var flere intrakranielle blødninger som ikke var relatert til noen prosedyre, med tikagrelor (n=27 blødninger hos 26 pasienter, 0,3 %) enn med klopidogrel (n=14 blødninger, 0,2 %), og av disse var det 11 fatale blødninger med tikagrelor og 1 fatal blødning med klopidogrel. Det var ingen forskjell i samlet antall fatale blødninger.

### Funn av blødninger i PEGASUS

De samlede resultatene av blødningshendelser i PEGASUS-studien er vist i tabell 3.

**Tabell 3 – Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier estimater ved 36 måneder (PEGASUS)**

	<b>Tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig + ASA N=6958</b>		<b>ASA alene N=6996</b>	
<b>Sikkerhetsendepunkter</b>	<b>KM %</b>	<b>Hazard ratio (95 % KI)</b>	<b>KM %</b>	<b>p-verdi</b>
<b>TIMI-definerte blødningskategorier</b>				
TIMI alvorlig	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intrakraniell blødning (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Andre TIMI alvorlige	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI alvorlig eller mindre	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI alvorlig eller mindre eller som krever medisinsk hjelp	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
<b>PLATO-definerte blødningskategorier</b>				
PLATO alvorlig	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatal/livstruende	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Andre PLATO alvorlige	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO alvorlig eller mindre	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

#### Definisjoner på blødningskategorier:

**TIMI alvorlig:** Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER kliniske åpnebare tegn på blødning forbundet med et fall i hemoglobin (Hb) på  $\geq 50$  g/l, eller når Hb ikke er tilgjengelig, et fall i haematokrit (Hct) på 15 %.

**Fatal:** En blødningshendelse som førte til død innen 7 dager.

**ICH:** Intrakraniell blødning.

**Andre TIMI alvorlige:** Ikke-fatal ikke-ICH TIMI alvorlig blødning.

**TIMI mindre:** Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

**TIMI som krever medisinsk hjelp:** Krever intervensjon, ELLER som medfører sykehusinnleggelse, ELLER som krever utredning.

**PLATO alvorlig fatal/livstruende:** Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER intraperikardial med hjertetamponade, ELLER med with hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer/inotroper eller kirurgi, ELLER klinisk manifestert med  $> 50$  g/l reduksjon i hemoglobin eller  $\geq 4$  enheter med transfunderte røde blodceller.

**PLATO alvorlig andre:** Betydelig svekkelse, ELLER klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin, ELLER 2-3 enheter med transfunderte røde blodceller

**PLATO mindre:** Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning

I PEGASUS var TIMI alvorlig blødning ved tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig, høyere enn for ASA alene. Ingen økt blødningsrisiko var sett for fatale blødninger og kun en mindre økning i intrakranielle blødninger ble observert sammenlignet med ASA-behandling alene. Det var få fatale blødninger i studien, 11 (0,3 %) for tikagrelor 60 mg og 12 (0,3 %) for behandling med ASA alene. Den observerte økte risikoen for TIMI alvorlige blødninger med tikagrelor 60 mg var først og fremst på grunn av en høyere hyppighet av Andre TIMI alvorlige blødninger drevet av hendelser i gastrointestinal SOC.

Økt blødning tilsvarende TIMI alvorlige blødninger ble observert for blødningskategoriene TIMI alvorlig eller mindre og PLATO alvorlig og PLATO alvorlig eller mindre (se tabell 3). Seponering av behandlingen på grunn av blødning var vanligere med tikagrelor 60 mg sammenlignet med ASA-behandling alene (henholdsvis 6,2 % og 1,5 %). De fleste av disse blødningene var av lav alvorlighetsgrad (klassifisert som TIMI som krever medisinsk hjelp), f.eks. neseblødning, blåmerker og hematomer.

Blødningprofilen til tikagrelor 60 mg var konsistent på tvers av flere forhåndsdefinerte undergrupper (f. eks. på alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, samtidige sykdommer, samtidig behandling og medisinsk historie) for TIMI alvorlig, TIMI alvorlig eller mindre og PLATO alvorlige blødningshendelser.

#### Intrakranielle blødninger:

Spontane intrakranielle blødninger (ICH) ble rapportert med tilsvarende frekvens for tikagrelor 60 mg og ASA-behandling alene (n=13, 0,2 % i begge behandlingsgruppene). Traumatisk og prosedyremessige ICH viste en mindre økning ved behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) sammenlignet med ASA-behandling alene (n=10, 0,1 %). Det var seks fatale ICH med tikagrelor 60 mg og 5 fatale ICH med ASA-behandling alene. Forekomsten av intrakranielle blødninger var lav i begge behandlingsgruppene gitt den betydelige komorbiditeten og kardiovaskulære risikofaktorer i populasjonen som ble undersøkt.

#### Dyspné

Dyspné, som er en følelse av åndenød, er rapportert av pasienter behandlet med tikagrelor. I PLATO ble dyspné-bivirkninger (dyspné, hviledyspné, anstrengelsesdyspné, paroksysmal nokturnal dyspné og nokturnal dyspné), når kombinert, rapportert hos 13,8 % av pasientene som ble behandlet med tikagrelor og hos 7,8 % av pasientene som ble behandlet med klopidogrel. Hos 2,2 % av pasientene som fikk tikagrelor og hos 0,6 % av pasientene som tok klopidogrel vurderte den utprøvende lege at dyspnéen var relatert til behandlingen i PLATO-studien og få var alvorlige (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (se pkt. 4.4). De fleste rapporterte symptomer på dyspné var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og de fleste ble rapportert som engangsepisoder tidlig etter behandlingsstart.

Sammenlignet med klopidogrel kan pasienter som har astma/kols og som behandles med tikagrelor, ha en økt risiko for å få en ikke alvorlig dyspné (3,29 % tikagrelor versus 0,53 % klopidogrel) og alvorlig dyspné (0,38 % tikagrelor versus 0,00 % klopidogrel). I absolutte termer var denne risikoen høyere enn i den totale PLATO-gruppen. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller KOLS (se pkt. 4.4).

Ca. 30 % av alle episoder var borte innen 7 dager. PLATO-studien inkluderte pasienter med kongestiv hjertesvikt, KOLS eller astma ved baseline. Disse pasientene, samt eldre pasienter, rapporterte oftere om dyspné. 0,9 % av pasientene som tok tikagrelor, avbrøt behandlingen med studiens virkestoff på grunn av dyspné sammenlignet med 0,1 % som tok klopidogrel. Den høyere forekomsten av dyspné med tikagrelor er ikke forbundet med ny eller forverret hjerte- eller lungesykdom (se pkt. 4.4). Tikagrelor påvirker ikke målinger av lungefunksjon.

I PEGASUS ble dyspné rapportert hos 14,2 % av pasientene som fikk tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig og hos 5,5 % av pasientene som fikk ASA alene. Som i PLATO, var de fleste rapporterte dyspné-bivirkningene av mild til moderat alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4). Pasientene som rapporterte om dyspné var ofte eldre og hadde hyppigere dyspné, KOLS eller astma ved baseline.

#### Undersøkelser

Forhøyede urinsyrenivåer: I PLATO-studien økte urinsyre i serum til over den øvre grensen av det normale hos 22 % av pasientene som fikk tikagrelor, sammenlignet med 13 % av pasientene som fikk klopidogrel. De tilsvarende tallene for PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % og 5,5 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo. Den gjennomsnittlige urinsyrekonsentrasjonen i serum økte ca. 15 % med tikagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % med klopidogrel. Etter at behandlingen var avsluttet, ble den redusert til ca. 7 % for tikagrelor, mens det ikke ble observert noen reduksjon for klopidogrel. I PEGASUS ble det funnet en reversibel økning i gjennomsnittlige urinsyrenivåer på 6,3 % og 5,6 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg og 60 mg sammenlignet med en 1,5 % nedgang i placebogruppen. I PLATO var frekvensen av urinsyregikt 0,2 % for tikagrelor versus 0,1 % for klopidogrel. De tilsvarende tallene for urinsyregikt i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % og 1,1 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Tikagrelor blir godt tolerert i enkeltdoser opptil 900 mg. Gastrointestinal toksisitet var dosebegrensende i en studie med økende enkeltdoser. Andre kliniske relevante bivirkninger som kan opptre ved overdose, omfatter dyspné og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

Ved en overdose kan de ovennevnte bivirkningene oppstå og EKG-monitorering bør vurderes.

Det finnes foreløpig ingen kjent antidot som reverserer effekten av tikagrelor, og tikagrelor er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2). Behandling av overdose skal skje i henhold til standard medisinsk praksis på stedet. Forventet virkning av for høy tikagrelor-dose er forlenget periode med blødningsrisiko forbundet med blodplatehemming. Blodplatestransfusjon er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning (se pkt 4.4). Hvis det oppstår blødning, skal det iverksettes andre relevante støttetiltak.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

#### Virkningsmekanisme

Brilique inneholder tikagrelor som tilhører den kjemiske klassen cyklopentyl-triasolopyrimidiner (CPTP) som er en oral, direktevirkende, selektiv og reversibelt bundet P2Y<sub>12</sub>-reseptorantagonist som hindrer ADP-mediert P2Y<sub>12</sub> avhengig blodplateaktivering og -aggregering. Tikagrelor hindrer ikke ADP-binding, men når bundet til P2Y<sub>12</sub> reseptoren hindrer den ADP-indusert signaltransduksjon. Siden blodplater tar del i initieringen og/eller utviklingen av trombotiske komplikasjoner ved aterosklerotisk sykdom, har hemming av blodplatefunksjon vist å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser som død, myokardialt infarkt eller slag.

Tikagrelor øker også lokale endogene adenosinnivåer ved å hemme nukleosidtransportøren ENT-1 (equilibrative nucleoside transporter-1).

Tikagrelor er vist å forsterke følgende adenosin-induserte effekter hos friske personer og hos pasienter med ACS: vasodilatasjon (målt ved økninger av koronar blodgjennomstrømning hos friske frivillige og ACS-pasienter; hodepine), hemming av blodplatefunksjon (i humant fullblod *in vitro*) og dyspné. Men en kobling mellom de observerte økningene i adenosin og kliniske utfall (f.eks: sykkelighet-dødelighet) har ikke blitt klarlagt.

## Farmakodynamiske effekter

### Innsettende effekt

Hos pasienter på ASA og med stabil koronararteriesykdom (CAD) viste tikagrelor en rask farmakologisk effekt, demonstrert ved en gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) på ca. 41 % 0,5 timer etter startdosen på 180 mg, med en maksimal IPA-effekt på 89 % innen 2-4 timer etter dosering, som ble opprettholdt i 2-8 timer. 90 % av pasientene oppnådde IPA > 70 % innen 2 timer etter dosering.

### Avtakende effekt

Dersom en CABG-prosedyre er planlagt, er det en økt risiko for blødning med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ved seponering mindre enn 96 timer før prosedyren.

### Bytte fra klopidogrel

Bytte fra klopidogrel 75 mg til tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig resulterte i en absolutt IPA-økning på 26,4 % og bytte fra tikagrelor til klopidogrel førte til en absolutt IPA-reduksjon på 24,5 %. Pasienter kan bytte fra klopidogrel til tikagrelor uten at platehemmende effekt reduseres (se pkt. 4.2).

## Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske dokumentasjonen for effekt og sikkerhet av tikagrelor er derivert fra to fase 3-studier:

- PLATO-studien [PLATelet Inhibition and Patient Otcomes], en sammeligning av tikagrelor med klopidogrel, begge gitt i kombinasjon med ASA eller annen standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54-studien [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], en sammenligning av tikagrelor i kombinasjon med ASA med ASA-behandling alene.

### PLATO-studien (akutt koronarsyndrom)

PLATO-studien som omfattet 18624 pasienter som i løpet av de siste 24 timer hadde hatt begynnende symptomer på ustabil angina (UA), hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI), og ble først behandlet medisinsk, eller med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller med CABG.

### Klinisk effekt

Som tillegg til daglig ASA var tikagrelor 90 mg to ganger daglig bedre enn 75 mg klopidogrel daglig for å forebygge det sammensatte endepunktet kardiovaskulær [CV] død, hjerteinfarkt [MI] eller slag, der forskjellen skyldtes kardiovaskulær død og hjerteinfarkt. Pasientene fikk 300 mg startdose med klopidogrel (600 mg var mulig dersom de fikk PCI) eller 180 mg tikagrelor.

Dette resultatet vistes tidlig (absolutt risiko-reduksjon [ARR] 0,6 % og relativ risiko-reduksjon [RRR] på 12 % etter 30 dager), med en kontinuerlig behandlingseffekt over hele 12-månedersperioden, som ga ARR 1,9 % per år med RRR på 16 %. Dette antyder at det er gunstig å behandle pasienter med tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig i 12 måneder (se pkt. 4.2). Behandling av 54 ACS-pasienter med tikagrelor fremfor klopidogrel vil hindre 1 aterosklerotisk hendelse. Behandling av 91 pasienter vil hindre ett kardiovaskulært dødsfall (se fig. 1 og tabell 4).

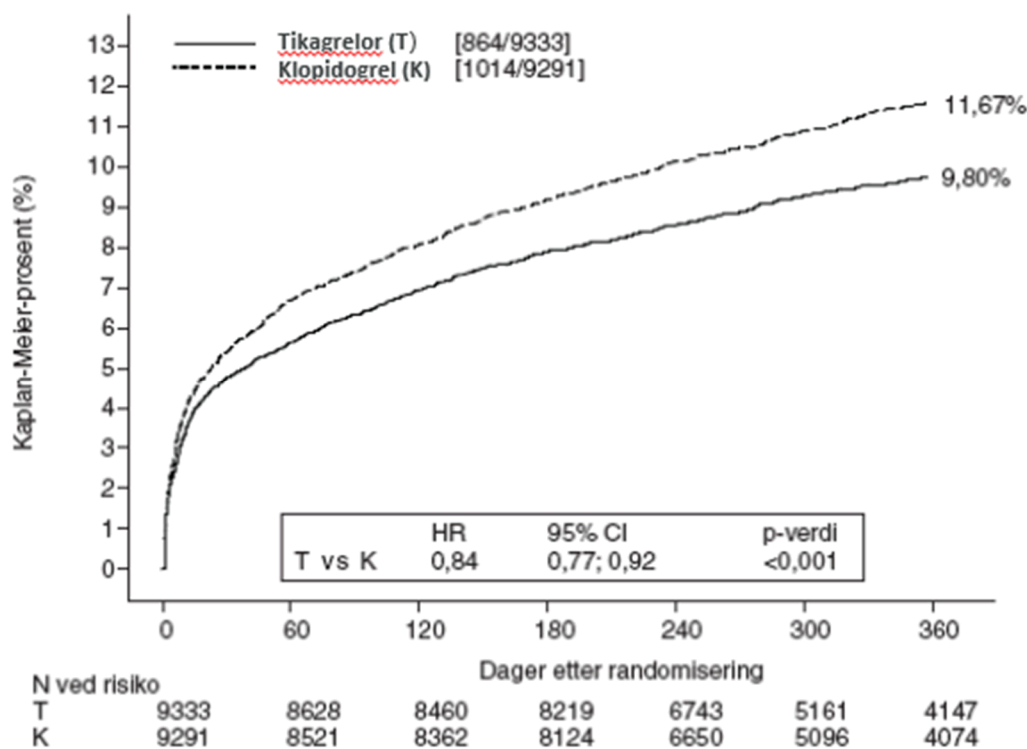
Den overlegne behandlingseffekten av tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ser ut til å være konsekvent på tvers av mange subgrupper, inkludert vekt, kjønn, eventuell tidligere diabetes mellitus, forbigående iskemisk anfall eller slag uten blødning, eller revaskularisering, samtidige behandlinger inkludert hepariner, GpIIb/IIIa-hemmere og protonpumpehemmere (se pkt. 4.5), endelig indeks hendelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA), og behandlingalternativ bestemt ved randomisering (invasiv eller medisinsk).

Det ble observert en svakt signifikant behandlingsinteraksjon i forhold til region, der hazard ratio (HR) for det primære endepunktet favoriserer tikagrelor i resten av verden, men favoriserer klopidogrel i

Nord-Amerika, som representerte ca. 10 % av den samlede populasjonen som ble studert (p-verdi på interaksjon=0,045). Forklarende analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosen. For eksempel ble det observert redusert effekt av tikagrelor med økende ASA-doser. Kontinuerlig daglige ASA-doser sammen med tikagrelor bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser estimert risiko for første hendelse av det sammensatte effektendepunktet.

**Figur 1 – Analyse av det primære klinisk sammensatte effektendepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PLATO)**



Tikagrelor reduserte forekomsten av det primære sammensatte endepunktet sammenlignet med klopido-grel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populasjonen (tabell 4). Brilique 90 mg 2 ganger daglig sammen med lavdose ASA kan derfor brukes hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-økning [NSTEMI] eller hjerteinfarkt med ST-økning [STEMI], inkludert pasienter som behandles medisinsk og de som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller bypassgraft til koronararterie (CABG).

**Tabell 4. Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig (% pasienter med hendelser) N=9333</b>	<b>Klopido-grel 75 mg én gang daglig (% pasienter med hendelser) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/vr)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% KI)</b>	<b>p-verdi</b>
Kardiovaskulær død/hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasivt tiltak	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medisinsk tiltak	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>

Kardiovaskulær død	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Slag	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Totalmortalitet, hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulær død, totale hjerteinfarkt, slag, SRI, RI, TIA, andre ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Totalmortalitet	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Sikker stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = absolutt risiko-reduksjon; RRR = relativ risiko-reduksjon = (1-hazard-ratio) x 100 %. En negativ RRR-verdi indikerer en relativ risiko-økning.

<sup>b</sup> Ekskluderer stille hjerteinfarkt.

<sup>c</sup> SRI = alvorlig tilbakevendende iskemi; RI = tilbakevendende iskemi; TIA = forbigående iskemisk anfall; ATE = arteriell trombosehendelse. Total hjerteinfarkt inkluderer stille hjerteinfarkt, med datoen for hendelsen satt til datoen det ble oppdaget.

<sup>d</sup> Nominell signifikansverdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ved forhåndsdefinert hierarkisk testing.

### PLATO genetisk substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotyping av 10285 pasienter i PLATO-studien gav muligheten til å sammenligne effekt og genotypegrupper i PLATO-resultatene. Tikagrelors overlegne evne til å redusere alvorlige kardiovaskulære hendelser sammenlignet med klopidogrel ble ikke signifikant påvirket av pasientens CYP2C19- eller ABCB1-genotype. På samme måte som i den samlede PLATO-studien, var det ingen forskjell i samlet PLATO alvorlig blødning mellom tikagrelor og klopidogrel, uansett CYP2C19- eller ABCB1-genotype. Ikke-CABG PLATO alvorlig blødning økte med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel hos pasienter med et eller flere CYP2C19 tap av allelfunksjon, men på lignende måte som for klopidogrel hos pasienter uten tap av allelfunksjon.

### *Kombinert effekt- og sikkerhetssammensetning*

Den kombinerte effekt- og sikkerhetssammensetning (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, slag eller PLATO-definert "Totalt Alvorlig" blødning) indikerer at effektfordelen ved tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ikke utlignes av de alvorlige blødningshendelsene (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257) i løpet av 12 måneder etter akutt koronarsyndrom.

### *Klinisk sikkerhet*

#### Holter-substudie:

For å studere forekomsten av ventrikulære pauser og andre arytmiepisoder i PLATO-studien, utførte utprøverne Holter-monitorering i et utvalg på nesten 3000 pasienter. For ca. 2000 av disse ble det registrert målinger både i den akutte fasen av det akutte koronarsyndromet (ACS) og etter én måned. Den primære variabelen var forekomsten av ventrikulære pauser  $\geq 3$  sekunder. Det var flere pasienter som hadde ventrikulære pauser med tikagrelor (6,0 %) enn med klopidogrel (3,5 %) i den akutte fasen, og henholdsvis 2,2 % og 1,6 % etter én måned (se pkt. 4.4). Økningen i ventrikulære pauser i den akutte fasen av ACS var mer uttalt enn hos tikagrelor-pasientene med tidligere CHF (9,2 % versus 5,4 % hos pasienter uten tidligere CHF; for klopidogrel-pasienter, 4,0 % hos de med versus 3,6 % hos de uten tidligere CHF). Denne ubalansen var ikke tilstede etter en måned: 2,0 % mot 2,1 % for tikagrelor-pasienter hhv. med og uten tidligere CHF; og 3,8 % mot 1,4 % med klopidogrel. Det var imidlertid ingen uheldige kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalansen (inkludert ved innsetting av pacemaker) i denne pasientpopulasjonen.

### PEGASUS-studien (Tidligere hjerteinfarkt)

PEGASUS TIMI-54-studien var en hendelsesdrevet, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe, internasjonal multisenterstudie med 21 162 pasienter for å undersøke forebygging av aterotrombotiske hendelser med tikagrelor gitt i 2 doser (enten 90 mg 2 ganger daglig eller 60 mg

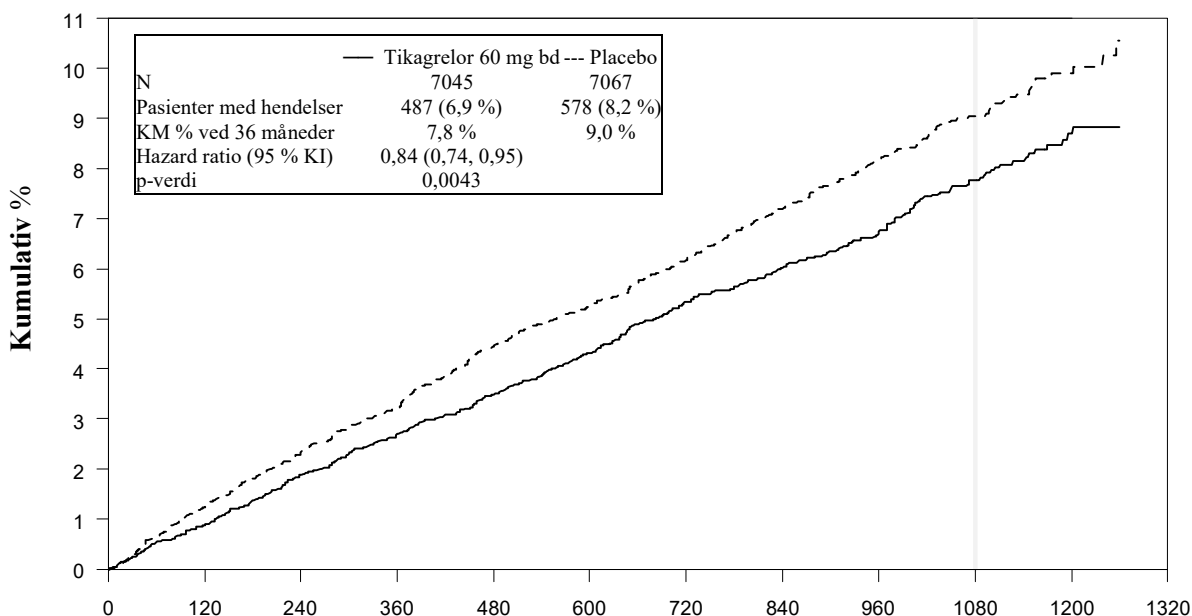
2 ganger daglig) kombinert med lavdose ASA (75-150 mg) sammenlignet med ASA-behandling alene hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med andre riskofaktorer for aterosklerose.

Pasientene kunne delta i studien dersom de var 50 år eller eldre og hadde et tidligere hjerteinfarkt (1 til 3 år før randomisering) og hadde minst en av følgende risikofaktorer for aterosklerose: alder  $\geq 65$  år, diabetes mellitus som krevde medisiner, et andre tidligere hjerteinfarkt, bekreftet koronararteriesykdom i flere blodkar eller kronisk alvorlig nyresykdom.

Pasientene kunne ikke delta i studien om det var planlagt bruk av en P2Y<sub>12</sub>-reseptorantagonist, dipyridamol, kilostazol eller antikoagulasjonsbehandling i løpet av studieperioden, dersom de hadde en blødningslidelse eller en historie med iskemisk slag eller intrakraniell blødning, en tumor i sentralnervesystemet eller unormal intrakranielle blodkar, dersom de hadde hatt en gastrointestinal blødning innen de 6 siste månedene eller omfattende kirurgi innen de 30 siste dagene.

### Klinisk effekt

**Figur 2 – Analyse av det primære kliniske sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PEGASUS)**



N med risiko	Dager siden randomisering										
	0	120	240	360	480	600	720	840	960	1080	1320
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714



**Tabell 5 – Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PEGASUS)**

	Tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig +ASA N=7045			ASA alene N=7067		p-verdi
Karakteristika	Pasienter med hendelser	KM %	HR (95 % KI)	Pasienter med hendelser	KM %	
Primært endepunkt						
Sammensatt endepunkt kardio vaskulær død/hjerteinfarkt /slag	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Hjerteinfarkt (MI)	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Slag	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundære endepunkt						
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4%	-
Totalmortalitet	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2%	-

Hazard ratio and p-verdier er beregnet for tikagrelor vs. ASA-behandling alene fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

KM prosentandel kalkulert ved 36 måneder.

Merknad: Antallet som hadde første hendelse av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag er det faktiske antallet med første hendelse for hver av disse utfalene og summerer ikke opp til antall hendelser i det sammensatte endepunktet

(s) Indikerer statistisk signifikans.

KI = Konfidensintervall; CV = Kardiovaskulær; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Hjerteinfarkt; N = Antall pasienter.

Både 60 mg og 90 mg tikagrelor 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA var overlegne i forhold til ASA alene for forebygging av aterotrombotiske hendelser (sammensatt endepunkt: kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) med en konsistent behandlingseffekt under hele studieperioden med en relativ risikoreduksjon (RRR) på 16 % og en absolutt risikoreduksjon (ARR) på 1,27 % for tikagrelor 60 mg, og 15 % RRR og 1,19 % ARR for tikagrelor 90 mg.

Selv om effektprofilene samsvarte mellom 90 mg og 60 mg finnes det holdepunkter for at den laveste dosen har en bedre toleranse- og sikkerhetsprofil med hensyn til risiko for blødning og dyspné. Kun Brilique 60 mg 2 ganger daglig sammen med ASA er derfor anbefalt til forebygging av aterotrombotiske hendelser (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle en aterotrombotisk hendelse.

I forhold til ASA alene, reduserte tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig signifikant det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag. Hvert av legemidlene bidro til reduksjonen i det primære sammensatte endepunktet (Kardiovaskulær død 17 % RRR og hjerteinfarkt 16 % RRR og slag 25 % RRR).

RRR for det sammensatte endepunktet fra 1 til 360 dager (17 % RRR) og fra 361 dager og utover (16 % RRR) samsvarte. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av Brilique utover 3 år med forlenget behandling.

Det var ingen holdepunkter på nytten (ingen reduksjon i det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag, men en økning i alvorlig blødning) når tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig ble initiert hos kliniske stabile pasienter >2 år etter hjerteinfarkt eller mer enn et år etter avsluttet tidligere ADP-reseptorhemmer behandling (se også pkt. 4.2).

#### *Klinisk sikkerhet*

Frekvensen av seponering ved tikagrelor 60 mg på grunn av blødninger og dyspné var høyere hos pasienter > 75 år (42 %) enn hos yngre pasienter (variasjon: 23-31 %), med en forskjell mot placebo på mer enn 10 % (42 % vs. 29 %) hos pasienter > 75 år.

#### Pediatrik populasjon

I en randomisert, dobbelblindet fase 3-studie med parallelle grupper (HESTIA 3) ble 193 pediatriske pasienter (i alderen 2 til < 18 år) med sigdcellesykdom randomisert til å få enten placebo eller tikagrelor ved doser på 15 mg til 45 mg to ganger daglig avhengig av kroppsvekt. Tikagrelor resulterte i en median platehemming på 35 % før dosering og 56 % to timer etter dosering ved steady state.

Tikagrelor ga ikke behandlingsgevinst sammenlignet med placebo med tanke på hyppighet av vasookklusive kriser.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Brilique i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for akutt koronarsyndrom (ACS) og et tidligere hjerteinfarkt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Tikagrelor viser lineær farmakokinetikk, og eksponering av tikagrelor og den aktive metabolitten (AR-C124910XX) er omtrentlig doseproporsjonal opptil 1260 mg.

#### Absorpsjon

Absorpsjonen av tikagrelor er rask, med en median  $t_{max}$  på ca. 1,5 timer. Dannelsen av den viktigste sirkulerende metabolitten AR-C124910XX (også aktiv) fra tikagrelor skjer raskt, med en median  $t_{max}$  på ca. 2,5 timer. Etter en peroral enkeltdose av tikagrelor 90 mg i fastende tilstand hos friske individer, er  $C_{max}$  529 ng/ml og AUC er 3451 ng\*t/ml. Metabolittforholdene er 0,28 for  $C_{max}$  og 0,42 for AUC. Farmakokinetikken til tikagrelor og AR-C124910XX hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt var generelt lik som i populasjonen for akutt koronarsyndrom. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av PEGASUS-studien var median  $C_{max}$  for tikagrelor 391 ng/ml og AUC for tikagrelor 60 mg var 3801 ng \* time/ml ved steady-state.  $C_{max}$  for tikagrelor 90 mg var 627 ng/ml og AUC var 6255 ng \* time/ml ved steady-state.

Den gjennomsnittlige, absolutte biotilgjengeligheten for tikagrelor ble beregnet til 36 %. Inntak av et fettrikt måltid resulterte i en 21 % økning i AUC for tikagrelor og 22 % reduksjon i  $C_{max}$  for den aktive metabolitten, men hadde ingen innvirkning på  $C_{max}$  for tikagrelor eller AUC for den aktive metabolitten. Disse små endringene anses som minimalt klinisk signifikante. Tikagrelor kan derfor gis med eller uten mat. Både tikagrelor og den aktive metabolitten er P-gp-substrater.

Tikagrelor som knuste tablettor blandet i vann, gitt peroralt eller administrert gjennom en neseseonde inn i magen, har en biotilgjengelighet som er sammenlignbar med hele tablettor med hensyn til AUC og  $C_{max}$  for tikagrelor og den aktive metabolitten. Første eksponering (0,5 og 1 time etter dosering) fra knuste tikagrelortablettor blandet i vann var høyere sammenlignet med hele tablettor, med en generelt identisk konsentrasjonsprofil deretter (2-48 timer).

### Distribusjon

Steady-state-distribusjonsvolumet for tikagrelor er 87,5 L. Tikagrelor og den aktive metabolitten bindes i stor grad til plasmaprotein hos mennesker (> 99,0 %).

### Biotransformasjon

CYP3A4 er det viktigste enzymet som metaboliserer tikagrelor. Dannelsen av den aktive metabolitten og dens interaksjon med andre CYP3A-substrater går fra aktivering til hemming.

Den viktigste metabolitten til tikagrelor er AR-C124910XX, som også er aktiv vist ved *in vitro*-binding til blodplate-P2Y<sub>12</sub> ADP-reseptoren. Den systemiske eksponeringen for den aktive metabolitten er ca. 30-40 % av den som oppnås for tikagrelor.

### Eliminasjon

Tikagrelor elimineres primært via levermetabolisme. Ved administrasjon av radiomerket tikagrelor gjenfinnes gjennomsnittlig ca. 84 % av dosen (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Gjenfunnet tikagrelor og den aktive metabolitten i urin var begge under 1 % av dosen. Den primære eliminasjonsveien for den aktive metabolitten er sannsynligvis via gallesekresjon. Gjennomsnittlig  $t_{1/2}$  var ca. 7 timer for tikagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolitten.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Høyere eksponeringer av tikagrelor (ca. 25 % for både  $C_{max}$  og AUC) og den aktive metabolitten ble observert hos eldre ( $\geq 75$  år) ACS-pasienter sammenlignet med yngre pasienter ved farmakokinetisk populasjonsanalyse. Disse forskjellene anses ikke som klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

#### Pediatrik populasjon

Begrensede data er tilgjengelig hos barn med sigdcellesykdom (se pkt. 4.2 og 5.1).

I HESTIA 3-studien fikk pasienter i alderen 2 til < 18 år med vekt  $\geq 12$  til  $\leq 24$  kg, > 24 til  $\leq 48$  kg og > 48 kg administrert tikagrelor som pediatrike dispergerbare tabletter på 15 mg ved doser på henholdsvis 15, 30 og 45 mg to ganger daglig. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser varierte gjennomsnittlig AUC fra 1095 ng\*t/ml til 1458 ng\*t/ml. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  varierte fra 143 ng/ml til 206 ng/ml ved steady state.

#### Kjønn

Høyere eksponeringer av tikagrelor og den aktive metabolitten ble observert hos kvinner sammenlignet med menn. Forskjellene anses ikke som klinisk signifikante.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering av tikagrelor var ca. 20 % lavere og eksponering av den aktive metabolitten var ca. 17 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Hos pasienter med terminal nyresvikt som fikk hemodialyse, var AUC og  $C_{max}$  av tikagrelor 90 mg administrert på en dialysefri dag 38 % og 51 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. En tilsvarende økning i eksponering ble observert når tikagrelor ble administrert rett før dialyse (henholdsvis 49 % og 61 %). Dette viser at tikagrelor ikke er dialyserbart. Eksponering for den aktive metabolitten økte i mindre grad (AUC 13-14 % og  $C_{max}$  17-36 %). Effekten av tikagrelor på hemming av blodplateaggregering (IPA) var uavhengig av dialyse hos pasienter med terminal nyresvikt og tilsvarende som hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

$C_{max}$  og AUC for tikagrelor var hhv. 12 % og 23 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med tilsvarende friske pasienter, men IPA-effekten av tikagrelor var tilsvarende mellom de to gruppene. Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Tikagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og det finnes ingen

farmakokinetisk informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter som hadde moderat eller alvorlig økning i en eller flere leverfunksjonstester ved baseline, var plasmakonsentrasjonene for tikagrelor tilsvarende eller noe høyere sammenlignet med de som ikke hadde økninger ved baseline. Dosejusteringer er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Etnisitet

Pasienter av asiatiske opprinnelse har en gjennomsnittlig 39 % høyere biotilgjengelighet sammenlignet med kaukasiske pasienter. Pasienter som identifiserte seg som svarte, hadde 18 % lavere biotilgjengelighet for tikagrelor sammenlignet med kaukasiske pasienter. I kliniske farmakologiske studier var eksponeringen ( $C_{max}$  og AUC) av tikagrelor hos japanske pasienter ca. 40 % (20 % etter justering for kroppsvekt) høyere enn hos kaukasiske pasienter. Eksponeringen hos pasienter som selv identifiserte seg som spanske eller latinske var tilsvarende til den for kauasiere.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data for tikagrelor og dens viktigste metabolitt indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Gastrointestinal irritasjon ble observert hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsnivåer (se pkt. 4.8).

Hos hunnrotter ga høye doser med tikagrelor økt forekomst av tumorer i uterus (adenokarsinomer) og en økt forekomst av leveradenomer. Årsaksmekanismen til tumorer i uterus er sannsynligvis hormonell ubalanse som kan lede til tumorer hos rotter. Årsaksmekanismen for leveradenomer er sannsynligvis en gnagerspesifikk enzyminduksjon i leveren. Det anses derfor som lite sannsynlig at kreftfunnene er relevante for mennesker.

Hos rotter ble det sett mindre alvorlige utviklingsanomalier hos avkom hvis moren fikk toksiske doser (sikkerhetsmargin på 5.1). Hos kaniner var det en liten forsinkelse i lever- og skjelettutvikling hos fostre der moren fikk høye, men ikke toksiske doser (sikkerhetsmargin på 4.5).

Studier av rotter og kaniner har vist reproduktiv toksisitet med noe redusert vektøkning hos moren og redusert neonatal levedyktighet og fødselsvekt, med forsinket vekst. Tikagrelor førte til uregelmessige sykluser (for det meste forlengede sykluser) hos hunnrotter, men innvirket ikke på generell fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Farmakokinetiske studier som er utført med radiomerket tikagrelor, har vist at tikagrelor og dens metabolitter utskilles i morsmelk hos rotter (se pkt. 4.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstivelsesglykolat type A

Hydroksypropylcellulose (E463)

#### Tablettdrasjering

Talkum

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Makrogol 400

Hypromellose (E464)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

- Transparente blisterbrett av PVC-PVDC/Al (med sol/måne-symboler) med 10 tabletter; esker med 60 tabletter (6 blisterbrett) og 180 tabletter (18 blisterbrett).
- Transparente kalenderblisterbrett av PVC-PVDC/Al (med sol/måne-symboler) med 14 tabletter; esker med 14 tabletter (1 blisterbrett, 56 tabletter (4 blisterbrett) og 168 tabletter (12 blisterbrett)
- Transparente, perforerte endose blisterbrett av PVC-PVDC/Al med 10 tabletter; esker med 100 x1 tabletter (10 blisterbrett)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/655/001-006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. desember 2010

Dato for siste fornyelse: 17. juli 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Brilique 90 mg smeltetabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 90 mg tikagrelor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

Runde, flate, hvite til lys rosa smeltetabletter med avskrådde kanter merket med "90" over "TI" på den ene siden og umerket på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Brilique, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert for profylakse mot aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med

- akutt koronarsyndrom (ACS) eller
- et tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.2 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Pasienter som tar Brilique, skal også ta ASA daglig i en lav vedlikeholdsdose på 75-150 mg, med mindre dette er spesielt kontraindisert.

#### Akutt koronarsyndrome

Behandlingen med Brilique skal startes med én enkelt startdose på 180 mg (to 90 mg tabletter) og deretter fortsettes behandlingen med én 90 mg tablett to ganger daglig. Det anbefales behandling med Brilique 90 mg to ganger daglig i 12 måneder hos pasienter med akutt koronarsyndrom, med mindre det er klinisk indisert å avbryte behandlingen (se pkt. 5.1).

#### Tidligere hjerteinfarkt

Brilique 60 mg to ganger daglig er anbefalt dose når det kreves forlenget behandling for pasienter med ett tidligere hjerteinfarkt for minst ett år siden og som har en høy risiko for en ny aterotrombotisk hendelse (se pkt. 5.1). Behandling kan startes uten avbrudd som en kontinuerlig behandling etter den initiale 1-årsbehandlingen med Brilique 90 mg eller annen behandling med adenosindifosfat (ADP)-reseptorhemmer hos pasienter med akutt koronarsyndrom med en høy risiko for en aterotrombotisk hendelse. Behandling kan også startes opptil 2 år etter et hjerteinfarkt eller innen 1 år etter avslutning av tidligere behandling med ADP-reseptorhemmer. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av tikagrelor utover 3 år med forlenget behandling.

Dersom et bytte er nødvendig bør den første dosen med Brilique administreres 24 timer etter den siste dosen med platehemmende medisinering.

### Glemt dose

Opphold i behandlingen bør også unngås. Dersom en pasient hopper over en dose med Brilique, skal han/hun bare ta én tablett (neste dose) til fastsatt tid.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Tikagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bruk hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Kun begrenset informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er tilgjengelig. Dosejusteringer anbefales ikke, men tikagrelor bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av tikagrelor hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Bruk av tikagrelor hos barn med sigdcellesykdom er ikke relevant (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Administrasjonsmåte

For peroral bruk.

Brilique kan administreres med eller uten mat.

Smeltetablettene kan brukes som et alternativ til Brilique 90 mg filmdrasjerte tabletter til pasienter som har vanskeligheter med å svelge tablettene hele, eller som foretrekker smeltetabletter. Tabletten legges på tungen og løses raskt opp i spyttet. Den kan deretter svelges med eller uten vann (se pkt. 5.2). Tabletten kan også løses opp i vann og gis via en nasogastrisk sonde (CH8 eller større). Det er viktig å skylle gjennom den nasogastriske sonden med vann etter administrering av blandingen. Smeltetabletter på 60 mg er ikke tilgjengelige.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt 4.8).
- Aktiv patologisk blødning.
- Tidligere intrakraniell blødning (se pkt. 4.8).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administrasjon av tikagrelor og sterke CYP3A4-hemmere (for eksempel ketokonazol, klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) da samtidig administrasjon kan medføre en betydelig økning i eksponering av tikagrelor (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Blødningsrisiko

Bruk av tikagrelor hos pasienter med kjent risiko for blødning avveies mot fordelene relatert til forebygging av aterotrombotiske hendelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Hvis det er klinisk indisert, bør tikagrelor brukes med forsiktighet i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med økt blødningstendens (f. eks. på grunn av nylig traume, nylig operasjon, koagulasjonssykdommer, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning) eller som har økt risiko for traume. Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med aktiv patologisk blødning, hos pasienter som tidligere har hatt intrakraniell blødning og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).
- Pasienter som samtidig får medikamenter som kan øke blødningsrisikoen (f.eks. ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), perorale antikoagulanter og/eller fibrinolytika) innen 24 timer før dosering med tikagrelor.

Blodplatetransfusjon reverserte ikke den platehemmende effekten av tikagrelor hos friske frivillige og er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning. Tikagrelor i blodbanen kan hemme transfunderte blodplater. Siden samtidig administrasjon av tikagrelor med desmopressin ikke nedsatte templat-blødningstiden, er det usannsynlig at desmopressin vil være effektivt ved behandling av kliniske blødningshendelser (se pkt. 4.5).

Behandling med antifibrinolytika (aminokapronsyre eller traneksamsyre) og/eller behandling med rekombinant faktor VIIa kan øke hemostasen. Behandlingen med tikagrelor kan gjenopptas etter at blødningsårsaken er identifisert og kontrollert.

#### Kirurgi

Pasienter bør rådes til å informere leger og tannleger om at de tar tikagrelor før det planlegges noen operasjon og før det tas noen nye legemidler.

Hos PLATO-pasienter som fikk bypassgraft til koronararterie (CABG), ga tikagrelor mer blødning enn klopidogrel ved avslutning innen én dag før operasjon, men en tilsvarende frekvens av alvorlige blødninger sammenlignet med klopidogrel etter avsluttet behandling to eller flere dager før operasjon (se pkt. 4.8). Hvis en pasient skal gjennomgå en elektiv operasjon og det ikke er ønskelig med noen anti-blodplateeffekt, bør behandling med tikagrelor avbrytes 5 dager før operasjonen (se pkt. 5.1).

#### Pasienter med tidligere iskemisk slag

Pasienter med akutt koronarsyndrom med tidligere iskemisk slag kan behandles med tikagrelor i opptil 12 måneder (PLATO-studien).

I PEGASUS-studien ble det ikke inkludert pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med tidligere iskemisk slag. I fravær av data er ikke behandling utover 1 år anbefalt hos disse pasientene.

#### Nedsatt leverfunksjon

Bruk av tikagrelor er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3). Det er begrenset erfaring med tikagrelor hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og forsiktighet bør derfor utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Pasienter med risiko for bradykardi

Holter-monitorering med EKG har vist en økt frekvens av hovedsakelig asymptomatiske ventrikulære pauser under behandling med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel. Pasienter med økt risiko for bradykardi (f.eks. pasienter uten pacemaker med syk-sinus-syndrom, AV-blokk av grad 2 eller 3 eller bradykardirelatert synkope) har vært ekskludert fra hovedstudiene som evaluerte sikkerheten og effekten av tikagrelor. Tikagrelor bør derfor brukes med forsiktighet på grunn av den begrensede kliniske erfaringen med slike pasienter (se pkt. 5.1).

Det bør i tillegg utvises forsiktighet når tikagrelor administreres sammen med legemidler som er kjent for å inducere bradykardi. Det er imidlertid ikke observert noen evidens for bivirkninger av klinisk betydning i PLATO-studien etter samtidig administrasjon med én eller flere legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkerene diltiazem og verapamil og 4 % digoksin) (se pkt. 4.5).

I Holter delstudien av PLATO hadde flere pasienter ventrikulære pauser på  $\geq 3$  sekunder med tikagrelor enn med klopidogrel under den akutte fasen av deres ACS. Økningen i Holter-detekterte ventrikulære pauser med tikagrelor var høyere hos pasienter med kronisk hjertesvikt enn i den totale studiegruppen under den akutte fasen av ACS, men ikke etter én måned med tikagrelor eller sammenlignet med klopidogrel. Det var ingen uønskede kliniske hendelser i forbindelse med denne ubalansen (inkludert synkope eller innsetting av pacemaker) i denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Hendelser med bradyarytmi og AV-blokk har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor (se pkt. 4.8), hovedsakelig hos pasienter med ACS. Potensielle konfunderende faktorer hos pasienter med ACS, er hjerteiskemi og samtidig bruk av legemidler som reduserer hjertefrekvensen



eller påvirker hjertets ledningsevne. Pasientens kliniske tilstand og samtidig bruk av legemidler skal vurderes som potensielle årsaker før behandlingen justeres.

### Dyspné

Dyspné ble rapportert hos pasientene som ble behandlet med tikagrelor. Dyspnéepisodene er vanligvis milde til moderate og vil ofte forsvinne uten behov for å avbryte behandlingen. Pasienter med astma/kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) kan ha en økt risiko for å få dyspné med tikagrelor. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller kols. Mekanismen er ikke avklart. Hvis en pasient rapporterer nye, forlengede eller forverrede dyspnéepisoder, bør dette undersøkes grundig og behandlingen med tikagrelor bør stoppes hvis den ikke tolereres. For ytterligere detaljer, se pkt. 4.8.

### Sentral søvnapné

Sentral søvnapné, inkludert Cheyne-Stokes-respirasjon, er rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar tikagrelor. Ved mistenkt sentral søvnapné, skal ytterligere klinisk undersøkelse vurderes.

### Kreatininøkning

Kreatininnivået kan øke under behandling med tikagrelor. Mekanismen er ikke avklart. Nyrefunksjon bør kontrolleres i hht. vanlig medisinsk praksis. Hos pasienter med akutt koronarsyndrom anbefales det også å kontrollere nyrefunksjonen én måned etter oppstart av behandlingen med tikagrelor, og det bør utvises spesiell oppmerksomhet overfor pasienter  $\geq 75$  år, pasienter med moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon og de som får samtidig behandling med en angiotensinreseptorhemmer (ARB).

### Urinsyreøkning

Hyperurikemi kan oppstå under behandling med tikagrelor (se pkt. 4.8). Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med tidligere hyperurikemi eller urinsyregikt. Som en forsiktighetsregel anbefales det ikke å bruke tikagrelor hos pasienter med urinsyre-nefropati.

### Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av tikagrelor. TTP kjennetegnes ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hemolytisk anemi som er assosiert med enten nevrologiske funn, renal dysfunksjon eller feber. TTP er en potensielt livstruende tilstand som krever øyeblikkelig behandling inkludert plasmaferese.

### Interferens med blodplatefunksjonstester for å diagnostisere heparinindusert trombocytopeni (HIT)

I den heparininduserte plateaktiveringstesten (HIPA) som brukes for å diagnostisere HIT, vil platehemmer faktor 4/heparin antistoffer i pasientens serum aktivere blodplater fra friske donorer i nærvær av heparin.

Falske negative resultater i en blodplatefunksjonstest for HIT (som inkluderer, men som ikke nødvendigvis er begrenset til HIPA-testen) har vært rapportert hos pasienter som har fått tikagrelor. Dette er relatert til hemming av P2Y<sub>12</sub>-reseptoren på de friske donorblodplatene i testen av tikagrelor i pasientens sera/plasma. Informasjon om samtidig behandling med tikagrelor er påkrevet for tolkning av HIT blodplatefunksjonstester.

Nytte-risiko av fortsatt behandling med tikagrelor bør vurderes hos pasienter som har utviklet HIT, og både den protrombotiske tilstanden av HIT og den økte risikoen for blødning ved samtidig behandling med antikoagulant og tikagrelor må tas i betraktning.

### Annet

Basert på forbindelsen observert i PLATO mellom vedlikehold av ASA-dose og relativ effekt av tikagrelor sammenlignet med klopidoqrel, er samtidig administrasjon av tikagrelor og høy vedlikeholdsdose av ASA ( $> 300$  mg) ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

### For tidlig seponering

For tidlig seponering av enhver platehemmende behandling, inkludert Brilique, kan føre til økt risiko for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag på grunn av pasientens underliggende sykdom. For tidlig seponering av behandlingen bør derfor unngås.

## Natrium

Brilique inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Tikagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en mild hemmer av CYP3A4. Tikagrelor er også et P-glykoprotein (P-gp)-substrat og en svak P-gp-hemmer og kan øke eksponeringen av P-gp-substrater.

### Legemidler og andre midlers innvirkning på tikagrelor

#### CYP3A4-hemmere

- *Sterke CYP3A4-hemmere:* Samtidig administrasjon av ketokonazol med tikagrelor økte  $C_{\max}$  og AUC for tikagrelor henholdsvis 2,4 ganger og 7,3 ganger.  $C_{\max}$  og AUC for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 89 % og 56 %. Andre sterke CYP3A4-hemmere (klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes å ha en lignende effekt, og samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere med tikagrelor er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
- *Moderate CYP3A4-hemmere:* Samtidig administrasjon av diltiazem med tikagrelor økte  $C_{\max}$  med 69 % og AUC med 2,7 ganger for tikagrelor og reduserte den aktive metabolittens  $C_{\max}$  med 38 %, og AUC var uforandret. Tikagrelor hadde ingen effekt på diltiazemnivåene i plasma. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erytromycin og flukonazol) kan forventes å ha en lignende effekt og kan også administreres sammen med tikagrelor.
- En 2 ganger økning i tikagrelor-eksponering ble observert etter daglig inntak av store mengder grapefruktjuice (3 x 200 ml). Dette omfanget av økt eksponering forventes ikke å være klinisk relevant for de fleste pasienter.

#### CYP3A4-induktorer

Samtidig administrasjon av rifampicin og tikagrelor reduserer  $C_{\max}$  og AUC for tikagrelor med henholdsvis 73 % og 86 %.  $C_{\max}$  for den aktive metabolitten var uforandret, og AUC ble redusert med 46 %. Andre CYP3A-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) kan også forventes å redusere eksponeringen av tikagrelor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og potente CYP3A-induktorer kan redusere eksponering og effekt av tikagrelor og det frarådes derfor samtidig bruk av disse med tikagrelor.

#### Ciklosporin (P-gp og CYP3A hemmer)

Samtidig administrasjon av ciklosporin (600 mg) med tikagrelor, økte  $C_{\max}$  og AUC med henholdsvis 2,3 ganger og 2,8 ganger. AUC for den aktive metabolitten ble økt med 32 % og  $C_{\max}$  ble redusert med 15 % ved samtidig bruk av ciklosporin.

Det er ikke tilgjengelig data på bruk av tikagrelor sammen med andre virkestoffer, som er potente P-gp-hemmere og moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. verapamil og kinidin), som også kan øke tikagrelor-eksponering. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, skal kombinasjonen brukes med forsiktighet.

#### Annet

Klinisk-farmakologiske interaksjonsstudier viste at samtidig administrasjon av tikagrelor med heparin, enoksaparin og ASA eller desmopressin ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til tikagrelor eller den aktive metabolitten eller på ADP-indusert blodplateaggregering sammenlignet med tikagrelor alene. Dersom det er klinisk indisert kan legemidler som endrer hemostasen brukes med forsiktighet i kombinasjon med tikagrelor.

En forsinket og nedsatt eksponering for orale P2Y<sub>12</sub>-hemmere, inkludert tikagrelor og dets aktive metabolitt, er sett hos pasienter med ACS som behandles med morfin (35 % reduksjon i tikagreloreksponeringen). Denne interaksjonen kan være forbundet med redusert gastrointestinal motilitet og gjelde for andre opioider. Den kliniske relevansen er ukjent, men data indikerer et

potensial for redusert tikagrelor-effekt hos pasienter som får tikagrelor og morfin samtidig. Hos pasienter med ACS hvor morfin ikke kan holdes tilbake og hurtig P2Y<sub>12</sub>-hemming er kritisk, kan det vurderes å bruke en parenteral P2Y<sub>12</sub>-hemmer.

### Tikagrelors innvirkning på andre legemidler

#### Legemidler som metaboliseres av CYP3A4

- *Simvastatin*: Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatin økte C<sub>max</sub> med 81 % og AUC med 56 % for simvastatin og økte C<sub>max</sub> med 64 % og AUC med 52 % for simvastatinsyre, med enkelte doble eller triple økninger. Samtidig administrasjon av tikagrelor med simvastatindoser på over 40 mg daglig kan føre til bivirkninger av simvastatin og bør avveies mot mulige fordeler. Simvastatin hadde ingen effekt på tikagrelornivåene i plasma. Tikagrelor kan ha en lignende effekt på lovastatin. Samtidig bruk av tikagrelor og doser med simvastatin eller lovastatin større enn 40 mg er ikke anbefalt.
- *Atorvastatin*: Samtidig administrasjon av atorvastatin og tikagrelor økte C<sub>max</sub> med 23 % og AUC med 36 % for atorvastatinsyre. En lignende økning i AUC og C<sub>max</sub> ble observert for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse økningene anses ikke som klinisk signifikante.
- En tilsvarende effekt på andre statiner som metaboliseres av CYP3A4, kan ikke utelukkes. Pasienter i PLATO som fikk tikagrelor, tok en rekke statiner uten bekymring for statin-sikkerhet blant de 93 % av PLATO-gruppen som tok disse legemidlene.

Tikagrelor er en svak CYP3A4-inhibitor. Samtidig administrasjon av tikagrelor og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller ergotalkaloider) er ikke anbefalt da tikagrelor kan øke eksponeringen av disse legemidlene.

#### P-gp-substrater (inkludert digoksin, ciklosporin)

Samtidig administrasjon av tikagrelor og digoksin økte C<sub>max</sub> med 75 % og AUC med 28 % for digoksin. De gjennomsnittlige digoksinnivåene økte med ca. 30 % ved samtidig administrasjon med tikagrelor, og noen individuelle maksimumsverdier økte til det dobbelte. Ved tilstedeværelse av digoksin ble ikke C<sub>max</sub> og AUC for tikagrelor eller den aktive metabolitten påvirket. Det anbefales derfor å iverksette relevant klinisk monitorering og/eller laboratoriemonitorering hvis det gis P-gp-avhengige legemidler med smal terapeutisk indeks, som digoksin, samtidig med tikagrelor. Tikagrelor påvirket ikke blodverdier av ciklosporin. Effekten av tikagrelor på andre P-gp-substrater er ikke blitt studert.

#### Legemidler som metaboliseres av CYP2C9

Samtidig administrasjon av tikagrelor og tolbutamid ga ingen endring i plasmanivåene for noen av legemidlene, noe som antyder at tikagrelor ikke er en CYP2C9-hemmer og sannsynligvis ikke vil endre den CYP2C9-medierte metabolismen av legemidler som warfarin og tolbutamid.

#### Rosuvastatin

Tikagrelor kan påvirke renal utskillelse av rosuvastatin, og øke risikoen for akkumulering av rosuvastatin. Selv om nøyaktig mekanisme ikke er kjent, førte samtidig bruk av tikagrelor og rosuvastatin i noen tilfeller til nedsatt nyrefunksjon, økt CPK-nivå og rbdomyolyse.

#### Perorale kontraseptiver

Samtidig administrasjon av tikagrelor og levonorgestrel og etinyløstradiol økte etinyløstradioleksponeringen med ca. 20 %, men endret ikke farmakokinetikken til levonorgestrel. Det forventes ingen klinisk relevant effekt på perorale kontraseptiver når levonorgestrel og etinyløstradiol administreres sammen med tikagrelor.

#### Legemidler som er kjent for å indukere bradykardi

På grunn av observasjoner av hovedsakelig asymptomatiske ventrikkelpauser og bradykardi bør det utvises forsiktighet når tikagrelor administreres samtidig med legemidler som er kjent for å indukere bradykardi (se pkt. 4.4). Det ble imidlertid ikke observert noen tegn på klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studien etter samtidig administrasjon av ett eller flere legemidler som er kjent

for å indukere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere diltiazem og verapamil og 4 % digoksin).

#### Annen samtidig behandling

I kliniske studier ble tikagrelor etter vanlig praksis administrert sammen med ASA, protonpumpehemmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere og angiotensinreseptorblokkere etter behov mot andre samtidige tilstander over lang tid, og også heparin, lavmolekylær heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hemmere over kort tid (se pkt. 5.1). Samtidig administrasjon med ett eller flere legemidler som er kjent for å indukere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere (slik som diltiazem og verapamil) og 4 % digoksin) ble observert i PLATO. Det ble ikke funnet noen tegn på klinisk signifikante interaksjoner med disse legemidlene.

Samtidig administrasjon av tikagrelor og heparin, enoksaparin eller desmopressin hadde ingen effekt på aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller faktor Xa-analyse. På grunn av potensielle farmakodynamiske interaksjoner bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av tikagrelor og legemidler som er kjent for å endre hemostasen.

På grunn av rapporter om unormale blødninger i huden med SSRI (f.eks. paroksetin, sertralin og citalopram) bør det utvises forsiktighet ved administrasjon av SSRI sammen med tikagrelor da dette kan øke risikoen for blødning.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet under behandling med tikagrelor.

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tikagrelor hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Tikagrelor er ikke anbefalt under graviditet.

### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tikagrelor og dens aktive metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tikagrelor skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Tikagrelor hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Tikagrelor har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under behandling med tikagrelor har svimmelhet og forvirring vært rapportert. Pasienter som opplever disse symptomene bør derfor være varsomme når de kjører bil eller bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til tikagrelor er evaluert i to store fase 3 utfallsstudier (PLATO og PEGASUS) som inkluderte mer enn 39 000 pasienter (se pkt. 5.1).

I PLATO var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger enn de på klopido­grel (7,4 % vs. 5,4 %). I PEGASUS var det en høyere andel av pasientene på tikagrelor som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger sammenlignet med ASA-behandling alene (16,1 % for tikagrelor 60 mg med ASA vs. 8,5 % for ASA-behandling alene).

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med tikagrelor var blødning og dyspné (se pkt. 4.4).

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er identifisert i studier eller er rapportert etter markedsføring med tikagrelor (tabell 1).

Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklassesystem. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene rangert etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 1. Bivirkninger klassifisert etter frekvens og organklassesystem (SOC)**

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>			Tumorblødninger <sup>a</sup>	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Blødninger ved blodlidelser <sup>b</sup>			Trombotisk trombocytopenisk purpura <sup>c</sup>
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet inkludert angioødem <sup>c</sup>	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hyperurikemi <sup>d</sup>	Urinsyregikt		
<i>Psykiatriske lidelser</i>			Forvirring	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet, synkope, hodepine	Intrakraniell blødning <sup>m</sup>	
<i>Øyesykdommer</i>			Blødning i øyet <sup>c</sup>	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Vertigo	Blødning i øret	
<i>Hjertesykdommer</i>				Bradyarytmi, AV-blokk <sup>c</sup>
<i>Karsykdommer</i>		Hypotensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Dyspné	Blødninger i respirasjonsorganene <sup>f</sup>		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Gastrointestinal blødning <sup>g</sup> , diaré, kvalme,	Retroperitoneal blødning	

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
		dyspepsi, fortsoppelse		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Blødning i underhud eller hud <sup>h</sup> , utslett, kløe		
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			Muskelblødning <sup>i</sup>	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Urinveisblødning <sup>j</sup>		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Blødninger i kjønnsorganer <sup>k</sup>	
<i>Undersøkelser</i>		Økt blodkreatinin <sup>d</sup>		
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Blødning etter prosedyre, blødning ved traumer <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> f.eks. blødning i forbindelse med blærekreft, mangelkreft, tykktarmskreft

<sup>b</sup> f.eks. økt tendens til blåmerker, spontant hematoma, hemoragisk diatese

<sup>c</sup> Identifisert ved erfaring etter markedsføring

<sup>d</sup> Frekvenser tatt fra laboratorieobservasjoner (Urinsyreøkninger til > øvre normalgrense fra baseline under eller innenfor referanseområdet. Kreatininøkninger på > 50 % fra baseline.) og ikke absolutt frekvens for bivirkningsrapportering.

<sup>e</sup> f. eks. konjunktivall, retinal, intraokulær blødning

<sup>f</sup> f. eks. neseblødning, hemoptyse

<sup>g</sup> f. eks. gingival blødning, rektalblødning, blødende magesår

<sup>h</sup> f. eks. ekkymose, blødning i huden, petekkier

<sup>i</sup> f. eks. hemartrose, muskelblødning

<sup>j</sup> f. eks. hematuri, hemoragisk cystitt

<sup>k</sup> f. eks. vaginal blødning, haematospermia, postmenopausal blødning

<sup>l</sup> f. eks. kontusjon, traumatisk hematoma, traumatisk blødning

<sup>m</sup> dvs. spontan, prosedyrerelatert eller traumatisk intrakraniell blødning

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Blødning

#### *Funn av blødninger i PLATO*

Sammendrag av blødningshyppighet i PLATO-studien vises i tabell 2.

**Tabell 2 Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier estimater ved 12 måneder (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig N=9235</b>	<b>Klopidogrel N=9186</b>	<b>p-verdi*</b>
PLATO totalt alvorlig	11,6	11,2	0,4336
PLATO alvorlig fatal/livstruende	5,8	5,8	0,6988
Ikke-CABG PLATO alvorlig	4,5	3,8	0,0264
Ikke-prosedural PLATO alvorlig	3,1	2,3	0,0058
PLATO totalt alvorlig + mindre	16,1	14,6	0,0084
Ikke-prosedural PLATO alvorlig + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definert alvorlig	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definert alvorlig + mindre	11,4	10,9	0,3272

#### **Definisjoner av blødningskategorier:**

**alvorlig fatal/livstruende blødning:** Klinisk manifisert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller ≥ 4 røde celleenheter transfundert; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjertetamponade; eller med hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer eller operasjon.

**alvorlig annet:** Klinisk manifisert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin eller 2-3 røde celleenheter transfundert; eller betydelig svekkelse.

**mindre blødning:** Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning.

**TIMI alvorlig blødning:** Klinisk manifisert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller intrakraniell blødning.

**TIMI mindre blødning:** Klinisk manifisert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

\*p-verdi er beregnet fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

Tikagrelor og klopidogrel viste ingen forskjell i frekvens av PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, PLATO totalt alvorlig blødning, TIMI alvorlig blødning eller TIMI mindre blødning (tabell 2). Det forekom imidlertid flere PLATO-kombinerte alvorlige + mindre blødninger med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel. Noen få pasienter i PLATO hadde fatale blødninger: 20 (0,2 %) for tikagrelor og 23 (0,3 %) for klopidogrel (se pkt. 4.4).

Alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, sammenfallende lidelser, samtidig behandling og medisinsk historie, inkludert tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall, ga ingen forutsigelse hverken om total eller ikke prosedyre-relatert PLATO alvorlig blødning. Ingen spesiell gruppe kunne derfor identifiseres for å ha risiko for blødning.

#### **CABG-relatert blødning:**

I PLATO hadde 42 % av de 1584 pasientene (12 % av gruppen) som gjennomgikk operasjon med bypassgraft til koronararterie (CABG) en PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, og det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene. Fatal CABG-blødning forekom hos 6 pasienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

#### **Blødning som ikke var relatert til CABG eller annen prosedyre:**

Det var ingen forskjell mellom tikagrelor og klopidogrel for ikke-CABG PLATO-definert alvorlig fatal/livstruende blødning, men PLATO-definert totalt alvorlig, TIMI alvorlig og TIMI alvorlig + Mindre blødning var vanligere med tikagrelor. Og da man fjernet alle prosedyrerelaterte blødninger, forekom det flere blødninger med tikagrelor enn med klopidogrel (tabell 2). Avbrudd av behandlingen på grunn av blødning som ikke var relatert til noen prosedyre, forekom hyppigere med tikagrelor (2,9 %) enn med klopidogrel (1,2 %; p<0,001).

### Intrakraniell blødning:

Det var flere intrakranielle blødninger som ikke var relatert til noen prosedyre, med tikagrelor (n=27 blødninger hos 26 pasienter, 0,3 %) enn med klopidogrel (n=14 blødninger, 0,2 %), og av disse var det 11 fatale blødninger med tikagrelor og 1 fatal blødning med klopidogrel. Det var ingen forskjell i samlet antall fatale blødninger.

### Funn av blødninger i PEGASUS

De samlede resultatene av blødningshendelser i PEGASUS-studien er vist i tabell 3.

**Tabell 3 – Analyse av alle blødningshendelser, Kaplan-Meier estimater ved 36 måneder (PEGASUS)**

	<b>Tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig + ASA N=6958</b>		<b>ASA alene N=6996</b>	
<b>Sikkerhetsendepunkter</b>	<b>KM %</b>	<b>Hazard ratio (95 % KI)</b>	<b>KM %</b>	<b>p-verdi</b>
<b>TIMI-definerte blødningskategorier</b>				
TIMI alvorlig	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Intrakraniell blødning (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Andre TIMI alvorlige	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI alvorlig eller mindre	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI alvorlig eller mindre eller som krever medisinsk hjelp	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
<b>PLATO-definerte blødningskategorier</b>				
PLATO alvorlig	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatal/livstruende	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Andre PLATO alvorlige	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO alvorlig eller mindre	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

#### Definisjoner på blødningskategorier:

**TIMI alvorlig:** Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER kliniske åpnebare tegn på blødning forbundet med et fall i hemoglobin (Hb) på  $\geq 50$  g/l, eller når Hb ikke er tilgjengelig, et fall i haematokrit (Hct) på 15 %.

**Fatal:** En blødningshendelse som førte til død innen 7 dager.

**ICH:** Intrakraniell blødning.

**Andre TIMI alvorlige:** Ikke-fatal ikke-ICH TIMI alvorlig blødning.

**TIMI mindre:** Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

**TIMI som krever medisinsk hjelp:** Krever intervensjon, ELLER som medfører sykehusinnleggelse, ELLER som krever utredning.

**PLATO alvorlig fatal/livstruende:** Fatal blødning, ELLER enhver intrakraniell blødning ELLER intraperikardial med hjertetamponade, ELLER med with hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer/inotroper eller kirurgi, ELLER klinisk manifestert med  $> 50$  g/l reduksjon i hemoglobin eller  $\geq 4$  enheter med transfunderte røde blodceller.

**PLATO alvorlig andre:** Betydelig svekkelse, ELLER klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin, ELLER 2-3 enheter med transfunderte røde blodceller

**PLATO mindre:** Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning



I PEGASUS var TIMI alvorlig blødning ved tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig, høyere enn for ASA alene. Ingen økt blødningsrisiko var sett for fatale blødninger og kun en mindre økning i intrakranielle blødninger ble observert sammenlignet med ASA-behandling alene. Det var få fatale blødninger i studien, 11 (0,3 %) for tikagrelor 60 mg og 12 (0,3 %) for behandling med ASA alene. Den observerte økte risikoen for TIMI alvorlige blødninger med tickgrelor 60 mg var først og fremst på grunn av en høyere hyppighet av Andre TIMI alvorlige blødninger drevet av hendelser i gastrointestinal SOC.

Økt blødning tilsvarende TIMI alvorlige blødninger ble observert for blødningskategoriene TIMI alvorlig eller mindre og PLATO alvorlig og PLATO alvorlig eller mindre (se tabell 3). Seponering av behandlingen på grunn av blødning var vanligere med tikagrelor 60 mg sammenlignet med ASA-behandling alene (henholdsvis 6,2 % og 1,5 %). De fleste av disse blødningene var av lav alvorlighetsgrad (klassifisert som TIMI som krever medisinsk hjelp), f.eks. neseblødning, blåmerker og hematomer.

Blødningprofilen til tikagrelor 60 mg var konsistent på tvers av flere forhåndsdefinerte undergrupper (f. eks. på alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, samtidige sykdommer, samtidig behandling og medisinsk historie) for TIMI alvorlig, TIMI alvorlig eller mindre og PLATO alvorlige blødningshendelser.

#### Intrakranielle blødninger:

Spontane intrakranielle blødninger (ICH) ble rapportert med tilsvarende frekvens for tikagrelor 60 mg og ASA-behandling alene (n=13, 0,2 % i begge behandlingsgruppene). Traumatisk og prosedyremessige ICH viste en mindre økning ved behandling med tikagrelor 60 mg (n=15, 0,2 %) sammenlignet med ASA-behandling alene (n=10, 0,1 %). Det var seks fatale ICH med tikagrelor 60 mg og 5 fatale ICH med ASA-behandling alene. Forekomsten av intrakranielle blødninger var lav i begge behandlingsgruppene gitt den betydelige komorbiditeten og kardiovaskulære risikofaktorer i populasjonen som ble undersøkt.

#### Dyspné

Dyspné, som er en følelse av åndenød, er rapportert av pasienter behandlet med tikagrelor. I PLATO ble dyspné-bivirkninger (dyspné, hviledyspné, anstrengelsesdyspné, paroksysmal nokturnal dyspné og nokturnal dyspné), når kombinert, rapportert hos 13,8 % av pasientene som ble behandlet med tikagrelor og hos 7,8 % av pasientene som ble behandlet med klopidogrel. Hos 2,2 % av pasientene som fikk tikagrelor og hos 0,6 % av pasientene som tok klopidogrel vurderte den utprøvende lege at dyspnéen var relatert til behandlingen i PLATO-studien og få var alvorlige (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (se pkt. 4.4). De fleste rapporterte symptomer på dyspné var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og de fleste ble rapportert som engangsepisoder tidlig etter behandlingsstart.

Sammenlignet med klopidogrel kan pasienter som har astma/kols og som behandles med tikagrelor, ha en økt risiko for å få en ikke alvorlig dyspné (3,29 % tikagrelor versus 0,53 % klopidogrel) og alvorlig dyspné (0,38 % tikagrelor versus 0,00 % klopidogrel). I absolutte termer var denne risikoen høyere enn i den totale PLATO-gruppen. Tikagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller KOLS (se pkt. 4.4).

Ca. 30 % av alle episoder var borte innen 7 dager. PLATO-studien inkluderte pasienter med kongestiv hjertesvikt, KOLS eller astma ved baseline. Disse pasientene, samt eldre pasienter, rapporterte oftere om dyspné. 0,9 % av pasientene som tok tikagrelor, avbrøt behandlingen med studiens virkestoff på grunn av dyspné sammenlignet med 0,1 % som tok klopidogrel. Den høyere forekomsten av dyspné med tikagrelor er ikke forbundet med ny eller forverret hjerte- eller lungesykdom (se pkt. 4.4). Tikagrelor påvirker ikke målinger av lungefunksjon.

I PEGASUS ble dyspné rapportert hos 14,2 % av pasientene som fikk tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig og hos 5,5 % av pasientene som fikk ASA alene. Som i PLATO, var de fleste rapporterte dyspné-bivirkningene av mild til moderat alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4). Pasientene som rapporterte om dyspné var ofte eldre og hadde hyppigere dyspné, KOLS eller astma ved baseline.

#### Undersøkelser

Forhøyede urinsyrenivåer: I PLATO-studien økte urinsyre i serum til over den øvre grensen av det normale hos 22 % av pasientene som fikk tikagrelor, sammenlignet med 13 % av pasientene som fikk klopidogrel. De tilsvarende tallene for PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % og 5,5 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo. Den gjennomsnittlige urinsyrekonentrasjonen i serum økte ca. 15 % med tikagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % med klopidogrel. Etter at behandlingen var avsluttet, ble den redusert til ca. 7 % for tikagrelor, mens det ikke ble observert noen reduksjon for klopidogrel. I PEGASUS ble det funnet en reversibel økning i gjennomsnittlige urinsyrenivåer på 6,3 % og 5,6 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg og 60 mg sammenlignet med en 1,5 % nedgang i placebogruppen. I PLATO var frekvensen av urinsyregikt 0,2 % for tikagrelor versus 0,1 % for klopidogrel. De tilsvarende tallene for urinsyregikt i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % og 1,1 % for henholdsvis tikagrelor 90 mg, 60 mg og placebo.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### 4.9 Overdosering

Tikagrelor blir godt tolerert i enkeltdoser opptil 900 mg. Gastrointestinal toksisitet var dosebegrensende i en studie med økende enkeltdoser. Andre kliniske relevante bivirkninger som kan opptre ved overdose, omfatter dyspné og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

Ved en overdose kan de ovennevnte bivirkningene oppstå og EKG-monitorering bør vurderes.

Det finnes foreløpig ingen kjent antidot som reverserer effekten av tikagrelor, og tikagrelor er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2). Behandling av overdose skal skje i henhold til standard medisinsk praksis på stedet. Forventet virkning av for høy tikagrelor-dose er forlenget periode med blødningsrisiko forbundet med blodplatehemming. Blodplatestransfusjon er sannsynligvis ikke til klinisk nytte hos pasienter med blødning (se pkt 4.4). Hvis det oppstår blødning, skal det iverksettes andre relevante støttetiltak.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

#### Virkningsmekanisme

Brilique inneholder tikagrelor som tilhører den kjemiske klassen syklopentyl-triasolopyrimidiner (CPTP) som er en oral, direktevirkende, selektiv og reversibelt bundet P2Y<sub>12</sub>-reseptorantagonist som hindrer ADP-mediert P2Y<sub>12</sub> avhengig blodplateaktivering og -aggregering. Tikagrelor hindrer ikke ADP-binding, men når bundet til P2Y<sub>12</sub> reseptoren hindrer den ADP-indusert signaltransduksjon. Siden blodplater tar del i initieringen og/eller utviklingen av trombotiske komplikasjoner ved aterosklerotisk sykdom, har hemming av blodplatefunksjon vist å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser som død, myokardialt infarkt eller slag.

Tikagrelor øker også lokale endogene adenosinnivåer ved å hemme nukleosidtransportøren ENT-1 (equilibrative nucleoside transporter-1).

Tikagrelor er vist å forsterke følgende adenosin-induserte effekter hos friske personer og hos pasienter med ACS: vasodilatasjon (målt ved økninger av koronar blodgjennomstrømning hos friske frivillige og ACS-pasienter; hodepine), hemming av blodplatefunksjon (i humant fullblod *in vitro*) og dyspné. Men en kobling mellom de observerte økningene i adenosin og kliniske utfall (f.eks: sykkelighet-dødelighet) har ikke blitt klarlagt.

## Farmakodynamiske effekter

### Innsettende effekt

Hos pasienter på ASA og med stabil koronararteriesykdom (CAD) viste tikagrelor en rask farmakologisk effekt, demonstrert ved en gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) på ca. 41 % 0,5 timer etter startdosen på 180 mg, med en maksimal IPA-effekt på 89 % innen 2-4 timer etter dosering, som ble opprettholdt i 2-8 timer. 90 % av pasientene oppnådde IPA > 70 % innen 2 timer etter dosering.

### Avtakende effekt

Dersom en CABG-prosedyre er planlagt, er det en økt risiko for blødning med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ved seponering mindre enn 96 timer før prosedyren.

### Bytte fra klopidogrel

Bytte fra klopidogrel 75 mg til tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig resulterte i en absolutt IPA-økning på 26,4 % og bytte fra tikagrelor til klopidogrel førte til en absolutt IPA-reduksjon på 24,5 %. Pasienter kan bytte fra klopidogrel til tikagrelor uten at platehemmendeeffekt reduseres (se pkt. 4.2).

## Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske dokumentasjonen for effekt og sikkerhet av tikagrelor er derivert fra to fase 3-studier:

- PLATO-studien [PLATelet Inhibition and Patient Otcomes], en sammeligning av tikagrelor med klopidogrel, begge gitt i kombinasjon med ASA eller annen standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54-studien [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], en sammenligning av tikagrelor i kombinasjon med ASA med ASA-behandling alene.

### PLATO-studien (akutt koronarsyndrom)

PLATO-studien som omfattet 18624 pasienter som i løpet av de siste 24 timer hadde hatt begynnende symptomer på ustabil angina (UA), hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI), og ble først behandlet medisinsk, eller med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller med CABG.

### Klinisk effekt

Som tillegg til daglig ASA var tikagrelor 90 mg to ganger daglig bedre enn 75 mg klopidogrel daglig for å forebygge det sammensatte endepunktet kardiovaskulær [CV] død, hjerteinfarkt [MI] eller slag, der forskjellen skyldtes kardiovaskulær død og hjerteinfarkt. Pasientene fikk 300 mg startdose med klopidogrel (600 mg var mulig dersom de fikk PCI) eller 180 mg tikagrelor.

Dette resultatet vistes tidlig (absolutt risiko-reduksjon [ARR] 0,6 % og relativ risiko-reduksjon [RRR] på 12 % etter 30 dager), med en kontinuerlig behandlingseffekt over hele 12-månedersperioden, som ga ARR 1,9 % per år med RRR på 16 %. Dette antyder at det er gunstig å behandle pasienter med tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig i 12 måneder (se pkt. 4.2). Behandling av 54 ACS-pasienter med tikagrelor fremfor klopidogrel vil hindre 1 aterosklerotisk hendelse. Behandling av 91 pasienter vil hindre ett kardiovaskulært dødsfall (se fig. 1 og tabell 4).

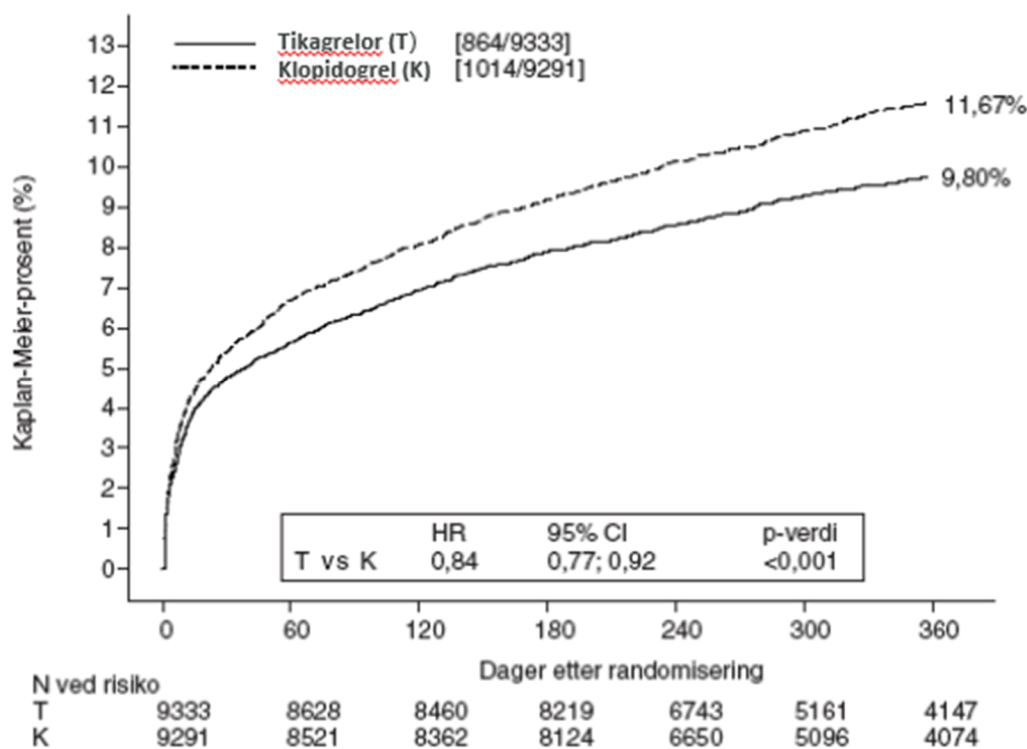
Den overlegne behandlingseffekten av tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ser ut til å være konsekvent på tvers av mange subgrupper, inkludert vekt, kjønn, eventuell tidligere diabetes mellitus, forbigående iskemisk anfall eller slag uten blødning, eller revaskularisering, samtidige behandlinger inkludert hepariner, GpIIb/IIIa-hemmere og protonpumpehemmere (se pkt. 4.5), endelig indeks hendelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA), og behandlingsalternativ bestemt ved randomisering (invasiv eller medisinsk).

Det ble observert en svakt signifikant behandlingsinteraksjon i forhold til region, der hazard ratio (HR) for det primære endepunktet favoriserer tikagrelor i resten av verden, men favoriserer klopidogrel i

Nord-Amerika, som representerte ca. 10 % av den samlede populasjonen som ble studert (p-verdi på interaksjon=0,045). Forklarende analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosen. For eksempel ble det observert redusert effekt av tikagrelor med økende ASA-doser. Kontinuerlig daglige ASA-doser sammen med tikagrelor bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser estimert risiko for første hendelse av det sammensatte effektendepunktet.

**Figur 1 – Analyse av det primære klinisk sammensatte effektendepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PLATO)**



Tikagrelor reduserte forekomsten av det primære sammensatte endepunktet sammenlignet med klopidogetrel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populasjonen (tabell 4). Brilique 90 mg 2 ganger daglig sammen med lavdose ASA kan derfor brukes hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-økning [NSTEMI] eller hjerteinfarkt med ST-økning [STEMI], inkludert pasienter som behandles medisinsk og de som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller bypassgraft til koronararterie (CABG).

**Tabell 4. Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg 2 ganger daglig (% pasienter med hendelser) N=9333</b>	<b>Klopidogetrel 75 mg én gang daglig (% pasienter med hendelser) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/vr)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% KI)</b>	<b>p-verdi</b>
Kardiovaskulær død/hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasivt tiltak	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medisinsk tiltak	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>

Kardiovaskulær død	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Slag	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Totalmortalitet, hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulær død, totale hjerteinfarkt, slag, SRI, RI, TIA, andre ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Totalmortalitet	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Sikker stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = absolutt risiko-reduksjon; RRR = relativ risiko-reduksjon = (1-hazard-ratio) x 100 %. En negativ RRR-verdi indikerer en relativ risiko-økning.

<sup>b</sup> Ekskluderer stille hjerteinfarkt.

<sup>c</sup> SRI = alvorlig tilbakevendende iskemi; RI = tilbakevendende iskemi; TIA = forbigående iskemisk anfall; ATE = arteriell trombosehendelse. Total hjerteinfarkt inkluderer stille hjerteinfarkt, med datoen for hendelsen satt til datoen det ble oppdaget.

<sup>d</sup> Nominell signifikansverdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ved forhåndsdefinert hierarkisk testing.

### PLATO genetisk substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotyping av 10285 pasienter i PLATO-studien gav muligheten til å sammenligne effekt og genotypegrupper i PLATO-resultatene. Tikagrelors overlegne evne til å redusere alvorlige kardiovaskulære hendelser sammenlignet med klopidogrel ble ikke signifikant påvirket av pasientens CYP2C19- eller ABCB1-genotype. På samme måte som i den samlede PLATO-studien, var det ingen forskjell i samlet PLATO alvorlig blødning mellom tikagrelor og klopidogrel, uansett CYP2C19- eller ABCB1-genotype. Ikke-CABG PLATO alvorlig blødning økte med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel hos pasienter med et eller flere CYP2C19 tap av allelfunksjon, men på lignende måte som for klopidogrel hos pasienter uten tap av allelfunksjon.

### *Kombinert effekt- og sikkerhetssammensetning*

Den kombinerte effekt- og sikkerhetssammensetning (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, slag eller PLATO-definert "Totalt Alvorlig" blødning) indikerer at effektfordelen ved tikagrelor sammenlignet med klopidogrel ikke utlignes av de alvorlige blødningshendelsene (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257) i løpet av 12 måneder etter akutt koronarsyndrom.

### *Klinisk sikkerhet*

#### Holter-substudie:

For å studere forekomsten av ventrikulære pauser og andre arytmiepisoder i PLATO-studien, utførte utprøverne Holter-monitorering i et utvalg på nesten 3000 pasienter. For ca. 2000 av disse ble det registrert målinger både i den akutte fasen av det akutte koronarsyndromet (ACS) og etter én måned. Den primære variabelen var forekomsten av ventrikulære pauser  $\geq 3$  sekunder. Det var flere pasienter som hadde ventrikulære pauser med tikagrelor (6,0 %) enn med klopidogrel (3,5 %) i den akutte fasen, og henholdsvis 2,2 % og 1,6 % etter én måned (se pkt. 4.4). Økningen i ventrikulære pauser i den akutte fasen av ACS var mer uttalt enn hos tikagrelor-pasientene med tidligere CHF (9,2 % versus 5,4 % hos pasienter uten tidligere CHF; for klopidogrel-pasienter, 4,0 % hos de med versus 3,6 % hos de uten tidligere CHF). Denne ubalansen var ikke tilstede etter en måned: 2,0 % mot 2,1 % for tikagrelor-pasienter hhv. med og uten tidligere CHF; og 3,8 % mot 1,4 % med klopidogrel. Det var imidlertid ingen uheldige kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalansen (inkludert ved innsetting av pacemaker) i denne pasientpopulasjonen.

### PEGASUS-studien (Tidligere hjerteinfarkt)

PEGASUS TIMI-54-studien var en hendelsesdrevet, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe, internasjonal multisenterstudie med 21 162 pasienter for å undersøke forebygging av aterotrombotiske hendelser med tikagrelor gitt i 2 doser (enten 90 mg 2 ganger daglig eller 60 mg

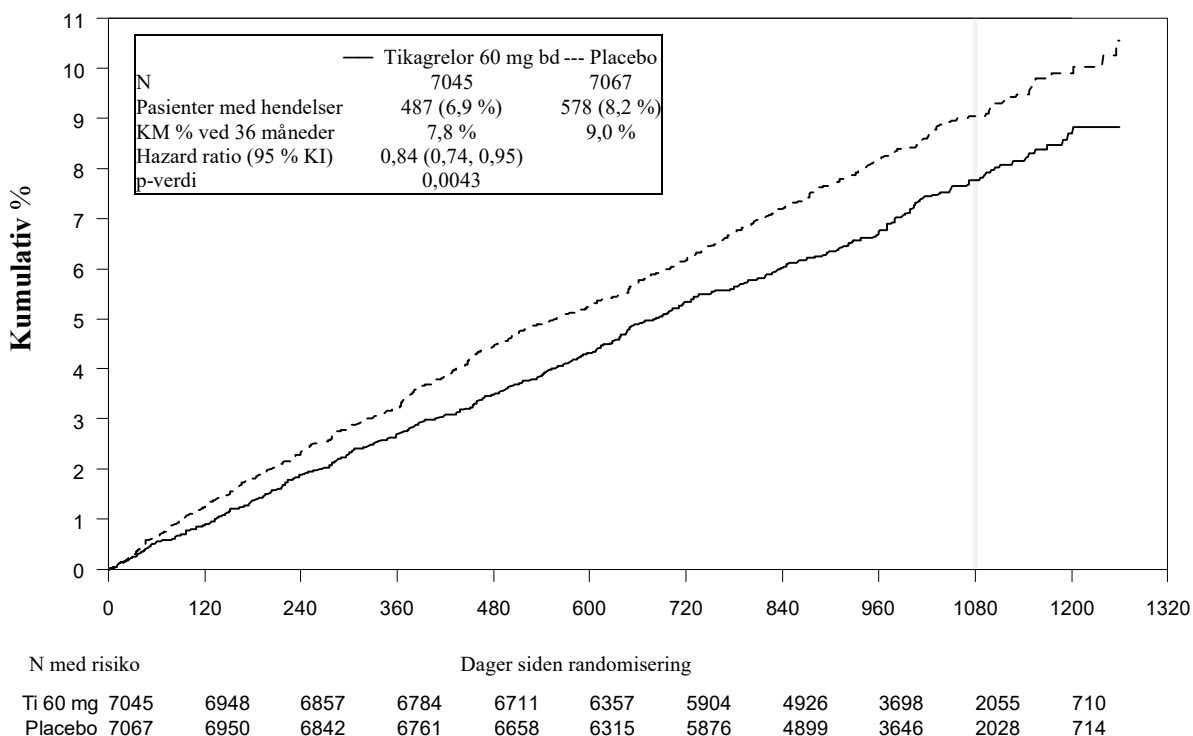
2 ganger daglig) kombinert med lavdose ASA (75-150 mg) sammenlignet med ASA-behandling alene hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og med andre riskofaktorer for aterotrombose.

Pasientene kunne delta i studien dersom de var 50 år eller eldre og hadde et tidligere hjerteinfarkt (1 til 3 år før randomisering) og hadde minst en av følgende risikofaktorer for aterotrombose: alder  $\geq 65$  år, diabetes mellitus som krevde medisiner, et andre tidligere hjerteinfarkt, bekreftet koronararteriesykdom i flere blodkar eller kronisk alvorlig nyresykdom.

Pasientene kunne ikke delta i studien om det var planlagt bruk av en P2Y<sub>12</sub>-reseptorantagonist, dipyridamol, kilostazol eller antikoagulasjonsbehandling i løpet av studieperioden, dersom de hadde en blødningslidelse eller en historie med iskemisk slag eller intrakraniell blødning, en tumor i sentralnervesystemet eller unormal intrakranielle blodkar, dersom de hadde hatt en gastrointestinal blødning innen de 6 siste månedene eller omfattende kirurgi innen de 30 siste dagene.

### Klinisk effekt

**Figur 2 – Analyse av det primære kliniske sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag (PEGASUS)**



**Tabell 5 – Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (PEGASUS)**

	Tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig +ASA N=7045			ASA alene N=7067		p-verdi
Karakteristika	Pasienter med hendelser	KM %	HR (95 % KI)	Pasienter med hendelser	KM %	
Primært endepunkt						
Sammensatt endepunktkardio vaskulær død/hjerteinfarkt /slag	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
Hjerteinfarkt (MI)	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Slag	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundære endepunkt						
Kardiovaskulær død	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4%	-
Totalmortalitet	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2%	-

Hazard ratio and p-verdier er beregnet for tikagrelor vs. ASA-behandling alene fra Cox proportional hazards modell med behandlingsgruppen som den eneste forklarende variabel.

KM prosentandel kalkulert ved 36 måneder.

Merknad: Antallet som hadde første hendelse av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag er det faktiske antallet med første hendelse for hver av disse utfalene og summerer ikke opp til antall hendelser i det sammensatte endepunktet

(s) Indikerer statistisk signifikans.

KI = Konfidensintervall; CV = Kardiovaskulær; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Hjerteinfarkt; N = Antall pasienter.

Både 60 mg og 90 mg tikagrelor 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA var overlegne i forhold til ASA alene for forebygging av aterotrombotiske hendelser (sammensatt endepunkt: kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) med en konsistent behandlingseffekt under hele studieperioden med en relativ risikoreduksjon (RRR) på 16 % og en absolutt risikoreduksjon (ARR) på 1,27 % for tikagrelor 60 mg, og 15 % RRR og 1,19 % ARR for tikagrelor 90 mg.

Selv om effektprofilene samsvarte mellom 90 mg og 60 mg finnes det holdepunkter for at den laveste dosen har en bedre toleranse- og sikkerhetsprofil med hensyn til risiko for blødning og dyspné. Kun Brilique 60 mg 2 ganger daglig sammen med ASA er derfor anbefalt til forebygging av aterotrombotiske hendelser (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og en høy risiko for å utvikle en aterotrombotisk hendelse.

I forhold til ASA alene, reduserte tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig signifikant det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag. Hvert av legemidlene bidro til reduksjonen i det primære sammensatte endepunktet (Kardiovaskulær død 17 % RRR og hjerteinfarkt 16 % RRR og slag 25 % RRR).

RRR for det sammensatte endepunktet fra 1 til 360 dager (17 % RRR) og fra 361 dager og utover (16 % RRR) samsvarte. Det er begrensede data på effekt og sikkerhet av Brilique utover 3 år med forlenget behandling.

Det var ingen holdepunkter på nytten (ingen reduksjon i det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag, men en økning i alvorlig blødning) når tikagrelor 60 mg 2 ganger daglig ble initiert hos kliniske stabile pasienter >2 år etter hjerteinfarkt eller mer enn et år etter avsluttet tidligere ADP-reseptorhemmer behandling (se også pkt. 4.2).

#### *Klinisk sikkerhet*

Frekvensen av seponering ved tikagrelor 60 mg på grunn av blødninger og dyspné var høyere hos pasienter > 75 år (42 %) enn hos yngre pasienter (variasjon: 23-31 %), med en forskjell mot placebo på mer enn 10 % (42 % vs. 29 %) hos pasienter > 75 år.

#### Pediatrik populasjon

I en randomisert, dobbelblindet fase 3-studie med parallelle grupper (HESTIA 3) ble 193 pediatriske pasienter (i alderen 2 til < 18 år) med sigdcellesykdom randomisert til å få enten placebo eller tikagrelor ved doser på 15 mg til 45 mg to ganger daglig avhengig av kroppsvekt. Tikagrelor resulterte i en median platehemming på 35 % før dosering og 56 % to timer etter dosering ved steady state.

Tikagrelor ga ikke behandlingsgevinst sammenlignet med placebo med tanke på hyppighet av vasookklusive kriser.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Brilique i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for akutt koronarsyndrom (ACS) og et tidligere hjerteinfarkt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Tikagrelor viser lineær farmakokinetikk, og eksponering av tikagrelor og den aktive metabolitten (AR-C124910XX) er omtrentlig doseproporsjonal opptil 1260 mg.

#### Absorpsjon

Absorpsjonen av tikagrelor er rask, med en median  $t_{max}$  på ca. 1,5 timer. Dannelsen av den viktigste sirkulerende metabolitten AR-C124910XX (også aktiv) fra tikagrelor skjer raskt, med en median  $t_{max}$  på ca. 2,5 timer. Etter en peroral enkeltdose av tikagrelor 90 mg i fastende tilstand hos friske individer, er  $C_{max}$  529 ng/ml og AUC er 3451 ng\*t/ml. Metabolittforholdene er 0,28 for  $C_{max}$  og 0,42 for AUC. Farmakokinetikken til tikagrelor og AR-C124910XX hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt var generelt lik som i populasjonen for akutt koronarsyndrom. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av PEGASUS-studien var median  $C_{max}$  for tikagrelor 391 ng/ml og AUC for tikagrelor 60 mg var 3801 ng \* time/ml ved steady-state.  $C_{max}$  for tikagrelor 90 mg var 627 ng/ml og AUC var 6255 ng \* time/ml ved steady-state.

Den gjennomsnittlige, absolutte biotilgjengeligheten for tikagrelor ble beregnet til 36 %. Inntak av et fettrikt måltid resulterte i en 21 % økning i AUC for tikagrelor og 22 % reduksjon i  $C_{max}$  for den aktive metabolitten, men hadde ingen innvirkning på  $C_{max}$  for tikagrelor eller AUC for den aktive metabolitten. Disse små endringene anses som minimalt klinisk signifikante. Tikagrelor kan derfor gis med eller uten mat. Både tikagrelor og den aktive metabolitten er P-gp-substrater.

Smeltetabletter med tikagrelor som ble oppløst i spytt og svelget uten vann, eller suspendert i vann og administrert gjennom en nasogastrisk sonde, var bioekvivalente til hele filmdrasjerte tabletter (AUC og  $C_{max}$  innenfor 80-125 % for tikagrelor og den aktive metabolitt). Når smeltetabletten ble oppløst i spytt og svelget med vann var AUC for tikagrelor lik, mens  $C_{max}$  var omtrent 15 % lavere enn for den filmdrasjerte tabletten. Det er ikke sannsynlig at den lille forskjellen i  $C_{max}$  er klinisk relevant.



### Distribusjon

Steady-state-distribusjonsvolumet for tikagrelor er 87,5 L. Tikagrelor og den aktive metabolitten bindes i stor grad til plasmaprotein hos mennesker (> 99,0 %).

### Biotransformasjon

CYP3A4 er det viktigste enzymet som metaboliserer tikagrelor. Dannelsen av den aktive metabolitten og dens interaksjon med andre CYP3A-substrater går fra aktivering til hemming.

Den viktigste metabolitten til tikagrelor er AR-C124910XX, som også er aktiv vist ved *in vitro*-binding til blodplate-P2Y<sub>12</sub> ADP-reseptoren. Den systemiske eksponeringen for den aktive metabolitten er ca. 30-40 % av den som oppnås for tikagrelor.

### Eliminasjon

Tikagrelor elimineres primært via levermetabolisme. Ved administrasjon av radiomerket tikagrelor gjenfinnes gjennomsnittlig ca. 84 % av dosen (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Gjenfunnet tikagrelor og den aktive metabolitten i urin var begge under 1 % av dosen. Den primære eliminasjonsveien for den aktive metabolitten er sannsynligvis via gallesekresjon. Gjennomsnittlig  $t_{1/2}$  var ca. 7 timer for tikagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolitten.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Høyere eksponeringer av tikagrelor (ca. 25 % for både  $C_{max}$  og AUC) og den aktive metabolitten ble observert hos eldre ( $\geq 75$  år) ACS-pasienter sammenlignet med yngre pasienter ved farmakokinetisk populasjonsanalyse. Disse forskjellene anses ikke som klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

#### Pediatrik populasjon

Begrensede data er tilgjengelig hos barn med sigdcellesykdom (se pkt. 4.2 og 5.1).

I HESTIA 3-studien fikk pasienter i alderen 2 til < 18 år med vekt  $\geq 12$  til  $\leq 24$  kg, > 24 til  $\leq 48$  kg og > 48 kg administrert tikagrelor som pediatrike dispergerbare tablett på 15 mg ved doser på henholdsvis 15, 30 og 45 mg to ganger daglig. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser varierte gjennomsnittlig AUC fra 1095 ng\*t/ml til 1458 ng\*t/ml. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  varierte fra 143 ng/ml til 206 ng/ml ved steady state.

#### Kjønn

Høyere eksponeringer av tikagrelor og den aktive metabolitten ble observert hos kvinner sammenlignet med menn. Forskjellene anses ikke som klinisk signifikante.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering av tikagrelor var ca. 20 % lavere og eksponering av den aktive metabolitten var ca. 17 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Hos pasienter med terminal nyresvikt som fikk hemodialyse, var AUC og  $C_{max}$  av tikagrelor 90 mg administrert på en dialysefri dag 38 % og 51 % høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. En tilsvarende økning i eksponering ble observert når tikagrelor ble administrert rett før dialyse (henholdsvis 49 % og 61 %). Dette viser at tikagrelor ikke er dialyserbart. Eksponering for den aktive metabolitten økte i mindre grad (AUC 13-14 % og  $C_{max}$  17-36 %). Effekten av tikagrelor på hemming av blodplateaggregering (IPA) var uavhengig av dialyse hos pasienter med terminal nyresvikt og tilsvarende som hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

$C_{max}$  og AUC for tikagrelor var hhv. 12 % og 23 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med tilsvarende friske pasienter, men IPA-effekten av tikagrelor var tilsvarende mellom de to gruppene. Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Tikagrelor er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og det finnes ingen farmakokinetisk informasjon fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter som

hadde moderat eller alvorlig økning i en eller flere leverfunksjonstester ved baseline, var plasmakonsentrasjonene for tikagrelor tilsvarende eller noe høyere sammenlignet med de som ikke hadde økninger ved baseline. Dosejusteringer er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Etnisitet

Pasienter av asiatiske opprinnelse har en gjennomsnittlig 39 % høyere biotilgjengelighet sammenlignet med kaukasiske pasienter. Pasienter som identifiserte seg som svarte, hadde 18 % lavere biotilgjengelighet for tikagrelor sammenlignet med kaukasiske pasienter. I kliniske farmakologiske studier var eksponeringen ( $C_{\max}$  og AUC) av tikagrelor hos japanske pasienter ca. 40 % (20 % etter justering for kroppsvekt) høyere enn hos kaukasiske pasienter. Eksponeringen hos pasienter som selv identifiserte seg som spanske eller latinske var tilsvarende til den for kauasiere.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data for tikagrelor og dens viktigste metabolitt indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Gastrointestinal irritasjon ble observert hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsnivåer (se pkt. 4.8).

Hos hunnrotter ga høye doser med tikagrelor økt forekomst av tumorer i uterus (adenokarsinomer) og en økt forekomst av leveradenomer. Årsaksmekanismen til tumorer i uterus er sannsynligvis hormonell ubalanse som kan lede til tumorer hos rotter. Årsaksmekanismen for leveradenomer er sannsynligvis en gnagerspesifikk enzyminduksjon i leveren. Det anses derfor som lite sannsynlig at kreftfunnene er relevante for mennesker.

Hos rotter ble det sett mindre alvorlige utviklingsanomalier hos avkom hvis moren fikk toksiske doser (sikkerhetsmargin på 5.1). Hos kaniner var det en liten forsinkelse i lever- og skjelettutvikling hos fostre der moren fikk høye, men ikke toksiske doser (sikkerhetsmargin på 4.5).

Studier av rotter og kaniner har vist reproduktiv toksisitet med noe redusert vektøkning hos moren og redusert neonatal levedyktighet og fødselsvekt, med forsinket vekst. Tikagrelor førte til uregelmessige sykluser (for det meste forlengede sykluser) hos hunnrotter, men innvirket ikke på generell fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Farmakokinetiske studier som er utført med radiomerket tikagrelor, har vist at tikagrelor og dens metabolitter utskilles i morsmelk hos rotter (se pkt. 4.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mannitol (E421)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Krysspovidon (E1202)  
Xylitol (E967)  
Vannfritt kalsiumhydrogenfosfat (E341)  
Natriumstearylfumarat  
Hydroksypropylcellulose (E463)  
Kolloidal vannfri silika

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Perforerte endoseblisterpakninger av Al/Al med 8 eller 10 tabletter; esker med 10 x 1 tabletter (1 blisterpakning), esker med 56 x 1 tabletter (7 blisterpakninger) og esker med 60 x 1 tabletter (6 blisterpakninger).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/655/012-014

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. desember 2010

Dato for siste fornyelse: 17. juli 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 60 mg filmdrasjerte tabletter  
ticagrelor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg ticagrelor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter  
180 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/655/007 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/10/655/008 56 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/10/655/009 60 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/10/655/010 168 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/10/655/011 180 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

brilique 60 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 60 mg tabletter  
ticagrelor

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Sol/månesymbol

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
KALENDERBLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 60 mg tabletter  
ticagrelor

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Man Tirs Ons Tors Fre Lør Søn  
Sol/måne-symbol

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg filmdrasjerte tabletter  
ticagrelor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ticagrelor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
100x1 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter  
180 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

brilique 90 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
PERFORERT ENDOSEBLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg tablettar  
ticagrelor

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg tabletter  
ticagrelor

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Sol/måne-symbol

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
KALENDERBLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg tabletter  
ticagrelor

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn  
Sol/måne-symbol



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg smeltetabletter  
ticagrelor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver smeltetablett inneholder 90 mg ticagrelor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 x 1 smeltetabletter  
56 x 1 smeltetabletter  
60 x 1 smeltetabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFÖRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/655/012 10 x 1 smeltetabletter  
EU/1/10/655/013 56 x 1 smeltetabletter  
EU/1/10/655/014 60 x 1 smeltetabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

brilique 90 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
PERFORERT ENDOSEBLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg smeltetabletter  
ticagrelor

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Brilique 60 mg filmdrasjerte tabletter tikagrelor

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Brilique er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Brilique
3. Hvordan du bruker Brilique
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Brilique
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Brilique er og hva det brukes mot

##### Hva Brilique er

Brilique inneholder et virkestoff som kalles tikagrelor. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles "blodplatehemmere".

##### Hva Brilique brukes mot

Brilique i kombinasjon med acetylsalisylsyre (en annen blodplatehemmer), skal bare brukes av voksne. Du har fått dette legemidlet fordi du har hatt:

- et hjerteinfarkt for mer enn ett år siden

Det reduserer sjansen din for å få et nytt hjerteinfarkt, slag eller å dø av en sykdom som har tilknytning til hjertet ditt eller blodårene dine.

##### Hvordan Brilique virker

Brilique påvirker celler som kalles "blodplater" (trombocytter). Disse svært små blodcellene hjelper til med å stoppe blødninger ved klumpe seg sammen for å tette små hull i blodårer som er kuttet opp eller skadet.

Blodplatene kan imidlertid danne propper på innsiden av syke/skadde blodårer i hjertet og hjernen. Dette kan være svært farlig fordi:

- proppen kan stoppe blodgjennomstrømmingen fullstendig. Dette kan forårsake hjerteinfarkt (myokardinfarkt) eller slag, eller
- proppen kan delvis blokkere blodårene til hjertet. Dette kan redusere blodgjennomstrømmingen til hjertet og kan gi brystmerter som kommer og går (kalles "ustabil angina").

Brilique hjelper til med å hindre klumping av blodplater. Dette reduserer sjansen for at det dannes en blodpropp som kan redusere blodgjennomstrømmingen.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Brilique

##### Bruk ikke Brilique:

- dersom du er allergisk overfor tikagrelor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du har blødninger nå.
- dersom du har hatt slag forårsaket av hjerneblødning.
- dersom du har alvorlig leversykdom.
- dersom du tar noen av de følgende legemidlene:
  - ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
  - klaritromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
  - nefazodon (et legemiddel mot depresjon)
  - ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS)

Bruk ikke Brilique hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Dersom du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Brilique:

- dersom du har økt blødningsrisiko på grunn av:
  - en nylig alvorlig skade
  - nylig operasjon (inkludert tannoperasjon, spør tannlegen din om dette)
  - du har en sykdom som påvirker blodkoagulasjonen
  - nylig blødning fra magen eller tarmen (som magesår eller polypper i tykktarmen)
- dersom du skal opereres (inkludert tannoperasjon) mens du tar Brilique. Dette er på grunn av den økte blødningsrisikoen. Legen din kan be deg slutte å ta dette legemidlet 5 dager før operasjon.
- dersom hjerteslagene er unormalt lave (færre en 60 slag per minutt) og du ikke allerede har på plass en innretning som regulerer hjerterytmen (pacemaker).
- dersom du har astma eller andre lungeproblemer eller pustevansker.
- dersom pustemønsteret ditt blir uregelmessig, som at pusten blir raskere eller langsommere, eller med korte pustepauser. Legen vil avgjøre om du trenger ytterligere undersøkelser.
- dersom du har problemer med leveren eller tidligere har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din.
- dersom en blodprøve du har tatt viser mer enn normal mengde av urinsyre

Dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller dersom du er usikker), snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Dersom du bruker både Brilique og heparin:

- Legen din kan ha behov for å ta en blodprøve av deg for diagnostisk testing, dersom det er mistanke om en sjelden blodplatelidelse forårsaket av heparin. Det er viktig at du informerer legen din om at du bruker både Brilique og heparin, siden Brilique kan påvirke den diagnostiske testen.

### **Barn og ungdom**

Brilique anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Brilique**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Brilique kan endre virkemåten for enkelte medisiner og fordi noen medisiner kan ha en effekt på Brilique.

Informér legen din eller en apotekfarmasøyt dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- rosuvastatin (legemiddel som brukes til å behandle høyt kolesterol)
- mer enn 40 mg daglig av enten simvastatin eller lovastatin (medisiner som brukes til å behandle høyt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum)
- fenytoin, karbamazepin og fenobarbital (brukes for å kontrollere epileptiske anfall)
- digoksin (brukes til å behandle hjertesvikt)
- cyklosporin (brukes til å nedsette immunsystemet)
- kinidin og diltiazem (brukes til å behandle unormal hjerterytme)

- betablokkere og verapamil (brukes til å behandle høyt blodtrykk)
- morfin og andre opioider (brukes til å behandle alvorlige smerter)

Det er spesielt viktig at du informerer legen din eller apotekfarmasøyt dersom du tar noen av følgende medisiner som øker blødningsrisikoen:

- "perorale antikoagulanter", som ofte kalles "blodfortynnende midler", blant annet warfarin.
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (forkortet NSAID) som ofte tas som smertestillende midler, slik som ibuprofen og naproksen.
- selektive serotoninreopptakshemmere (forkortet SSRI) som tas mot depresjon, slik som paroksetin, sertralin og citalopram.
- andre medisiner slik som ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner), klaritromycin brukes til å behandle bakterieinfeksjoner), nefazadon (et legemiddel mot depresjon), ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS), cisaprid (brukes til å behandle halsbrann/sure oppstøt), ergotalkaloider (brukes til å behandle migrene og hodeverk).

Siden du tar Brilique kan du ha en økt risiko for blødning dersom legen din gir deg legemidler som løser opp blodpropper, slik som streptokinase eller alteplase. Informer legen din om dette.

### **Graviditet og amming**

Det anbefales ikke å bruke Brilique hvis du er gravid eller kan komme til å bli gravid. Kvinner bør bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet mens de tar dette legemidlet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet hvis du ammer. Legen din vil fortelle deg om fordeler og risiko ved å ta Brilique i løpet av denne tiden.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Brilique antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vær varsom når du kjører bil eller bruker maskiner dersom du føler deg svimmel eller forvirret når du tar dette legemidlet.

### **Natriuminnhold**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Brilique**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

- Den vanlige dosen er én tablett på 60 mg 2 ganger daglig. Fortsett å ta Brilique så lenge legen sier det.
- Ta dette legemidlet på omtrent samme tid hver dag (f.eks. én tablett om morgenen og én om kvelden).

### **Inntak av Brilique sammen med andre legemidler som hindrer dannelse av blodpropper**

Legen din vil sannsynligvis også be deg ta acetylsalisylsyre. Dette er et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til å hindre dannelse av blodpropp. Legen din vil fortelle deg hvor mye du skal ta (vanligvis mellom 75-150 mg daglig).

### **Hvordan du bruker Brilique**

- Du kan ta tablett med eller uten mat.
- Du kan sjekke når du sist tok en Brilique-tablett ved å se på blisterpakningen. Det er en sol (for morgen) og en måne (for kveld). Dette vil hjelpe deg å huske om du har tatt dosen.

### **Dersom du har problemer med å svelge tablettene**

Dersom du har problemer med å svelge tablettene kan du knuse dem og blande med vann som følger:

- Knus tablettene til et fint pulver
- Hell pulveret i et halvt glass vann
- Rør og drikk umiddelbart
- For å sikre at det ikke er noe medisin igjen, så skyll det tomme glasset med nok et halvt glass vann og drikk det

Dersom du er på sykehus, kan tablettene blandes med litt vann og gis gjennom en sonde via nesene (nasogastrisk sonde).

### **Dersom du tar for mye av Brilique**

Dersom du tar mer Brilique enn du skal, må du kontakte lege eller straks oppsøke legevakt. Ta med deg legemiddelpakningen. Du kan ha økt risiko for blødning.

### **Dersom du har glemt å ta Brilique**

- Hvis du glemmer å ta en dose, så ta neste dose som normalt.
- Du skal ikke ta dobbel dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Brilique**

Ikke slutt å ta Brilique før du har snakket med legen. Ta dette legemidlet regelmessig og så lenge legen din forskriver det. Dersom du stopper med å ta Brilique, kan det øke sjansen din for å få et nytt hjerteinfarkt eller slag eller dø av en sykdom som har forbindelse med hjertet ditt eller blodårer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Brilique påvirker dannelsen av blodpropper, så de fleste bivirkningene er forbundet med blødninger. Blødninger kan oppstå hvor som helst i kroppen. Noen blødninger er vanlige (som blåmerker og neseblod). Alvorlige blødninger er sjeldne, men kan være livstruende.

### **Kontakt lege straks dersom du merker noen av de følgende bivirkningene. Du kan trenge øyeblikkelig legehjelp:**

- **Blødning i hjernen eller på innsiden av skallen er en mindre vanlig bivirkning og kan gi tegn på slag, slik som:**
  - plutselig nummenhet eller svakhet i arm, ben eller ansikt, spesielt hvis det bare er på den ene siden av kroppen
  - plutselig forvirring, talevansker eller vansker med å forstå andre
  - plutselige vansker med å gå eller tap av balanse eller koordinasjon
  - plutselig følelse av svimmelhet eller plutselig kraftig hodepine uten kjent årsak
- **Tegn på blødning som:**
  - alvorlig blødning eller blødning du ikke får kontroll over
  - uventede blødninger eller blødninger som varer lenge
  - rosa, rød eller brun urin
  - oppkast av rødt blod eller oppkast som ser ut som 'kaffe-grut'
  - rød eller sort avføring (ser ut som tjære)
  - hoster opp eller kaster opp blodklumper
- **Besvimelse**
  - Et midlertidig tap av bevissthet på grunn av et plutselig fall i blodgjennomstrømningen til hjernen (vanlige)



- **Tegn på blodleivingsproblemer kalt trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) som:**
  - Feber og lillafargede flekker (kalles purpura) på huden eller inne i munnen, med eller uten gulning av huden eller øynene (gulsott), ekstrem tretthet som ikke kan forklares, eller forvirring

#### **Snakk med legen hvis du merker noen av følgende bivirkninger:**

- **Følelse av kortpustethet.** Dette er svært vanlig. Det kan komme av hjertelidelsen din eller ha en annen årsak, eller det kan være en bivirkning av Brilique. Kortpustethet forbundet med Brilique er vanligvis mild og beskrevet som en plutselig, uventet higen etter luft som vanligvis skjer ved hvile og kan forekomme i de første ukene av behandlingen og som forsvinner for mange. Snakk med legen hvis du merker at kortpustetheten blir verre eller varer lenge. Legen din vil avgjøre om dette skal behandles eller undersøkes nærmere.

#### **Andre mulige bivirkninger**

##### **Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)**

- Høyt urinsyrenivå i blodet (målt med tester)
- Blødninger forårsaket av blodsykdom

##### **Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)**

- Blåmerker
- Hodepine
- Følelse av svimmelhet eller at rommet snurrer
- Diaré eller fordøyelsesvansker
- Kvalme
- Forstoppelse
- Utslett
- Kløe
- Sterke smerter og hevelse i leddene – dette kan være tegn på urinsyregikt
- Følelse av svimmelhet eller ørhet eller få tåkesyn – dette er tegn på lavt blodtrykk
- Neseblødning
- Mer enn normal blødning etter operasjoner eller fra kutt (for eksempel ved barbering) og sår
- Blødninger fra magens slimhinne (magesår)
- Blødende tannkjøtt

##### **Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)**

- Allergisk reaksjon: utslett, kløe, hovent ansikt, hovne lepper eller hoven tunge kan være tegn på en allergisk reaksjon
- Forvirring
- Synsforstyrrelser forårsaket av blod i øyne
- Vaginal blødning som er sterkere eller skjer på andre tider enn dine normale menstruasjonsperioder
- Blødninger inne i ledd og muskler som fører til smertefull hevelse
- Blod i ørene
- Indre blødning, dette kan føre til svimmelhet eller ørhet

##### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**

- Unormalt lav puls/hjertefrekvens (vanligvis under 60 slag per minutt)

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Brilique

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Brilique

- Virkestoffet er tikagrelor. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg tikagrelor.
- Andre innholdsstoffer er:  
*Tablettkjerne:* mannitol (E421), kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, natriumstivelsesglykolat type A, hydroksypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

*Tablettens filmdrasjering:* hypromellose (E464), titandioksid (E171), makrogol 400, sort jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172).

### Hvordan Brilique ser ut og innholdet i pakningen

Filmdrasjert tablett: Tablettene er runde, bikonvekse, rosa, filmdrasjerte og er merket med "60" over "T" på den ene siden.

Brilique leveres i:

- standard blisterpakninger (med sol/måne-symboler) i esker på 60 og 180 tabletter
- kalenderblisterpakninger (med sol/måne-symboler) i esker på 14, 56 og 168 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

Tilvirker:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57  
Södertälje  
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Brilique 90 mg filmdrasjerte tabletter** tikagrelor

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Brilique er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Brilique
3. Hvordan du bruker Brilique
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Brilique
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Brilique er og hva det brukes mot**

##### **Hva Brilique er**

Brilique inneholder et virkestoff som kalles tikagrelor. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles "blodplatehemmere".

##### **Hva Brilique brukes mot**

Brilique i kombinasjon med acetylsalisylsyre (en annen blodplatehemmer), skal bare brukes av voksne. Du har fått dette legemidlet fordi du har hatt:

- et hjerteinfarkt, eller
- ustabil angina (angina eller brystmerter som ikke er godt kontrollert)

Det reduserer sjansen din for å få et nytt hjerteinfarkt, slag eller å dø av en sykdom som har tilknytning til hjertet ditt eller blodårene dine.

##### **Hvordan Brilique virker**

Brilique påvirker celler som kalles "blodplater" (trombocytter). Disse svært små blodcellene hjelper til med å stoppe blødninger ved klumpe seg sammen for å tette små hull i blodårer som er kuttet opp eller skadet.

Blodplatene kan imidlertid danne propper på innsiden av syke/skadde blodårer i hjertet og hjernen. Dette kan være svært farlig fordi:

- proppen kan stoppe blodgjennomstrømningen fullstendig. Dette kan forårsake hjerteinfarkt (myokardinfarkt) eller slag, eller
- proppen kan delvis blokkere blodårene til hjertet. Dette kan redusere blodgjennomstrømningen til hjertet og kan gi brystmerter som kommer og går (kalles "ustabil angina").

Brilique hjelper til med å hindre klumping av blodplater. Dette reduserer sjansen for at det dannes en blodpropp som kan redusere blodgjennomstrømningen.

## 2. Hva du må vite før du bruker Brilique

### Bruk ikke Brilique:

- dersom du er allergisk overfor tikagrelor eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har blødninger nå.
- dersom du har hatt slag forårsaket av hjerneblødning.
- dersom du har alvorlig leversykdom.
- dersom du tar noen av de følgende legemidlene:
  - ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
  - klaritromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
  - nefazodon (et legemiddel mot depresjon)
  - ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS)

Bruk ikke Brilique hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Dersom du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Brilique:

- dersom du har økt blødningsrisiko på grunn av:
  - en nylig alvorlig skade
  - nylig operasjon (inkludert tannoperasjon, spør tannlegen din om dette)
  - du har en sykdom som påvirker blodkoagulasjonen
  - nylig blødning fra magen eller tarmen (som magesår eller polypper i tykktarmen)
- dersom du skal opereres (inkludert tannoperasjon) mens du tar Brilique. Dette er på grunn av den økte blødningsrisikoen. Legen din kan be deg slutte å ta dette legemidlet 5 dager før operasjon.
- dersom hjerteslagene er unormalt lave (færre en 60 slag per minutt) og du ikke allerede har på plass en innretning som regulerer hjerterytmen (pacemaker).
- dersom du har astma eller andre lungeproblemer eller pustevansker.
- dersom pustemønsteret ditt blir uregelmessig, som at pusten blir raskere eller langsommere, eller med korte pustepauser. Legen vil avgjøre om du trenger ytterligere undersøkelser.
- dersom du har problemer med leveren eller tidligere har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din.
- dersom en blodprøve du har tatt viser mer enn normal mengde av urinsyre.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller dersom du er usikker), snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Dersom du bruker både Brilique og heparin:

- Legen din kan ha behov for å ta en blodprøve av deg for diagnostisk testing, dersom det er mistanke om en sjelden blodplatelidelse forårsaket av heparin. Det er viktig at du informerer legen din om at du bruker både Brilique og heparin, siden Brilique kan påvirke den diagnostiske testen.

### Barn og ungdom

Brilique anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og Brilique

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Brilique kan endre virkemåten for enkelte medisiner og fordi noen medisiner kan ha en effekt på Brilique.

Informér legen din eller en apotekfarmasøyt dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- rosuvastatin (legemiddel som brukes til å behandle høyt kolesterol)

- mer enn 40 mg daglig av enten simvastatin eller lovastatin (medisiner som brukes til å behandle høyt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum)
- fenytoin, karbamazepin og fenobarbital (brukes for å kontrollere epileptiske anfall)
- digoksin (brukes til å behandle hjertesvikt)
- cyklosporin (brukes til å nedsette immunsystemet)
- kinidin og diltiazem (brukes til å behandle unormal hjerterytme)
- betablokkere og verapamil (brukes til å behandle høyt blodtrykk)
- morfin og andre opioider (brukes til å behandle alvorlige smerter)

Det er spesielt viktig at du informerer legen din eller apotekfarmasøyt dersom du tar noen av følgende medisiner som øker blødningsrisikoen:

- "perorale antikoagulanter", som ofte kalles "blodfortynnende midler", blant annet warfarin.
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (forkortet NSAID) som ofte tas som smertestillende midler, slik som ibuprofen og naproxen.
- selektive seretoninreopptakshemmere (forkortet SSRI) som tas mot depresjon, slik som paroksetin, sertralin og citalopram.
- andre medisiner slik som ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner), klaritromycin brukes til å behandle bakterieinfeksjoner), nefazadon (et legemiddel mot depresjon), ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS), cisaprid (brukes til å behandle halsbrann/sure oppstøt), ergotalkaloider (brukes til å behandle migrene og hodeverk).

Siden du tar Brilique kan du ha en økt risiko for blødning dersom legen din gir deg legemidler som løser opp blodpropper, slik som streptokinase eller alteplase. Informer legen din om dette.

### **Graviditet og amming**

Det anbefales ikke å bruke Brilique hvis du er gravid eller kan komme til å bli gravid. Kvinner bør bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet mens de tar dette legemidlet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet hvis du ammer. Legen din vil fortelle deg om fordeler og risiko ved å ta Brilique i løpet av denne tiden.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Brilique antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vær varsom når du kjører bil eller bruker maskiner dersom du føler deg svimmel eller forvirret når du tar dette legemidlet.

### **Natriuminnhold**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Brilique**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

- Startdosen er to tabletter samtidig (dose på 180 mg). Denne dosen vil vanligvis gis til deg på sykehuset.
- Etter denne startdosen er vanlig dose én tablett på 90 mg to ganger daglig inntil 12 måneder med mindre legen din sier noe annet.
- Ta dette legemidlet på omtrent samme tid hver dag (f.eks. én tablett om morgenen og én om kvelden).

### **Inntak av Brilique sammen med andre legemidler som hindrer dannelse av blodpropper**

Legen din vil sannsynligvis også be deg ta acetylsalisylsyre. Dette er et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til å hindre dannelse av blodpropp. Legen din vil fortelle deg hvor mye du skal ta (vanligvis mellom 75-150 mg daglig).

### **Hvordan du bruker Brilique**

- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Du kan sjekke når du sist tok en Brilique-tablett ved å se på blisterpakningen. Det er en sol (for morgen) og en måne (for kveld). Dette vil hjelpe deg å huske om du har tatt dosen.

### **Dersom du har problemer med å svelge tablettene**

Dersom du har problemer med å svelge tablettene kan du knuse dem og blande med vann som følger:

- Knus tablettene til et fint pulver
- Hell pulveret i et halvt glass vann
- Rør og drikk umiddelbart
- For å sikre at det ikke er noe medisin igjen, så skyll det tomme glasset med nok et halvt glass vann og drikk det

Dersom du er på sykehus, kan tablettene blandes med litt vann og gis gjennom en sonde via nesen (nasogastrisk sonde).

### **Dersom du tar for mye av Brilique**

Dersom du tar mer Brilique enn du skal, må du kontakte lege eller straks oppsøke legevakt. Ta med deg legemiddelpakningen. Du kan ha økt risiko for blødning.

### **Dersom du har glemt å ta Brilique**

- Hvis du glemmer å ta en dose, så ta neste dose som normalt.
- Du skal ikke ta dobbel dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Brilique**

Ikke slutt å ta Brilique før du har snakket med lege. Ta dette legemidlet regelmessig og så lenge legen din forskriver det. Dersom du stopper med å ta Brilique, kan det øke sjansen din for å få et nytt hjerteinfarkt eller slag eller dø av en sykdom som har forbindelse med hjertet ditt eller blodårer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Brilique påvirker dannelsen av blodpropper, så de fleste bivirkningene er forbundet med blødninger. Blødninger kan oppstå hvor som helst i kroppen. Noen blødninger er vanlige (som blåmerker og neseblod). Alvorlige blødninger er sjeldne, men kan være livstruende.

### **Kontakt lege straks dersom du merker noen av de følgende bivirkningene. Du kan trenge øyeblikkelig legehjelp:**

- **Blødning i hjernen eller på innsiden av skallen er en mindre vanlig bivirkning og kan gi tegn på slag, slik som:**
  - plutselig nummenhet eller svakhet i arm, ben eller ansikt, spesielt hvis det bare er på den ene siden av kroppen
  - plutselig forvirring, talevansker eller vansker med å forstå andre
  - plutselige vansker med å gå eller tap av balanse eller koordinasjon
  - plutselig følelse av svimmelhet eller plutselig kraftig hodepine uten kjent årsak



- **Tegn på blødning som:**
  - alvorlig blødning eller blødning du ikke får kontroll over
  - uventede blødninger eller blødninger som varer lenge
  - rosa, rød eller brun urin
  - oppkast av rødt blod eller oppkast som ser ut som ‘kaffegrut’
  - rød eller sort avføring (ser ut som tjære)
  - hoster opp eller kaster opp blodklumper
- **Besvimelse**
  - Et midlertidig tap av bevissthet på grunn av et plutselig fall i blodgjennomstrømningen til hjernen (vanlige)
- **Tegn på blodlevringsproblemer kalt trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) som:**
  - Feber og lillafargede flekker (kalles purpura) på huden eller inne i munnen, med eller uten gulning av huden eller øynene (gulsott), ekstrem tretthet som ikke kan forklares, eller forvirring

#### **Snakk med legen hvis du merker noen av følgende bivirkninger:**

- **Følelse av kortpustethet.** Dette er svært vanlig. Det kan komme av hjertelidelsen din eller ha en annen årsak, eller det kan være en bivirkning av Brilique. Kortpustethet forbundet med Brilique er vanligvis mild og beskrevet som en plutselig, uventet higen etter luft som vanligvis skjer ved hvile og kan forekomme i de første ukene av behandlingen og som forsvinner for mange. Snakk med legen hvis du merker at kortpustetheten blir verre eller varer lenge. Legen din vil avgjøre om dette skal behandles eller undersøkes nærmere.

#### **Andre mulige bivirkninger**

##### **Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)**

- Høyt urinsyrenivå i blodet (målt med tester)
- Blødninger forårsaket av blodsykdom

##### **Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)**

- Blåmerker
- Hodepine
- Følelse av svimmelhet eller at rommet snurrer
- Diaré eller fordøyelsesvansker
- Kvalme
- Forstoppelse
- Utslett
- Kløe
- Sterke smerter og hevelse i leddene – dette kan være tegn på urinsyregikt
- Følelse av svimmelhet eller ørhet eller få tåkesyn – dette er tegn på lavt blodtrykk
- Neseblødning
- Mer enn normal blødning etter operasjoner eller fra kutt (for eksempel ved barbering) og sår
- Blødninger fra magens slimhinne (magesår)
- Blødende tannkjøtt

##### **Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)**

- Allergisk reaksjon: utslett, kløe, hovent ansikt, hovne lepper eller hoven tunge kan være tegn på en allergisk reaksjon
- Forvirring
- Synsforstyrrelser forårsaket av blod i øyne
- Vaginal blødning som er sterkere eller skjer på andre tider enn dine normale menstruasjonsperioder
- Blødninger inne i ledd og muskler som fører til smertefull hevelse

- Blod i ørene
- Indre blødning, dette kan føre til svimmelhet eller ørhet

#### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**

- Unormalt lav puls/hjertefrekvens (vanligvis under 60 slag per minutt)

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Brilique**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Brilique**

- Virkestoffet er tikagrelor. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg tikagrelor.
- Andre innholdsstoffer er:  
*Tablettkjerne:* mannitol (E421), kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, natriumstivelsesglykolat type A, hydroksypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

*Tablettens filmdrasjering:* hypromellose (E464), titandioksid (E171), talkum, makrogol 400, gult jernoksid (E172).

#### **Hvordan Brilique ser ut og innholdet i pakningen**

Filmdrasjert tablett: Tablettene er runde, bikonvekse, gule, filmdrasjerte og er merket med "90" over "T" på den ene siden.

Brilique leveres i:

- standard blisterpakninger (med sol/måne-symboler) i esker på 60 og 180 tabletter
- kalenderblisterpakninger (med sol/måne-symboler) i esker på 14, 56 og 168 tabletter
- perforerte endose blisterpakninger i esker på 100 x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

Tilvirker:

AstraZeneca AB

Gärtunavägen  
SE-152 57  
Södertälje  
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Brilique 90 mg smeltetabletter** tikagrelor

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Brilique er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Brilique
3. Hvordan du bruker Brilique
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Brilique
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Brilique er og hva det brukes mot**

##### **Hva Brilique er**

Brilique inneholder et virkestoff som kalles tikagrelor. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles "blodplatehemmere".

##### **Hva Brilique brukes mot**

Brilique i kombinasjon med acetylsalisylsyre (en annen blodplatehemmer), skal bare brukes av voksne. Du har fått dette legemidlet fordi du har hatt:

- et hjerteinfarkt, eller
- ustabil angina (angina eller brystmerter som ikke er godt kontrollert)

Det reduserer sjansen din for å få et nytt hjerteinfarkt, slag eller å dø av en sykdom som har tilknytning til hjertet ditt eller blodårene dine.

##### **Hvordan Brilique virker**

Brilique påvirker celler som kalles "blodplater" (trombocytter). Disse svært små blodcellene hjelper til med å stoppe blødninger ved klumpe seg sammen for å tette små hull i blodårer som er kuttet opp eller skadet.

Blodplatene kan imidlertid danne propper på innsiden av syke/skadde blodårer i hjertet og hjernen.

Dette kan være svært farlig fordi:

- proppen kan stoppe blodgjennomstrømningen fullstendig. Dette kan forårsake hjerteinfarkt (myokardinfarkt) eller slag, eller
- proppen kan delvis blokkere blodårene til hjertet. Dette kan redusere blodgjennomstrømningen til hjertet og kan gi brystmerter som kommer og går (kalles "ustabil angina").

Brilique hjelper til med å hindre klumping av blodplater. Dette reduserer sjansen for at det dannes en blodpropp som kan redusere blodgjennomstrømningen.

## 2. Hva du må vite før du bruker Brilique

### Bruk ikke Brilique:

- dersom du er allergisk overfor tikagrelor eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har blødninger nå.
- dersom du har hatt slag forårsaket av hjerneblødning.
- dersom du har alvorlig leversykdom.
- dersom du tar noen av de følgende legemidlene:
  - ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
  - klaritromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
  - nefazodon (et legemiddel mot depresjon)
  - ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS)

Bruk ikke Brilique hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Dersom du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Brilique:

- dersom du har økt blødningsrisiko på grunn av:
  - en nylig alvorlig skade
  - nylig operasjon (inkludert tannoperasjon, spør tannlegen din om dette)
  - du har en sykdom som påvirker blodkoagulasjonen
  - nylig blødning fra magen eller tarmen (som magesår eller polypper i tykktarmen)
- dersom du skal opereres (inkludert tannoperasjon) mens du tar Brilique. Dette er på grunn av den økte blødningsrisikoen. Legen din kan be deg slutte å ta dette legemidlet 5 dager før operasjon.
- dersom hjerteslagene er unormalt lave (færre en 60 slag per minutt) og du ikke allerede har på plass en innretning som regulerer hjerterytmen (pacemaker).
- dersom du har astma eller andre lungeproblemer eller pustevansker.
- dersom pustemønsteret ditt blir uregelmessig, som at pusten blir raskere eller langsommere, eller med korte pustepauser. Legen vil avgjøre om du trenger ytterligere undersøkelser.
- dersom du har problemer med leveren eller tidligere har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din.
- dersom en blodprøve du har tatt viser mer enn normal mengde av urinsyre.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller dersom du er usikker), snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Dersom du bruker både Brilique og heparin:

- Legen din kan ha behov for å ta en blodprøve av deg for diagnostisk testing, dersom det er mistanke om en sjelden blodplatelidelse forårsaket av heparin. Det er viktig at du informerer legen din om at du bruker både Brilique og heparin, siden Brilique kan påvirke den diagnostiske testen.

### Barn og ungdom

Brilique anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og Brilique

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Brilique kan endre virkemåten for enkelte medisiner og fordi noen medisiner kan ha en effekt på Brilique.

Informér legen din eller en apotekfarmasøyt dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- rosuvastatin (legemiddel som brukes til å behandle høyt kolesterol)

- mer enn 40 mg daglig av enten simvastatin eller lovastatin (medisiner som brukes til å behandle høyt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum)
- fenytoin, karbamazepin og fenobarbital (brukes for å kontrollere epileptiske anfall)
- digoksin (brukes til å behandle hjertesvikt)
- cyklosporin (brukes til å nedsette immunsystemet)
- kinidin og diltiazem (brukes til å behandle unormal hjerterytme)
- betablokkere og verapamil (brukes til å behandle høyt blodtrykk)
- morfin og andre opioider (brukes til å behandle alvorlige smerter)

Det er spesielt viktig at du informerer legen din eller apotekfarmasøyt dersom du tar noen av følgende medisiner som øker blødningsrisikoen:

- "perorale antikoagulanter", som ofte kalles "blodfortynnende midler", blant annet warfarin.
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (forkortet NSAID) som ofte tas som smertestillende midler, slik som ibuprofen og naproxen.
- selektive seretoninreopptakshemmere (forkortet SSRI) som tas mot depresjon, slik som paroksetin, sertralin og citalopram.
- andre medisiner slik som ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner), klaritromycin brukes til å behandle bakterieinfeksjoner), nefazadon (et legemiddel mot depresjon), ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS), cisaprid (brukes til å behandle halsbrann/sure oppstøt), ergotalkaloider (brukes til å behandle migrene og hodeverk).

Siden du tar Brilique kan du ha en økt risiko for blødning dersom legen din gir deg legemidler som løser opp blodpropper, slik som streptokinase eller alteplase. Informer legen din om dette.

### **Graviditet og amming**

Det anbefales ikke å bruke Brilique hvis du er gravid eller kan komme til å bli gravid. Kvinner bør bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet mens de tar dette legemidlet.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet hvis du ammer. Legen din vil fortelle deg om fordeler og risiko ved å ta Brilique i løpet av denne tiden.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Brilique antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vær varsom når du kjører bil eller bruker maskiner dersom du føler deg svimmel eller forvirret når du tar dette legemidlet.

### **Natriuminnhold**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Brilique**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

- Startdosen er to tabletter samtidig (dose på 180 mg). Denne dosen vil vanligvis gis til deg på sykehuset.
- Etter denne startdosen er vanlig dose én tablett på 90 mg to ganger daglig inntil 12 måneder med mindre legen din sier noe annet.
- Ta dette legemidlet på omtrent samme tid hver dag (f.eks. én tablett om morgenen og én om kvelden).

### **Inntak av Brilique sammen med andre legemidler som hindrer dannelse av blodpropper**

Legen din vil sannsynligvis også be deg ta acetylsalisylsyre. Dette er et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til å hindre dannelse av blodpropp. Legen din vil fortelle deg hvor mye du skal ta (vanligvis mellom 75-150 mg daglig).

### **Hvordan du bruker Brilique**

Ikke åpne blisteret før det er tid for å ta legemidlet.

- Riv opp blisterfolien for å ta ut tablett - ikke trykk den gjennom folien, da tablett kan knuse.
- Legg tablett på tungen og la den løses opp.
- Du kan deretter svelge den med eller uten vann.
- Du kan ta tablett med eller uten mat.

Dersom du er på sykehus, kan tablett blandes med litt vann og gis gjennom en sonde via nesens (nasogastrisk sonde).

### **Dersom du tar for mye av Brilique**

Dersom du tar mer Brilique enn du skal, må du kontakte lege eller straks oppsøke legevakt. Ta med deg legemiddelpakningen. Du kan ha økt risiko for blødning.

### **Dersom du har glemt å ta Brilique**

- Hvis du glemmer å ta en dose, så ta neste dose som normalt.
- Du skal ikke ta dobbel dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Brilique**

Ikke slutt å ta Brilique før du har snakket med legen. Ta dette legemidlet regelmessig og så lenge legen din forskriver det. Dersom du stopper med å ta Brilique, kan det øke sjansen din for å få et nytt hjerteinfarkt eller slag eller dø av en sykdom som har forbindelse med hjertet ditt eller blodårer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Brilique påvirker dannelsen av blodpropper, så de fleste bivirkningene er forbundet med blødninger. Blødninger kan oppstå hvor som helst i kroppen. Noen blødninger er vanlige (som blåmerker og neseblod). Alvorlige blødninger er sjeldne, men kan være livstruende.

### **Kontakt lege straks dersom du merker noen av de følgende bivirkningene. Du kan trenge øyeblikkelig legehjelp:**

- **Blødning i hjernen eller på innsiden av skallen er en mindre vanlig bivirkning og kan gi tegn på slag, slik som:**
  - plutselig nummenhet eller svakhet i arm, ben eller ansikt, spesielt hvis det bare er på den ene siden av kroppen
  - plutselig forvirring, talevansker eller vansker med å forstå andre
  - plutselige vansker med å gå eller tap av balanse eller koordinasjon
  - plutselig følelse av svimmelhet eller plutselig kraftig hodepine uten kjent årsak
- **Tegn på blødning som:**
  - alvorlig blødning eller blødning du ikke får kontroll over
  - uventede blødninger eller blødninger som varer lenge
  - rosa, rød eller brun urin
  - oppkast av rødt blod eller oppkast som ser ut som 'kaffe-grut'
  - rød eller sort avføring (ser ut som tjære)
  - hoster opp eller kaster opp blodklumper



- **Besvimelse**
  - Et midlertidig tap av bevissthet på grunn av et plutselig fall i blodgjennomstrømningen til hjernen (vanlige)
- **Tegn på blodleivingsproblemer kalt trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) som:**
  - Feber og lillafargede flekker (kalles purpura) på huden eller inne i munnen, med eller uten gulning av huden eller øynene (gulsott), ekstrem tretthet som ikke kan forklares, eller forvirring

**Snakk med legen hvis du merker noen av følgende bivirkninger:**

- **Følelse av kortpustethet.** Dette er svært vanlig. Det kan komme av hjertelidelsen din eller ha en annen årsak, eller det kan være en bivirkning av Brilique. Kortpustethet forbundet med Brilique er vanligvis mild og beskrevet som en plutselig, uventet higen etter luft som vanligvis skjer ved hvile og kan forekomme i de første ukene av behandlingen og som forsvinner for mange. Snakk med legen hvis du merker at kortpustetheten blir verre eller varer lenge. Legen din vil avgjøre om dette skal behandles eller undersøkes nærmere.

**Andre mulige bivirkninger**

**Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)**

- Høyt urinsyrenivå i blodet (målt med tester)
- Blødninger forårsaket av blodsykdom

**Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)**

- Blåmerker
- Hodepine
- Følelse av svimmelhet eller at rommet snurrer
- Diaré eller fordøyelsessvanser
- Kvalme
- Forstoppelse
- Utslett
- Kløe
- Sterke smerter og hevelse i leddene – dette kan være tegn på urinsyregikt
- Følelse av svimmelhet eller ørhet eller få tåkesyn – dette er tegn på lavt blodtrykk
- Neseblødning
- Mer enn normal blødning etter operasjoner eller fra kutt (for eksempel ved barbering) og sår
- Blødninger fra magens slimhinne (magesår)
- Blødende tannkjøtt

**Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)**

- Allergisk reaksjon: utslett, kløe, hovent ansikt, hovne lepper eller hoven tunge kan være tegn på en allergisk reaksjon
- Forvirring
- Synsforstyrrelser forårsaket av blod i øyne
- Vaginal blødning som er sterkere eller skjer på andre tider enn dine normale menstruasjonsperioder
- Blødninger inne i ledd og muskler som fører til smertefull hevelse
- Blod i ørene
- Indre blødning, dette kan føre til svimmelhet eller ørhet

**Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**

- Unormalt lav puls/hjertefrekvens (vanligvis under 60 slag per minutt)

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Brilique

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Brilique

- Virkestoffet er tikagrelor. Hver smeltetablett inneholder 90 mg tikagrelor.
- Andre innholdsstoffer er: mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose (E460), krysspovidon (E1202), xylitol (E967), vannfritt kalsiumhydrogenfosfat (E341), natriumstearylfumarat, hydroksypropylcellulose (E463), kolloidal vannfri silika.

### Hvordan Brilique ser ut og innholdet i pakningen

Smeltetablettene er runde, flate, hvite til lys rosa med avskrådde kanter, merket med "90" over "TI" på den ene siden.

Brilique leveres i:

- perforerte endose blisterpakninger i esker på 10 x 1, 56 x 1 og 60 x 1 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Sverige

Tilvirker:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57  
Södertälje  
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
AstraZeneca S.A./N.V.

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).