

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de ticagrelor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos redondos, biconvexos, cor-de-rosa, com a gravação “60” acima de “T” numa face e plano na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brilique, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com

- síndromes coronárias agudas (SCA) ou
- uma história de enfarte do miocárdio (EM) e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doentes a tomarem Brilique devem também tomar uma dose diária de manutenção baixa de AAS de 75-150 mg, exceto se especificamente contraindicado.

Síndromes coronárias agudas

O tratamento com Brilique deve ser iniciado com uma dose de carga única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e depois continuado com 90 mg duas vezes ao dia. O tratamento com Brilique 90 mg duas vezes ao dia é recomendado durante 12 meses, em doentes com SCA exceto se a descontinuação for clinicamente indicada (ver secção 5.1).

História de enfarte do miocárdio

É recomendada a dose de Brilique 60 mg duas vezes ao dia quando é necessário um tratamento prolongado para doentes com uma história de EM de pelo menos um ano e um risco elevado de acontecimento aterotrombótico (ver secção 5.1). O tratamento pode ser iniciado sem interrupção como terapêutica de continuação, após o tratamento inicial de um ano com Brilique 90 mg ou com outra terapêutica com inibidor do recetor da adenosina difosfato (ADP), em doentes com SCA com um elevado risco de um acontecimento aterotrombótico. O tratamento também pode ser iniciado até 2 anos desde o EM, ou durante um ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP. Existem dados limitados na eficácia e segurança de ticagrelor além dos 3 anos de tratamento prolongado.

Caso seja necessário uma mudança, a primeira dose de Brilique deve ser administrada 24 horas após a última dose da terapêutica antiplaquetária.

Omissão de dose

Devem também ser evitadas omissões na terapêutica. Um doente que falhe uma dose de Brilique deverá apenas tomar um comprimido (a sua dose seguinte) no horário habitual.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Ticagrelor não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e a sua utilização nestes doentes é portanto, contraindicada (ver secção 4.3). Está disponível apenas informação limitada em doentes com compromisso hepático moderado. O ajuste da dose não é recomendado, mas ticagrelor deve ser utilizado com precaução (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de ticagrelor em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de ticagrelor em crianças com doença de células falciformes (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Para administração oral.

Brilique pode ser administrado com ou sem alimentos.

Para os doentes que não conseguem engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s), os comprimidos podem ser esmagados num pó fino e misturados em meio copo de água e bebidos imediatamente. O copo deve ser enxaguado com água até meio do copo e deve beber-se o conteúdo. A mistura também pode ser administrada através de uma sonda nasogástrica (CH8 ou maior). É importante passar a sonda nasogástrica por água após a administração da mistura.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.8).
- Hemorragia patológica ativa.
- História de hemorragia intracraniana (ver secção 4.8).
- Compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).
- Administração concomitante de ticagrelor com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir), pois a administração concomitante pode levar a um aumento substancial na exposição a ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico

A utilização de ticagrelor em doentes com risco hemorrágico acrescido conhecido deve ser balanceado, face ao benefício em termos de prevenção de acontecimentos aterotrombóticos (ver secções 4.8 e 5.1). Se clinicamente indicado, ticagrelor deve ser utilizado com precaução nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com uma propensão para hemorragia (p. ex. devido a trauma recente, cirurgia recente, perturbações da coagulação, hemorragia gastrointestinal ativa ou recente) ou que estão em risco aumentado de trauma. A utilização de ticagrelor é contraindicada em doentes com hemorragia patológica ativa, naqueles com uma história de hemorragia intracraniana, e em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

- Doentes com administração concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco hemorrágico (p. ex. medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anticoagulantes orais e/ou fibrinolíticos) nas 24 horas após administração de ticagrelor).

Em voluntários saudáveis a transfusão plaquetária não reverteu o efeito antiplaquetário de ticagrelor e em doentes com hemorragia é improvável que tenha benefício clínico. Considerando que a administração concomitante de ticagrelor com desmopressina não diminuiu o tempo de hemorragia padrão, é improvável que a desmopressina seja eficaz no controlo clínico de acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.5).

A terapêutica antifibrinolítica (ácido aminocaproico ou ácido tranexâmico) e/ou a terapêutica com fator recombinante VIIa podem aumentar a hemostase. Ticagrelor pode ser retomado após a causa da hemorragia ter sido identificada e controlada.

Cirurgia

Os doentes devem ser aconselhados a informar os médicos e dentistas se estiverem a tomar ticagrelor antes da marcação de qualquer cirurgia e antes de tomar qualquer novo medicamento.

Nos doentes PLATO submetidos a *bypass* coronário (CABG), ticagrelor teve mais hemorragias que clopidogrel quando interrompido 1 dia antes da cirurgia, mas uma taxa similar de hemorragias *major* comparativamente a clopidogrel, após suspensão da terapêutica 2 ou mais dias antes da cirurgia (ver secção 4.8). Se um doente estiver programado para cirurgia eletiva e para a qual não seja desejável um efeito antiplaquetário, ticagrelor deve ser descontinuado 5 dias antes da cirurgia (ver secção 5.1).

Doentes com acidente vascular cerebral (AVC) prévio

Doentes com SCA com AVC prévio podem ser tratados com ticagrelor até 12 meses (estudo PLATO).

No PEGASUS, não foram incluídos doentes com história de EM, com acidente vascular cerebral prévio. Consequentemente, na ausência de dados, não é recomendado o tratamento para além de um ano nestes doentes.

Compromisso hepático

A utilização de ticagrelor é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.3). Existe experiência limitada com ticagrelor em doentes com compromisso hepático moderado, consequentemente deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com risco de acontecimentos bradicárdicos

A monitorização por eletrocardiograma ambulatorio demonstrou uma frequência aumentada de pausas ventriculares, na sua maioria assintomáticas, durante o tratamento com ticagrelor comparativamente a clopidogrel. Os doentes com um risco aumentado de acontecimentos bradicárdicos (p. ex. doentes sem um *pacemaker* que tenham síndrome do nódulo sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º grau ou síncope relacionada com bradicardia) foram excluídos dos estudos principais de avaliação da segurança e eficácia de ticagrelor. Consequentemente, devido à experiência clínica limitada, ticagrelor deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

Adicionalmente, recomenda-se precaução quando se administra ticagrelor concomitantemente com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia. Contudo, não foi observada no estudo PLATO evidência de reações adversas clinicamente significativas após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex., bloqueadores beta 96%, bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamilo 33% e digoxina 4%) (ver secção 4.5).

No PLATO, durante o subestudo Holter, mais doentes tiveram pausas ventriculares ≥ 3 segundos com ticagrelor do que com clopidogrel durante a fase aguda da sua SCA. O aumento de pausas ventriculares detetadas no Holter com ticagrelor foi superior em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) comparativamente à população geral do estudo durante a fase aguda da SCA, mas não num mês com ticagrelor ou comparativamente a clopidogrel. Não houve consequências clínicas

adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo síncope ou inserção do *pacemaker*) nesta população de doentes (ver secção 5.1).

Foram notificados acontecimentos bradiarrítmicos e bloqueios AV em doentes a tomar ticagrelor no contexto pós-comercialização (ver secção 4.8), principalmente em doentes com SCA, onde a isquemia cardíaca e medicamentos concomitantes que reduzem a frequência cardíaca ou afetam a condução cardíaca são fatores de confusão potenciais. Devem ser avaliadas a condição clínica do doente e a medicação concomitante como causas potenciais antes de ajustar o tratamento.

Dispneia

Foi notificada dispneia em doentes tratados com ticagrelor. A dispneia é habitualmente ligeira a moderada em intensidade e é frequentemente resolvida sem necessidade de descontinuação do tratamento. Doentes com asma/doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) podem ter um risco absoluto aumentado de ocorrência de dispneia com ticagrelor. Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC. O mecanismo ainda não foi estabelecido. Se um doente notificar prolongamento, agravamento ou nova dispneia, esta deve ser totalmente investigada e se não tolerada, o tratamento com ticagrelor deve ser interrompido. Para mais informações ver secção 4.8.

Apneia central do sono

No contexto pós-comercialização em doentes a tomar ticagrelor foi notificada apneia central do sono incluindo respiração de Cheyne-Stokes. Se houver suspeita de apneia central do sono, deverá ser considerada avaliação clínica adicional.

Aumentos da creatinina

Os níveis de creatinina podem aumentar durante o tratamento com ticagrelor. O mecanismo não foi estabelecido. A função renal deverá ser monitorizada de acordo com a prática clínica de rotina. Em doentes com SCA, recomenda-se também monitorização da função renal um mês após o início do tratamento com ticagrelor, com especial atenção aos doentes ≥ 75 anos, doentes com compromisso renal moderado/grave e aqueles a fazerem tratamento concomitante com um antagonista do recetor da angiotensina (ARA).

Aumento do ácido úrico

Pode ocorrer hiperuricemia durante o tratamento com ticagrelor (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução em doentes com história de hiperuricemia ou artrite gotosa. Como medida de precaução, não se recomenda a utilização de ticagrelor em doentes com nefropatia úrica.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

A Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) foi notificada muito raramente com a utilização de ticagrelor. É caracterizada por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática associada quer a sintomatologia neurológica, disfunção renal ou febre. A PTT é uma condição potencialmente fatal que requer tratamento imediato, incluindo plasmaférese.

Interferência com testes da função plaquetária para diagnosticar trombocitopenia induzida por heparina (HIT)

No teste de ativação plaquetária induzida por heparina (HIPA) utilizado para diagnosticar HIT, os anticorpos antifator-4-plaquetário/heparina no soro do doente ativam as plaquetas de dadores saudáveis na presença de heparina.

Foram notificados resultados falso negativos num teste da função plaquetária (para incluir, mas não pode ser limitado ao teste HIPA) para HIT em doentes que receberam ticagrelor. Isto está relacionado com a inibição pelo ticagrelor do recetor P2Y₁₂ nas plaquetas do dador saudável no teste do soro/plasma do doente. É necessária informação sobre o tratamento concomitante com ticagrelor para interpretação dos testes da função plaquetária HIT.

Em doentes que desenvolveram HIT, deve ser avaliado o benefício-risco de tratamento continuado com ticagrelor, tendo em consideração o estado pró-trombótico da HIT e o aumento do risco de hemorragia com o tratamento concomitante com anticoagulante e ticagrelor.

Outros

Com base na relação observada no PLATO entre a dose de manutenção AAS e a eficácia relativa de ticagrelor comparativamente a clopidogrel, não é recomendada a administração concomitante de ticagrelor com a dose de manutenção elevada (> 300 mg) de AAS (ver secção 5.1).

Descontinuação prematura

A descontinuação prematura com qualquer terapêutica antiplaquetária, incluindo Brilique, pode resultar num risco aumentado de morte cardiovascular (CV), EM ou AVC devido à doença subjacente do doente. Assim, deve ser evitada a descontinuação prematura do tratamento.

Sódio

Brilique contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ticagrelor é principalmente um substrato do CYP3A4 e um inibidor ligeiro do CYP3A4. O ticagrelor é igualmente um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e um inibidor fraco da P-gp e pode aumentar a exposição de substratos P-gp.

Efeitos de medicamentos e outros produtos no ticagrelor

Inibidores do CYP3A4

- *Inibidores potentes do CYP3A4* – A administração concomitante de cetoconazol com ticagrelor aumentou a C_{max} e a AUC de ticagrelor igual a 2,4 vezes e 7,3 vezes, respetivamente. A C_{max} e a AUC do metabolito ativo foram reduzidas em 89% e 56%, respetivamente. É esperado que outros inibidores potentes do CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir) tenham efeitos similares e como tal a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
- *Inibidores moderados do CYP3A4* – A administração concomitante de diltiazem com ticagrelor aumentou a C_{max} de ticagrelor em 69% e a AUC em cerca de 2,7 vezes e diminuiu a C_{max} do metabolito ativo em 38% e a AUC manteve-se inalterada. Não se observou efeito de ticagrelor nos níveis plasmáticos de diltiazem. É esperado que outros inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex. amprenavir, aprepitant, eritromicina e fluconazol) tenham um efeito similar e possam também ser administrados conjuntamente com ticagrelor.
- Observou-se um aumento de 2 vezes na exposição ao ticagrelor após o consumo diário de grandes quantidades de sumo de toranja (3 x 200 ml). Não é expectável que um aumento da exposição desta magnitude seja clinicamente relevante para a maioria dos doentes.

Indutores do CYP3A

A administração concomitante de rifampicina com ticagrelor diminuiu a C_{max} e a AUC de ticagrelor em 73% e 86%, respetivamente. A C_{max} do metabolito ativo manteve-se inalterada e a AUC foi diminuída em 46%, respetivamente. É esperado que outros indutores do CYP3A (p. ex. fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) diminuam também a exposição ao ticagrelor. A administração conjunta de ticagrelor com indutores potentes do CYP3A pode diminuir a exposição e eficácia de ticagrelor, como tal não é recomendada a utilização concomitante com ticagrelor.

Ciclosporina (inibidor da P-gp e do CYP3A)

A administração concomitante de ciclosporina (600 mg) com ticagrelor aumentou a C_{max} e a AUC igual a 2,3-vezes e 2,8-vezes, respetivamente. Na presença de ciclosporina a AUC do metabolito ativo aumentou em 32% e a C_{max} diminuiu em 15%.

Não há dados disponíveis sobre a utilização concomitante de ticagrelor com outras substâncias ativas que também são inibidores potentes da P-gp e inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex. verapamil, quinidina) que também podem aumentar a exposição ao ticagrelor. Se a associação não puder ser evitada, a utilização concomitante deverá ser feita com precaução.

Outras

Estudos de interação farmacológica clínica demonstraram que a administração conjunta de ticagrelor com heparina, enoxaparina e AAS ou desmopressina não tiveram qualquer efeito na farmacocinética de ticagrelor ou do metabolito ativo ou na agregação plaquetária induzida por ADP comparativamente a ticagrelor isoladamente. Se clinicamente indicado, medicamentos que alteram a hemostase devem ser utilizados com precaução em associação com ticagrelor.

Foi observada uma exposição tardia e reduzida aos inibidores P2Y₁₂ orais, incluindo ticagrelor e o seu metabolito ativo, em doentes com SCA tratados com morfina (redução de 35% na exposição a ticagrelor). Esta interação pode estar relacionada com a redução da motilidade gastrointestinal e aplicar-se a outros opioides. A relevância clínica é desconhecida, mas os dados indicam o potencial para redução da eficácia de ticagrelor em doentes com administração concomitante de ticagrelor e morfina. Em doentes com SCA, nos quais a morfina não pode ser suspensa e a rápida inibição do P2Y₁₂ é considerada crucial, a utilização de um inibidor P2Y₁₂ parentérico pode ser considerada.

Efeitos de ticagrelor sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

- *Sinvastatina* – A administração conjunta de ticagrelor com sinvastatina aumentou a C_{max} da sinvastatina em 81% e a AUC em 56% e aumentou a C_{max} da sinvastatina ácida em 64% e a AUC em 52%, com alguns aumentos individuais iguais a 2 a 3 vezes. A administração conjunta de ticagrelor com doses de sinvastatina superiores a 40 mg ao dia pode originar reações adversas da sinvastatina e deve ser considerado em relação aos potenciais benefícios. Não se verificou efeito da sinvastatina nos níveis plasmáticos de ticagrelor. Ticagrelor pode ter um efeito similar na lovastatina. Não é recomendada a utilização concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina ou lovastatina superiores a 40 mg.
- *Atorvastatina* – A administração conjunta de atorvastatina e ticagrelor aumentou a C_{max} da atorvastatina ácida em 23% e a AUC em 36%. Aumentos similares na AUC e C_{max} foram observados em todos os metabolitos da atorvastatina ácida. Estes aumentos não são considerados clinicamente significativos.
- Não pode ser excluído um efeito similar nas outras estatinas metabolizadas pelo CYP3A4. Doentes no PLATO a receberem ticagrelor tomaram uma variedade de estatinas, sem preocupações de uma associação com a segurança da estatina entre os 93% das coortes de PLATO a tomarem estes medicamentos.

Ticagrelor é um inibidor ligeiro do CYP3A4. A administração concomitante de ticagrelor e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (ou seja cisaprida e alcaloides ergóticos) não é recomendada, pois ticagrelor pode aumentar a exposição a estes medicamentos.

Substratos da P-gp (incluindo digoxina, ciclosporina)

A administração concomitante de ticagrelor aumentou a C_{max} da digoxina em 75% e a AUC em 28%. A média entre os níveis de digoxina aumentou em aproximadamente 30% com a administração conjunta de ticagrelor com alguns aumentos máximos individuais cerca de 2 vezes. Na presença de digoxina, a C_{max} e a AUC de ticagrelor e do seu metabolito ativo não foram afetadas. Consequentemente recomenda-se uma monitorização clínica e/ou laboratorial adequada quando são administrados medicamentos de estreito índice terapêutico P-gp dependente como a digoxina, concomitantemente com ticagrelor.

Não houve efeito de ticagrelor nos níveis séricos da ciclosporina. O efeito de ticagrelor noutros substratos da P-gp não foi estudado.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

A administração conjunta de ticagrelor com tolbutamida não resultou em alterações nos níveis plasmáticos de qualquer um dos medicamentos, o que sugere que ticagrelor não é um inibidor do CYP2C9 e não é provável que altere o metabolismo de medicamentos mediados pelo CYP2C9, como varfarina e tolbutamida.

Rosuvastatina

Ticagrelor pode afetar a excreção renal de rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Embora o mecanismo exato não seja conhecido, em alguns casos, a utilização concomitante de ticagrelor e rosuvastatina levou à diminuição da função renal, aumento do nível de creatinafosfoquinase (CPK) e rhabdomiólise.

Contraceptivos orais

A administração conjunta de ticagrelor e levonorgestrel e etinilestradiol aumentou a exposição de etinilestradiol em aproximadamente 20% mas não alterou a farmacocinética de levonorgestrel. Não é esperado qualquer efeito clinicamente relevante na eficácia dos contraceptivos orais quando levonorgestrel e etinilestradiol são administrados conjuntamente com ticagrelor.

Medicamentos conhecidos por induzir bradicardia

Devido à observação de pausas ventriculares sobretudo assintomáticas e bradicardia, recomenda-se precaução quando se administra concomitantemente ticagrelor com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (ver secção 4.4). Contudo, nenhuma evidência de reações adversas clinicamente significativas foi observada no estudo PLATO após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex. 96% bloqueadores beta, 33% bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamilo e 4% digoxina).

Outra terapêutica concomitante

Nos estudos clínicos, ticagrelor foi frequentemente administrado com AAS, inibidores da bomba de prótons, estatinas, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina quando necessário para situações clínicas concomitantes a longo prazo e também heparina, heparina de baixo peso molecular e inibidores GpIIb/IIIa intravenosos de curta duração (ver secção 5.1). Não foi observada qualquer evidência clinicamente significativa de interações adversas com estes medicamentos.

A administração conjunta de ticagrelor com heparina, enoxaparina ou desmopressina não teve efeito no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de coagulação ativada (TCA) ou testes de fator Xa. Contudo, devido às potenciais interações farmacodinâmicas, recomenda-se precaução com a administração concomitante de ticagrelor com medicamentos conhecidos por alterar a hemostase.

Devido a notificações de hemorragias cutâneas anormais com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) (p. ex., paroxetina, sertralina e citalopram), recomenda-se precaução quando se administram ISRSs com ticagrelor pois podem aumentar o risco hemorrágico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas adequadas para evitar uma gravidez durante a terapêutica com ticagrelor.

Gravidez

Não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de ticagrelor em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ticagrelor não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de ticagrelor e dos seus metabolitos ativos no leite (ver secção 5.3). O risco para recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção da terapêutica com ticagrelor tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Ticagrelor não teve efeito na fertilidade masculina ou feminina em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ticagrelor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Durante o tratamento com ticagrelor, foram notificadas tonturas e confusão. Assim, doentes que sofram destes sintomas devem ser cautelosos enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança de ticagrelor foi avaliado em dois extensos ensaios de resultados de fase 3 (PLATO e PEGASUS) incluindo mais de 39.000 doentes (ver secção 5.1).

No PLATO, doentes com ticagrelor tiveram uma maior incidência de descontinuação devido a acontecimentos adversos do que com clopidogrel (7,4% *versus* 5,4%). No PEGASUS, doentes em ticagrelor tiveram uma maior incidência de descontinuação devido a acontecimentos adversos comparativamente à terapêutica com AAS isoladamente (16,1% para ticagrelor 60 mg com AAS *versus* 8,5% para terapêutica com AAS isoladamente). As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com ticagrelor foram hemorragias e dispneia (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas com ticagrelor foram identificadas após estudos ou foram notificadas na experiência pós-comercialização (Tabela 1).

As reações adversas estão listadas por Classes de Sistema de Órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO as reações adversas são classificadas por categoria de frequência. As categorias de frequência estão definidas de acordo com as seguintes convenções: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 - Reações adversas por frequência e classes de sistemas de órgãos (CSO)

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</i>			Hemorragias por tumor ^a	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Hemorragias por doença do sangue ^b			Púrpura Trombocitopénica Trombótica ^c
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade incluindo angioedema ^c	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	hiperuricemia ^d	Gota/Artrite Gotosa		
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>			Confusão	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Tonturas, Síncope, Cefaleias	Hemorragia intracraniana ^m	
<i>Afeções oculares</i>			Hemorragia dos olhos ^e	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		Vertigens	Hemorragia dos ouvidos	
<i>Cardiopatias</i>				Bradiarritmia,

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
				bloqueio AV ^c
<i>Vasculopatias</i>		Hipotensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Dispneia	Hemorragias do sistema respiratório ^f		
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Hemorragia gastrointestinal ^g , Diarreia, Náuseas, Dispepsia, Obstipação	Hemorragia retroperitoneal	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Hemorragia subcutânea ou cutânea ^h , Erupção cutânea, Prurido		
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Hemorragias musculares ⁱ	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Hemorragia das vias urinárias ^j		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Hemorragias dos órgãos genitais ^k	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Creatininemia aumentada ^d		
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		Hemorragia pós-procedimentos, Hemorragias traumáticas ^l		

^a p. ex. hemorragia do cancro da bexiga, cancro gástrico, cancro do cólon

^b p. ex. tendência aumentada para contusão, hematoma espontâneo, diátese hemorrágica

^c Identificadas na experiência pós-comercialização

^d Frequências derivadas de observações laboratoriais (Ácido úrico aumentado para > limite superior normal abaixo do valor basal ou dentro do intervalo de referência. Creatinina aumentada em >50% do valor basal) e não de frequências brutas de notificações de acontecimentos adversos.

^e p. ex. hemorragia conjuntival, da retina, intra-ocular

^f p. ex. epistaxe, hemoptise

^g p. ex. hemorragia gengival, hemorragia retal, hemorragia de úlcera gástrica

^h p. ex. equimose, hemorragia cutânea, petéquias

ⁱ p. ex. hemartrose, hemorragia muscular

^j p. ex. hematúria, cistite hemorrágica

^k p. ex. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia pós-menopausa

^l p. ex. contusão, hematoma traumático, hemorragia traumática

^m p. ex. hemorragia intracraniana espontânea, relacionada com procedimento ou traumática

Descrição das reações adversas seleccionadas

Hemorragias

Resultados de hemorragias no PLATO

Os resultados globais de acontecimentos hemorrágicos no estudo PLATO são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise de acontecimentos globais de hemorragias, estimativa Kaplan-Meier aos 12 meses (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia N=9235	Clopidogrel 75 mg duas vezes ao dia N=9186	valor-p*
PLATO <i>Major</i> Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Fatal <i>Major</i> /Risco de vida	5,8	5,8	0,6988
PLATO <i>Major</i> Não-CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO <i>Major</i> não relacionada com procedimento	3,1	2,3	0,0058
PLATO <i>Major</i> + <i>Minor</i> Total	16,1	14,6	0,0084
PLATO <i>Major</i> + <i>Minor</i> não relacionada com procedimento	5,9	4,3	<0,0001
Definição TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) <i>Major</i>	7,9	7,7	0,5669
Definição TIMI <i>Major</i> + <i>Minor</i>	11,4	10,9	0,3272

Definições de categorias de hemorragia:

Hemorragia Fatal *Major*/Risco de vida: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina >50 g/l ou transfusão de ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos; ou fatal; ou intracraniana, ou intrapericárdica com tamponamento cardíaco; ou choque hipovolémico ou hipotensão grave necessitando de vasopressores ou cirurgia.

Outras *Major*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l ou transfusão de 2-3 unidades de glóbulos vermelhos; ou resultante em incapacidade significativa.

Hemorragia *Minor*: Requer intervenção médica para parar ou tratar a hemorragia.

Hemorragia TIMI *Major*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina > 50 g/l ou hemorragia intracraniana.

Hemorragia TIMI *Minor*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l.

*valor-p calculado a partir do modelo de risco proporcional de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa

Ticagrelor e clopidogrel não diferiram nas taxas de hemorragia PLATO Fatal *Major*/Risco de vida, hemorragia PLATO *Major* Total, hemorragia TIMI *Major*, ou hemorragia TIMI *Minor* (Tabela 2). Contudo, ocorreu mais hemorragia PLATO combinada *Major* + *Minor* com ticagrelor comparativamente a clopidogrel. Poucos doentes no PLATO apresentaram hemorragias fatais: 20 (0,2%) para ticagrelor e 23 (0,3%) para clopidogrel (ver secção 4.4).

A idade, sexo, peso, raça, região geográfica, doenças concomitantes, terapêutica concomitante e história clínica, incluindo AVC prévio ou ataque isquémico transitório, não foram preditivas de hemorragias totais ou de hemorragia PLATO *Major* não relacionada com procedimento. Assim, não foi identificado nenhum grupo de risco em particular para qualquer subtipo de hemorragia.

Hemorragia relacionada com CABG:

No PLATO, 42% dos 1.584 doentes (12% da coorte) que realizaram cirurgia de *bypass* coronário (CABG) tiveram uma hemorragia PLATO Fatal *Major*/Risco de vida sem diferença entre os grupos de tratamento. Em cada grupo de tratamento ocorreu hemorragia CABG Fatal em 6 doentes (ver secção 4.4).

Hemorragia não relacionada com CABG e hemorragia não relacionada com procedimento:

Ticagrelor e clopidogrel não diferiram nas hemorragias PLATO Fatal *Major*/Risco de vida não relacionadas com CABG, mas as hemorragias *Major* Total definidas segundo PLATO, TIMI *Major*, e TIMI *Major* + *Minor* foram mais comuns com ticagrelor. De forma semelhante, quando são retiradas todas as hemorragias relacionadas com procedimento, ocorreram mais hemorragias com ticagrelor do que com clopidogrel (Tabela 2). A descontinuação do tratamento devido a hemorragia não relacionada com procedimento foi mais comum com ticagrelor (2,9%) do que com clopidogrel (1,2%; p<0,001).

Hemorragia intracraniana:

Existiram mais hemorragias intracranianas não relacionadas com procedimento com ticagrelor (n=27 hemorragias em 26 doentes, 0,3%) do que com clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), das quais

11 hemorragias com ticagrelor e 1 com clopidogrel foram fatais. Não existiram diferenças no total das hemorragias fatais.

Resultados de hemorragias no PEGASUS

Os resultados globais de acontecimentos hemorrágicos no estudo PEGASUS são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise de acontecimentos globais de hemorragias, estimativa Kaplan-Meier aos 36 meses (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia + AAS N=6958		AAS isoladamente N=6996	
Objetivos de segurança	KM%	Taxa de risco (IC 95%)	KM%	valor-p
Categorias de hemorragias segundo definição TIMI				
TIMI <i>Major</i>	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
HIC	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Outras TIMI <i>Major</i>	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI <i>Major</i> ou <i>Minor</i>	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI <i>Major</i> ou <i>Minor</i> ou Requer vigilância médica	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Categorias de hemorragias segundo definição PLATO				
PLATO <i>Major</i>	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Risco de Vida	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Outras PLATO <i>Major</i>	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO <i>Major</i> ou <i>Minor</i>	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Definições de categorias de hemorragia:

TIMI *Major*: Hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU sinais clinicamente evidentes de hemorragia associados a uma queda na hemoglobina (Hb) de ≥ 50 g/l, ou quando a Hb não está disponível, uma queda no hematócrito (HTC) de 15%.

Fatal: Um acontecimento hemorrágico que levou diretamente à morte em 7 dias

HIC: Hemorragia intracraniana

Outras TIMI *Major*: Hemorragia TIMI *Major* não fatal e não HIC

TIMI *Minor*: Manifestada clinicamente com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l

TIMI Requer vigilância médica: Requerem intervenção, OU conduzem à hospitalização, OU necessitam avaliação

PLATO *Major* Fatal/Risco de vida: Hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU hemorragia intrapericárdica com tamponamento cardíaco, OU choque hipovolémico ou hipotensão grave necessitando de vasopressores ou cirurgia, OU clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina > 50 g/l ou transfusão de ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos.

Outras PLATO *Major*: incapacidade significativa, OU clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l, OU transfusão de 2-3 unidades de glóbulos vermelhos.

Plato *Minor*: Requer intervenção médica para parar ou tratar a hemorragia.

No PEGASUS, a hemorragia TIMI *Major* para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi superior a AAS isoladamente. Não se observou risco hemorrágico aumentado para hemorragia fatal e foi apenas observado um aumento *minor* de hemorragias intracranianas, em comparação com a terapêutica com AAS isoladamente. Existiram poucos acontecimentos hemorrágicos fatais no estudo, 11 (0,3%) para ticagrelor 60 mg e 12 (0,3%) para a terapêutica com AAS isoladamente. A observação de risco

aumentado de hemorragia TIMI *Major* com ticagrelor 60 mg foi devida principalmente a uma maior frequência de outras hemorragias TIMI *Major* impulsionadas por acontecimentos na classe de sistemas de órgãos (CSO) gastrointestinal.

Foram observados aumentos dos padrões hemorrágicos semelhante a TIMI *Major* para as categorias de hemorragia TIMI *Major* ou *Minor* e PLATO *Major* e PLATO *Major* ou *Minor* (ver Tabela 3). A descontinuação do tratamento devido a hemorragia foi mais comum com ticagrelor 60 mg em comparação com a terapêutica com AAS isoladamente (6,2% e 1,5%, respetivamente). A maioria dessas hemorragias foi de menor gravidade (classificada como TIMI requerem vigilância médica), p. ex. epistaxe, contusões e hematomas.

O perfil hemorrágico de ticagrelor 60 mg foi consistente entre vários subgrupos pré- definidos (p. ex. por idade, sexo, peso, raça, região geográfica, doenças concomitantes, terapêutica concomitante e história clínica) para acontecimentos TIMI *Major*, TIMI *Major* ou *Minor* e hemorragias PLATO *Major*.

Hemorragia intracraniana:

Foram notificadas HICs espontâneas em taxas idênticas para ticagrelor 60 mg e terapêutica com AAS isoladamente (n=13; 0,2% em ambos os grupos de tratamento). Houve um aumento *minor* nas HICs traumáticas e de procedimentos no tratamento com ticagrelor 60 mg, (n=15; 0,2%) em comparação com terapêutica com AAS isoladamente (n=10; 0,1%). Existiram 6 HICs fatais com ticagrelor 60 mg e 5 HICs fatais com terapêutica com AAS isoladamente. A incidência de hemorragia intracraniana foi baixa em ambos os grupos de tratamento dadas as comorbilidades e fatores de risco CV significativas da população em estudo.

Dispneia

Dispneia, uma sensação de falta de ar, é notificada por doentes tratados com ticagrelor. No PLATO, acontecimentos adversos (AAs) de dispneia (dispneia, dispneia em repouso, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna e dispneia noturna), quando combinados, foram notificados em 13,8% dos doentes tratados com ticagrelor e em 7,8% dos doentes tratados com clopidogrel. No estudo PLATO, em 2,2% dos doentes a tomar ticagrelor e em 0,6% a tomar clopidogrel os investigadores consideraram existir uma relação de causalidade entre a dispneia e o tratamento, sendo que algumas foram graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver secção 4.4). Os sintomas de dispneia mais notificados foram de intensidade ligeira a moderada, e a maioria foi notificada como episódio único após o tratamento ser iniciado.

Comparativamente com clopidogrel, doentes com asma/DPOC tratados com ticagrelor podem ter um risco aumentado de experienciar dispneia não grave (3,29% ticagrelor *versus* 0,53% clopidogrel) e dispneia grave (0,38% ticagrelor *versus* 0,00% clopidogrel). Em termos absolutos, este risco foi mais elevado do que na população total do PLATO. Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC (ver secção 4.4).

Aproximadamente 30% dos episódios ficaram resolvidos em 7 dias. O PLATO incluiu doentes com insuficiência cardíaca congestiva de base, DPOC ou asma; estes doentes, e os idosos, tinham maior probabilidade de notificar dispneia. Para ticagrelor, 0,9% dos doentes descontinuaram a substância ativa do estudo devido a dispneia, comparativamente a 0,1% a tomar clopidogrel. A incidência mais elevada de dispneia com ticagrelor não está associada ao desenvolvimento ou agravamento de doença cardíaca ou pulmonar (ver secção 4.4). Ticagrelor não afeta os testes da função pulmonar.

No PEGASUS a dispneia foi notificada em 14,2% dos doentes a tomar ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e em 5,5% dos doentes a tomar AAS isoladamente. Como no PLATO, a dispneia maioritariamente notificada foi de intensidade ligeira a moderada (ver secção 4.4). Doentes que notificaram dispneia tendiam a ser mais idosos e tinham mais frequentemente dispneia, DPOC ou asma na fase inicial.

Exames complementares de diagnóstico

Aumentos do ácido úrico: No PLATO, o ácido úrico sérico aumentou para valores maiores que o limite superior normal em 22% dos doentes tratados com ticagrelor comparativamente a 13% dos

doentes tratados com clopidogrel. No PEGASUS, os valores correspondentes foram 9,1%; 8,8% e 5,5% para ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, respetivamente. A média de ácido úrico sérico aumentou aproximadamente 15% com ticagrelor comparativamente a cerca de 7,5% com clopidogrel e após a suspensão do tratamento, diminuiu aproximadamente 7% com ticagrelor, mas sem que tenha sido observado qualquer decréscimo com clopidogrel. No PEGASUS, um aumento reversível na média dos valores de ácido úrico de 6,3% e 5,6% foi verificado para ticagrelor 90 mg e 60 mg, respetivamente, comparativamente a uma diminuição de 1,5% no grupo placebo. No PLATO, a frequência de artrite gotosa foi 0,2% para ticagrelor *versus* 0,1% para clopidogrel. Os valores correspondentes para gota/artrite gotosa no PEGASUS foram 1,6%; 1,5% e 1,1% para ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Ticagrelor é bem tolerado em doses únicas até 900 mg. Num estudo único de dose ascendente a toxicidade gastrointestinal foi limitante da dose. Outras reações adversas clinicamente significativas que podem ocorrer com sobredosagem incluem dispneia e pausas ventriculares (ver secção 4.8).

Em caso de uma sobredosagem, as potenciais reações adversas mencionadas acima podem ocorrer e deverá ser considerada a monitorização por ECG.

Atualmente não existe antídoto conhecido para reverter os efeitos de ticagrelor, e ticagrelor não é dialisável (ver secção 5.2). O tratamento da sobredosagem deve seguir as práticas clínicas padrão. O efeito esperado de uma dose excessiva de ticagrelor é o prolongamento da duração de risco hemorrágico associada à inibição plaquetária. Em doentes com hemorragia é improvável que a transfusão plaquetária tenha benefício clínico (ver secção 4.4). Se ocorrer hemorragia devem ser tomadas outras medidas de suporte adequadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da agregação plaquetária excluindo heparina, código ATC: B01AC24

Mecanismo de ação

Brilique contém ticagrelor, um membro da classe química ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que é um antagonista oral, de ação direta, seletivo e de ligação reversível ao recetor P2Y₁₂ que impede a ativação e agregação plaquetária dependente do P2Y₁₂ mediada por ADP. O ticagrelor não impede a ligação ADP, mas quando ligado ao recetor P2Y₁₂ impede a transdução do sinal induzida pelo ADP. Dado que as plaquetas participam na iniciação e/ou evolução das complicações trombóticas da doença aterosclerótica, a inibição da função plaquetária mostrou reduzir o risco de acontecimentos CV tais como morte, EM ou AVC.

O ticagrelor também aumenta os níveis locais de adenosina endógena mediante a inibição do transportador nucleósido de equilíbrio-1 (ENT-1).

Foi documentado que ticagrelor aumenta os seguintes efeitos induzidos pela adenosina em indivíduos saudáveis e em doentes com SCA: vasodilatação (medida pelo aumento do fluxo sanguíneo coronário em voluntários saudáveis e em doentes com SCA; cefaleias), inibição da função plaquetária (em todo

o sangue humano *in vitro*) e dispneia. No entanto, uma ligação entre os aumentos de adenosina observados e os resultados clínicos (p. ex.: morbidade-mortalidade) não foi claramente elucidada.

Efeitos farmacodinâmicos

Início de ação

Em doentes com Doença da artéria coronária estável (DAC) a tomarem AAS, ticagrelor demonstrou um rápido início de efeitos farmacológicos como demonstrado pela média da inibição da agregação plaquetária (IAP) para ticagrelor às 0,5 horas após dose de carga de 180 mg em cerca de 41%, com um efeito IAP máximo de 89% durante 2-4 horas após a dose, e manutenção entre 2-8 horas. Após a dose 90% dos doentes apresentaram um IAP final > 70% durante 2 horas.

Fim de ação

Se está planeado um procedimento CABG, o risco hemorrágico de ticagrelor é aumentado comparativamente a clopidogrel quando descontinuado a menos de 96 horas antes do procedimento.

Dados de mudança

Mudar de clopidogrel 75 mg para ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia resulta num aumento da IAP absoluta de 26,4% e mudar de ticagrelor para clopidogrel resulta num decréscimo da IAP absoluta de 24,5%. Os doentes podem passar de clopidogrel para ticagrelor sem nenhuma interrupção do efeito antiplaquetário (ver secção 4.2).

Eficácia e segurança clínicas

A evidência clínica de eficácia e segurança de ticagrelor é derivada de dois ensaios de fase 3:

- O estudo PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], uma comparação de ticagrelor com clopidogrel, ambos administrados em associação com AAS e outras terapêutica padrão.
- O estudo PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Sndrome Patients], uma comparação de ticagrelor em associação com AAS, com terapêutica com AAS isoladamente.

Estudo PLATO (Síndromes Coronárias Agudas)

O estudo PLATO incluiu 18.624 doentes que se apresentaram nas primeiras 24 horas desde o início dos sintomas de angina instável (AI), enfarte do miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou enfarte do miocárdio com elevação ST [STEMI], e foram inicialmente tratados clinicamente, ou com intervenção coronária percutânea (PCI), ou com CABG.

Eficácia clínica

Com base numa administração diária de AAS, ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia mostrou superioridade face a 75 mg de clopidogrel na prevenção do objetivo primário composto de morte CV, EM ou AVC, devendo-se a diferença à morte CV e EM. Os doentes tomaram uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel (possivelmente 600 mg se realizaram PCI) ou 180 mg de ticagrelor.

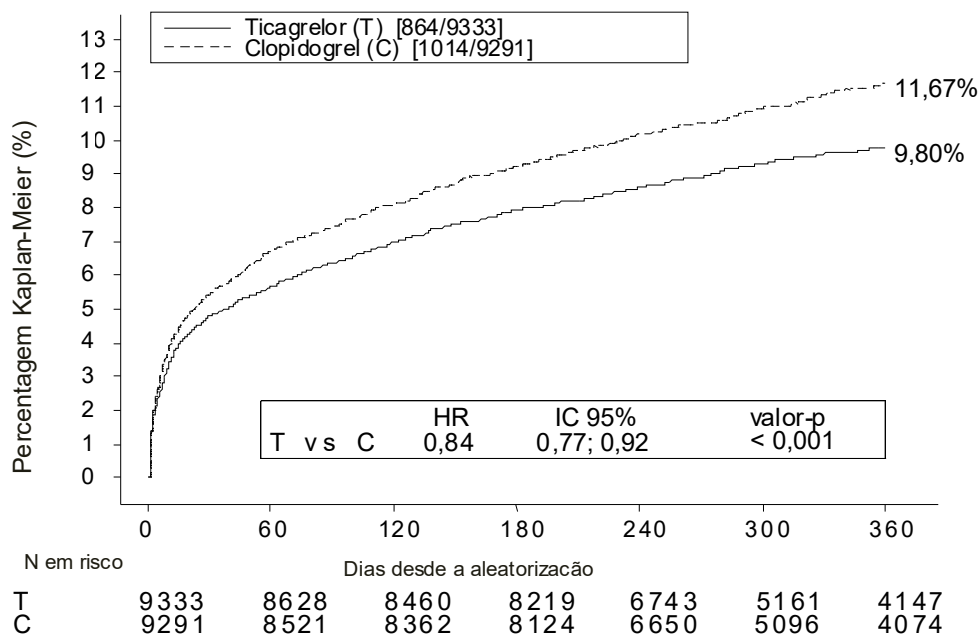
O resultado apareceu rapidamente (redução do risco absoluto [RRA] 0,6% e redução do risco relativo [RRR] de 12% em 30 dias), com um efeito de tratamento constante ao longo de todo o período de 12 meses, produzindo um RRA de 1,9% por ano com RRR de 16%. Isto sugere ser apropriado tratar doentes com ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia durante 12 meses (ver secção 4.2). Tratar 54 doentes com SCA com ticagrelor em vez de clopidogrel irá prevenir 1 acontecimento aterotrombótico; tratar 91 irá prevenir 1 morte CV (ver Figura 1 e Tabela 4).

O efeito do tratamento de ticagrelor em relação a clopidogrel parece ser consistente entre vários subgrupos, incluindo peso; sexo; história clínica de diabetes mellitus, ataque isquémico transitório ou AVC não hemorrágico, ou revascularização; terapêuticas concomitantes incluindo heparinas, inibidores GpIIb/IIIa e inibidores da bomba de protões (ver secção 4.5); indexação final do diagnóstico do acontecimento (STEMI, NSTEMI ou AI); e, tipo de tratamento na aleatorização (invasivo ou médico).

Uma interação no tratamento significativamente fraca foi observada na região onde a taxa de risco (HR) para o objetivo primário favorece ticagrelor no resto do mundo mas favorece clopidogrel na América do Norte, o que representa aproximadamente 10% da população global estudada (interação valor-p=0,045). Análises exploratórias sugerem uma possível associação com dose de AAS de tal forma que foi observada eficácia reduzida com ticagrelor com doses aumentadas de AAS. As doses diárias crônicas de AAS para acompanhar ticagrelor devem ser 75-150 mg (ver secções 4.2 e 4.4).

A Figura 1 mostra a estimativa do risco para a primeira ocorrência de qualquer acontecimento do objetivo composto de eficácia.

Figura 1 - Análise do objetivo clínico primário composto de morte CV, EM e AVC (PLATO)



Ticagrelor reduziu a ocorrência do objetivo primário composto comparativamente a clopidogrel em ambas as populações AI/NSTEMI e STEMI (Tabela 4). Assim, Brilique 90 mg duas vezes ao dia em associação com uma dose baixa de AAS pode ser utilizado em doentes com SCA (angina instável, Enfarte do Miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou Enfarte do Miocárdio com elevação ST [STEMI]); incluindo doentes sujeitos a tratamento médico, e aqueles que são sujeitos a intervenção coronária percutânea (PCI) ou *bypass* coronário (CABG).

Tabela 4 - Análise dos objetivos de eficácia primários e secundários (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia (% doentes com acontecimento) N=9333	Clopidogrel 75 mg duas vezes ao dia (% doentes com acontecimento) N=9291	RRA^a (%/ano)	RRR^a (%) (IC 95%)	valor-P
Morte CV, EM (excluindo EM silencioso) ou AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Intenção invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Intenção médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
Morte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
EM (excluindo EM silencioso) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Mortalidade por todas as causas, EM (excluindo EM, silencioso) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Morte CV, EM total, AVC, IRG, IR, AIT ou outras EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalidade por todas as causas	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Trombose de <i>stent</i> definitiva	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^aRRA = redução do risco absoluto; RRR = redução do risco relativo = (1-Taxa de Risco) x 100%. Um RRR negativo indica um aumento do risco relativo.

^bExcluindo EM silencioso.

^cIRG = isquemia recorrente grave; IR = isquemia recorrente; AIT = ataque isquêmico transitório; EAT = acontecimento arterial trombótico. Total EM inclui EM silencioso, com data do acontecimento estipulado quando descoberto.

^dValor nominal significante; todos os outros são formalmente estatisticamente significativos por teste hierárquico pré-definido.

Subestudo genético PLATO

A genotipagem CYP2C19 e ABCB1 de 10.285 doentes no PLATO forneceram associações de grupos de genotipos com os resultados de PLATO. A superioridade de ticagrelor em relação ao clopidogrel na redução de acontecimentos CV graves não foi significativamente afetada por doentes CYP2C19 ou genotipo ABCB1. À semelhança da globalidade do estudo PLATO, hemorragia PLATO *Major Total* não diferiu entre ticagrelor e clopidogrel, relativamente ao CYP2C19 ou genotipo ABCB1. Hemorragia PLATO *Major Não-CABG* foi superior com ticagrelor comparativamente a clopidogrel em doentes com a perda de um ou mais alelos funcionais do CYP2C19, mas semelhante ao clopidogrel em doentes com nenhuma perda de alelos funcionais.

Eficácia combinada e segurança composta

Uma eficácia combinada e segurança composta (morte CV, EM, AVC ou hemorragia “*Major Total*” definida segundo PLATO) indicam que o benefício de ticagrelor na eficácia comparativamente a clopidogrel não é afetado pelos acontecimentos hemorrágicos *major* (RRA 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) durante 12 meses após SCA.

Segurança clínica

Subestudo Holter:

Para estudar a ocorrência de pausas ventriculares e outros episódios arritmicos durante o PLATO, os investigadores efetuaram uma monitorização Holter num subgrupo de 3.000 doentes, dos quais aproximadamente 2.000 tiveram registos tanto na fase aguda da SCA como após um mês. A variável primária de interesse foi a ocorrência de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. Mais doentes tiveram pausas ventriculares com ticagrelor (6,0%) do que com clopidogrel (3,5%) na fase aguda; e 2,2% e 1,6%, respetivamente, após 1 mês (ver secção 4.4). O aumento nas pausas ventriculares na fase aguda da SCA foi mais pronunciado em doentes ticagrelor com história de ICC (9,2% *versus* 5,4% em doentes sem história de ICC; para doentes clopidogrel, 4,0% naqueles com história de ICC *versus* 3,6% naqueles sem história de ICC). Este desequilíbrio não ocorreu após um mês: 2,0% *versus* 2,1% para doentes ticagrelor com e sem história de ICC, respetivamente; e 3,8% *versus* 1,4% com clopidogrel. Não houve consequências clínicas adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo inserções de *pacemakers*) nesta população de doentes.

Estudo PEGASUS (História de Enfarte do Miocárdio)

O estudo PEGASUS TIMI-54 foi um estudo multicêntrico internacional com 21.162 doentes, com uma duração determinada por acontecimentos, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupo paralelo, para avaliar a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos com ticagrelor administrados em 2 doses (ambos 90 mg duas vezes ao dia ou 60 mg duas vezes ao dia) em associação a uma dose baixa de AAS (75-150 mg), em comparação à terapêutica com AAS isoladamente em doentes com história de EM e fatores de risco adicionais para aterotrombose.

Os doentes eram elegíveis para participar se tivessem idade superior ou igual a 50 anos, com história de EM (1 a 3 anos antes da aleatorização), e tivessem tido pelo menos um dos fatores de risco seguintes para aterotrombose: idade ≥ 65 anos, diabetes mellitus com necessidade de medicação, um segundo EM prévio, evidência de DAC multivaso ou disfunção renal crónica não terminal.

Os doentes não eram elegíveis para participar se estivesse planeada a utilização de um antagonista do recetor P2Y₁₂, dipiramidol, cilostozol, ou terapêutica anticoagulante durante o período do estudo; se tivessem uma doença hemorrágica ou uma história de AVC isquémico ou de hemorragia intracranial, um tumor do sistema nervoso central ou uma anomalia vascular intracraniana; se tivessem tido hemorragia gastrointestinal nos últimos 6 meses ou cirurgia *major* nos últimos 30 dias.

Figura 2 - Análise do objetivo clínico primário composto de morte CV, EM e AVC (PEGASUS)

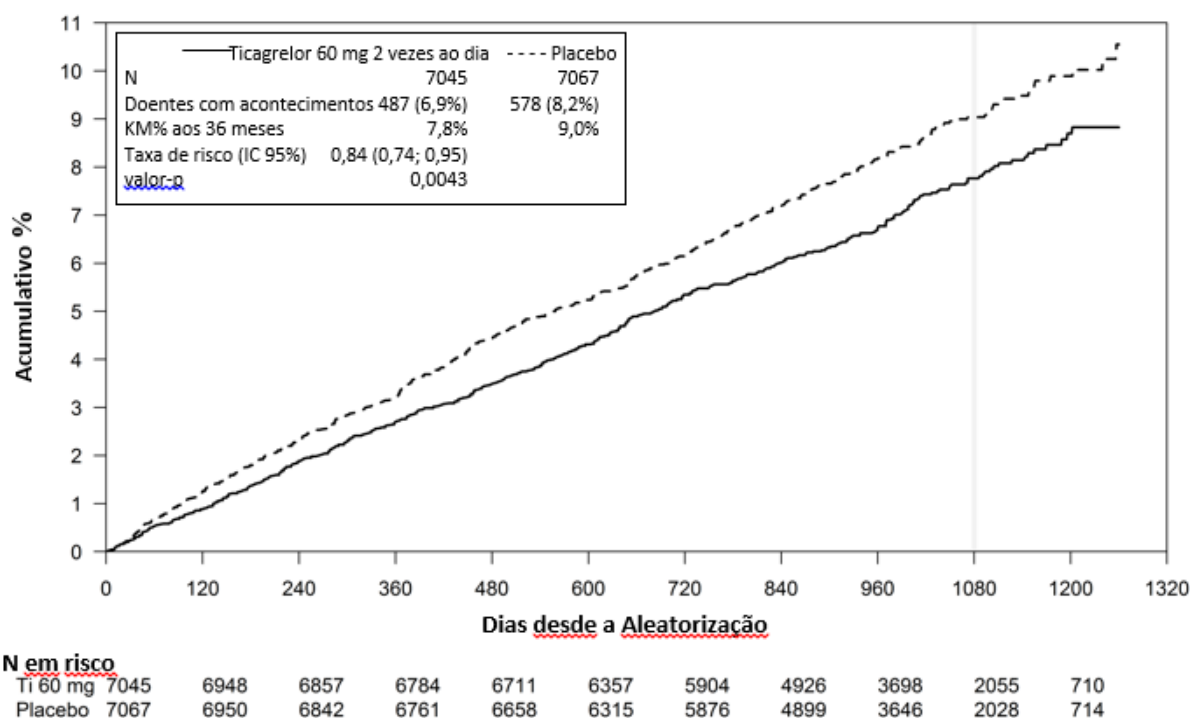


Tabela 5 - Análise dos objetivos de eficácia primários e secundários (PEGASUS)

Característica	Ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia + AAS N = 7045			AAS isoladamente N = 7067		valor-p
	Doentes com acontecimentos	KM%	HR (IC 95%)	Doentes com acontecimentos	KM %	
Objetivo primário						
Composto de morte CV/EM/AVC	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Morte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
EM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
AVC	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Objetivo secundário						
Morte CV	174 (2,5 %)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidade por todas as causas	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Taxa de risco e valores-p são calculados separadamente para ticagrelor *versus* terapêutica com AAS isoladamente a partir do modelo de risco proporcional de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa.

Percentagem KM calculada aos 36 meses.

Nota: o número dos primeiros acontecimentos dos componentes morte CV, EM, AVC são o número atual dos primeiros acontecimentos para cada componente e não perfazem o número de acontecimentos no objetivo primário composto.

(s) Indica significância estatística

IC = Intervalo de confiança; CV = Cardiovascular; HR = Taxa de risco; KM = Kaplan-Meier; EM = Enfarte do miocárdio. N = Número de doentes.

Ambos os regimes de ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e 90 mg duas vezes ao dia em associação com AAS foram superiores a AAS isoladamente na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos

(objetivo primário composto: morte CV, EM e AVC), com um efeito de tratamento constante ao longo do todo o período do estudo, produzindo um RRR de 16% e RRA de 1,27% para ticagrelor 60 mg e um RRR de 15% e RRA de 1,19% para ticagrelor 90 mg.

Apesar dos perfis de eficácia de 90 mg e 60 mg terem sido semelhantes, há evidências de que a dose mais baixa tem um melhor perfil de tolerabilidade e segurança em relação ao risco hemorrágico e dispneia. Portanto, apenas Brilique 60 mg duas vezes ao dia administrado em associação com AAS é recomendado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos (morte CV, EM e AVC) em doentes com história de EM e um risco elevado em desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

Em relação ao AAS isoladamente, ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia reduziu significativamente o objetivo primário composto de morte CV, EM e AVC. Cada um dos componentes contribuíram para a redução do objetivo primário composto (RRR 17% para morte CV, RRR 16% para EM e RRR 25% para AVC).

O RRR do objetivo composto de 1 a 360 dias (RRR 17%) e de 361 dias e em diante (RRR 16%) foi semelhante. Existem dados limitados na eficácia e segurança de Brilique além dos 3 anos de tratamento prolongado.

Não existe evidência de benefício (não houve redução no objetivo primário composto de morte CV, EM e AVC, mas um aumento na hemorragia *major*) quando ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi introduzido em doentes clinicamente estáveis com >2 anos desde o EM, ou mais de um ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP (ver também secção 4.2).

Segurança clínica

A taxa de descontinuação com ticagrelor 60 mg devido a hemorragia e dispneia foi superior em doentes com >75 anos (42%) do que doentes mais novos (gama: 23-31%), com uma diferença *versus* placebo superior do que 10% (42% *versus* 29%) em doentes com >75 anos.

População pediátrica

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo de fase III (HESTIA 3) foram aleatorizados 193 doentes pediátricos (idades de 2 a menos de 18 anos) com doença de células falciformes para receber placebo ou ticagrelor em doses de 15 mg a 45 mg duas vezes ao dia, dependendo do peso corporal. Ticagrelor resultou numa inibição plaquetária mediana de 35% na pré-dose e 56% em 2 horas após a dose no estado estacionário.

Em comparação com o placebo, não houve benefício do tratamento de ticagrelor sobre a taxa de crises vaso-oclusivas.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Brilique em todos os subgrupos da população pediátrica em síndromes coronárias agudas (SCA) e história de enfarte do miocárdio (EM) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ticagrelor demonstra farmacocinética linear e a exposição a ticagrelor e ao metabolito ativo (AR-C124910XX) são aproximadamente proporcionais à dose até 1.260 mg.

Absorção

A absorção de ticagrelor é rápida com um t_{max} mediano de aproximadamente 1,5 horas. A formação do principal metabolito de ticagrelor circulante AR-C124910XX (também ativo) é rápida com um t_{max} mediano de aproximadamente 2,5 horas. Após uma dose única oral de ticagrelor 90 mg em condições de jejum em indivíduos saudáveis, a C_{max} é 529 ng/ml e a AUC é 3.451 ng*h/ml. As taxas do metabolito original são 0,28 para a C_{max} e 0,42 para a AUC. As farmacocinéticas de ticagrelor e AR-C124910XX em doentes com história de EM foram em geral semelhantes aos da população com SCA. Com base numa análise da população farmacocinética do estudo PEGASUS a C_{max} mediana de

ticagrelor foi 391 ng/ml e a AUC foi 3.801 ng*h/ml no estado estacionário para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg a C_{max} foi 627 ng/ml e a AUC foi 6.255 ng*h/ml no estado estacionário.

A biodisponibilidade absoluta média de ticagrelor foi estimada em 36%. A ingestão de uma refeição de elevado valor calórico resulta num aumento de 21% na AUC de ticagrelor e numa diminuição de 22% na C_{max} do metabolito ativo mas não teve efeito na C_{max} de ticagrelor ou na AUC do metabolito ativo. Estas pequenas alterações são consideradas de significado clínico mínimo, e como tal ticagrelor pode ser administrado com ou sem alimentos. Ticagrelor, assim como o metabolito ativo, são substratos da P-gp.

O ticagrelor na forma de comprimidos esmagados misturados com água, administrados por via oral ou administrados através de uma sonda nasogástrica até ao estômago, tem uma biodisponibilidade comparável aos comprimidos inteiros no que respeita a AUC e a C_{max} de ticagrelor e o metabolito ativo. A exposição inicial (0,5 e 1 hora após a dose) dos comprimidos de ticagrelor esmagados e misturados com água foi maior em comparação com os comprimidos inteiros, com um perfil de concentração geralmente idêntico posteriormente (2 até 48 horas).

Distribuição

O estado estacionário do volume de distribuição de ticagrelor é de 87,5 l. Ticagrelor e o metabolito ativo ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (> 99,0%).

Biotransformação

CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo de ticagrelor e pela formação do metabolito ativo e pelas respetivas interações com outras gamas de substratos do CYP3A desde a ativação até à inibição.

O metabolito principal de ticagrelor é AR-C124910XX, o qual também é ativo como avaliado *in vitro* por ligação ao recetor plaquetário ADP P2Y₁₂. A exposição sistémica ao metabolito ativo é de aproximadamente 30-40% do que o obtido para ticagrelor.

Eliminação

A via principal de eliminação de ticagrelor é a via do metabolismo hepático. Quando ticagrelor marcado radioativamente é administrado, a recuperação média da radioatividade é de aproximadamente 84% (57,8% nas fezes; 26,5% na urina). A recuperação de ticagrelor e do metabolito ativo na urina foram ambas inferiores a 1% da dose. A principal via de eliminação para o metabolito ativo é provavelmente a via de secreção biliar. O $t_{1/2}$ médio foi de aproximadamente 7 horas para ticagrelor e 8,5 horas para o metabolito ativo.

Populações especiais

Idosos

Exposições elevadas ao ticagrelor (aproximadamente 25% para a C_{max} e a AUC) e ao metabolito ativo foram observadas em doentes idosos (≥ 75 anos) com SCA comparativamente a doentes jovens pela análise farmacocinética populacional. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas (ver secção 4.2).

População pediátrica

Existem dados limitados em crianças com doença das células falciformes (ver secções 4.2 e 5.1). No estudo HESTIA 3, ticagrelor foi administrado sob a forma de comprimidos dispersíveis pediátricos de 15 mg em doses de 15, 30 e 45 mg duas vezes ao dia a doentes com idade entre 2 e menos de 18 anos a pesar ≥ 12 a ≤ 24 kg, > 24 a ≤ 48 kg e > 48 kg, respetivamente. Com base numa análise farmacocinética populacional, a AUC média variou de 1.095 ng*h/ml a 1.458 ng*h/ml e a C_{max} média variou de 143 ng/ml a 206 ng/ml no estado estacionário.

Sexo

Exposições elevadas ao ticagrelor e ao metabolito ativo foram observadas em mulheres comparativamente a homens. As diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Compromisso renal

A exposição ao ticagrelor foi aproximadamente 20% inferior e a exposição ao metabolito ativo foi aproximadamente 17% superior em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) comparativamente a indivíduos com função renal normal.

Em doentes com doença renal terminal em hemodiálise, a AUC e a C_{max} de ticagrelor 90 mg administrado num dia sem diálise foram 38% e 51% superiores comparativamente a indivíduos com função renal normal. Um aumento semelhante na exposição foi observado quando ticagrelor foi administrado imediatamente antes da diálise (49% e 61%, respetivamente) mostrando que ticagrelor não é dialisável. A exposição do metabolito ativo aumentou em menor grau (AUC 13-14% e C_{max} 17-36%). O efeito de ticagrelor na inibição da agregação plaquetária (IAP) foi independente da diálise em doentes com doença renal terminal e semelhante a indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A C_{max} e a AUC para ticagrelor foram 12% e 23% superiores em doentes com compromisso hepático ligeiro comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes, respetivamente, contudo, o efeito da IAP de ticagrelor foi semelhante entre os dois grupos. Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. Ticagrelor não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e não existe informação farmacocinética em doentes com compromisso hepático moderado. Nos doentes que tiveram elevação moderada ou grave em um ou mais testes da função hepática basal, as concentrações plasmáticas de ticagrelor foram em média semelhantes ou ligeiramente superiores em comparação com os que não tiveram elevação basal. Não é recomendado ajuste da dose para doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2 e 4.4).

Etnicidade

Doentes de descendência Asiática têm uma biodisponibilidade média 39% superior comparativamente a doentes Caucasionos. Doentes autoidentificados como negros tiveram uma biodisponibilidade 18% inferior de ticagrelor comparativamente a doentes Caucasionos. Em estudos de farmacologia clínica, a exposição (C_{max} e AUC) ao ticagrelor em indivíduos Japoneses foi aproximadamente 40% (20% após ajuste por peso corporal) superior comparativamente aos Caucasionos. A exposição em doentes autoidentificados como Hispânicos ou Latinos foi semelhante aos Caucasionos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos para ticagrelor e o seu metabolito principal não demonstraram risco inaceitável para efeitos adversos em seres humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e potencial genotóxico.

Irritação gastrointestinal foi observada em várias espécies animais com níveis de exposição clinicamente relevantes (ver secção 4.8).

Em ratos fêmea, ticagrelor em doses elevadas mostrou uma incidência aumentada de tumores uterinos (adenocarcinomas) e uma incidência aumentada de adenomas hepáticos. O mecanismo para tumores uterinos é provavelmente o desequilíbrio hormonal o qual pode levar a tumores em ratos. O mecanismo para os adenomas hepáticos é provavelmente devido a uma indução enzimática no fígado. Assim, os resultados carcinogénicos não são considerados relevantes para seres humanos.

Em ratos, foi observado o desenvolvimento de anomalias menores numa dose tóxica materna (margem de segurança de 5,1). Em coelhos, foi observado um ligeiro atraso na maturidade hepática e no desenvolvimento do esqueleto dos fetos de mães com altas doses sem revelarem toxicidade materna (margem de segurança de 4,5).

Estudos em ratos e coelhos revelaram toxicidade reprodutiva, com ligeira redução do ganho de peso materno e redução da viabilidade neonatal e peso ao nascimento, com atraso no crescimento. Ticagrelor provocou ciclos irregulares (maioritariamente ciclos estendidos) em ratos fêmeas, mas não

afetou globalmente a fertilidade em ratos machos e fêmeas. Estudos de farmacocinética realizados com ticagrelor marcado radioativamente revelaram que o composto de origem e os seus metabolitos são excretados no leite dos ratos (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado
Estearato de magnésio (E470b)
Carboximetilamido sódico tipo A
Hidroxipropilcelulose (E463)

Revestimento do comprimido

Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol 400
Hipromelose (E464)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Blister transparente de PVC-PVDC/Alu (com símbolos sol/lua) de 10 comprimidos; embalagens de 60 comprimidos (6 blisters) e 180 comprimidos (18 blisters).
- Blister calendário transparente de PVC-PVDC/Alu (com símbolos sol/lua) de 14 comprimidos; embalagens de 14 comprimidos (1 blister), 56 comprimidos (4 blisters) e 168 comprimidos (12 blisters).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje

Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/655/007-011

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de dezembro de 2010

Data da última renovação: 17 de julho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 90 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de ticagrelor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos redondos, biconvexos, amarelos, com a gravação “90” acima de “T” numa face e plano na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brilique, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com

- síndromes coronárias agudas (SCA) ou
- uma história de enfarte do miocárdio (EM) e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doentes a tomarem Brilique devem também tomar uma dose diária de manutenção baixa de AAS de 75-150 mg, exceto se especificamente contraindicado.

Síndromes coronárias agudas

O tratamento com Brilique deve ser iniciado com uma dose de carga única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e depois continuado com 90 mg duas vezes ao dia. O tratamento com Brilique 90 mg duas vezes ao dia é recomendado durante 12 meses, em doentes com SCA exceto se a descontinuação for clinicamente indicada (ver secção 5.1).

História de enfarte do miocárdio

É recomendada a dose de Brilique 60 mg duas vezes ao dia quando é necessário um tratamento prolongado para doentes com uma história de EM de pelo menos um ano e um risco elevado de acontecimento aterotrombótico (ver secção 5.1). O tratamento pode ser iniciado sem interrupção como terapêutica de continuação, após o tratamento inicial de um ano com Brilique 90 mg ou com outra terapêutica com inibidor do recetor da adenosina difosfato (ADP), em doentes com SCA com um elevado risco de um acontecimento aterotrombótico. O tratamento também pode ser iniciado até 2 anos desde o EM, ou durante um ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP. Existem dados limitados na eficácia e segurança de ticagrelor além dos 3 anos de tratamento prolongado.

Caso seja necessário uma mudança, a primeira dose de Brilique deve ser administrada 24 horas após a última dose da terapêutica antiplaquetária.

Omissão de dose

Devem também ser evitadas omissões na terapêutica. Um doente que falhe uma dose de Brilique deverá apenas tomar um comprimido (a sua dose seguinte) no horário habitual.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Ticagrelor não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e a sua utilização nestes doentes é portanto, contraindicada (ver secção 4.3). Está disponível apenas informação limitada em doentes com compromisso hepático moderado. O ajuste da dose não é recomendado, mas ticagrelor deve ser utilizado com precaução (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de ticagrelor em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de ticagrelor em crianças com doença de células falciformes (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Para administração oral.

Brilique pode ser administrado com ou sem alimentos.

Para os doentes que não conseguem engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s), os comprimidos podem ser esmagados num pó fino e misturados em meio copo de água e bebidos imediatamente. O copo deve ser enxaguado com água até meio do copo e deve beber-se o conteúdo. A mistura também pode ser administrada através de uma sonda nasogástrica (CH8 ou maior). É importante passar a sonda nasogástrica por água após a administração da mistura.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.8).
- Hemorragia patológica ativa.
- História de hemorragia intracraniana (ver secção 4.8).
- Compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).
- Administração concomitante de ticagrelor com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir), pois a administração concomitante pode levar a um aumento substancial na exposição a ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico

A utilização de ticagrelor em doentes com risco hemorrágico acrescido conhecido deve ser balanceado, face ao benefício em termos de prevenção de acontecimentos aterotrombóticos (ver secções 4.8 e 5.1). Se clinicamente indicado, ticagrelor deve ser utilizado com precaução nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com uma propensão para hemorragia (p. ex. devido a trauma recente, cirurgia recente, perturbações da coagulação, hemorragia gastrointestinal ativa ou recente) ou que estão em risco aumentado de trauma. A utilização de ticagrelor é contraindicada em doentes com hemorragia patológica ativa, naqueles com uma história de hemorragia intracraniana, e em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

- Doentes com administração concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco hemorrágico (p. ex. medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anticoagulantes orais e/ou fibrinolíticos) nas 24 horas após administração de ticagrelor).

Em voluntários saudáveis a transfusão plaquetária não reverteu o efeito antiplaquetário de ticagrelor e em doentes com hemorragia é improvável que tenha benefício clínico. Considerando que a administração concomitante de ticagrelor com desmopressina não diminuiu o tempo de hemorragia padrão, é improvável que a desmopressina seja eficaz no controlo clínico de acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.5).

A terapêutica antifibrinolítica (ácido aminocaproico ou ácido tranexâmico) e/ou a terapêutica com fator recombinante VIIa podem aumentar a hemostase. Ticagrelor pode ser retomado após a causa da hemorragia ter sido identificada e controlada.

Cirurgia

Os doentes devem ser aconselhados a informar os médicos e dentistas se estiverem a tomar ticagrelor antes da marcação de qualquer cirurgia e antes de tomar qualquer novo medicamento.

Nos doentes PLATO submetidos a *bypass* coronário (CABG), ticagrelor teve mais hemorragias que clopidogrel quando interrompido 1 dia antes da cirurgia, mas uma taxa similar de hemorragias *major* comparativamente a clopidogrel, após suspensão da terapêutica 2 ou mais dias antes da cirurgia (ver secção 4.8). Se um doente estiver programado para cirurgia eletiva e para a qual não seja desejável um efeito antiplaquetário, ticagrelor deve ser descontinuado 5 dias antes da cirurgia (ver secção 5.1).

Doentes com acidente vascular cerebral (AVC) prévio

Doentes com SCA com AVC prévio podem ser tratados com ticagrelor até 12 meses (estudo PLATO).

No PEGASUS, não foram incluídos doentes com história de EM, com acidente vascular cerebral prévio. Consequentemente, na ausência de dados, não é recomendado o tratamento para além de um ano nestes doentes.

Compromisso hepático

A utilização de ticagrelor é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.3). Existe experiência limitada com ticagrelor em doentes com compromisso hepático moderado, consequentemente deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com risco de acontecimentos bradicárdicos

A monitorização por eletrocardiograma ambulatorio demonstrou uma frequência aumentada de pausas ventriculares, na sua maioria assintomáticas, durante o tratamento com ticagrelor comparativamente a clopidogrel. Os doentes com um risco aumentado de acontecimentos bradicárdicos (p. ex. doentes sem um *pacemaker* que tenham síndrome do nódulo sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º grau ou síncope relacionada com bradicardia) foram excluídos dos estudos principais de avaliação da segurança e eficácia de ticagrelor. Consequentemente, devido à experiência clínica limitada, ticagrelor deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

Adicionalmente, recomenda-se precaução quando se administra ticagrelor concomitantemente com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia. Contudo, não foi observada no estudo PLATO evidência de reações adversas clinicamente significativas após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex., bloqueadores beta 96%, bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamilo 33% e digoxina 4%) (ver secção 4.5).

No PLATO, durante o subestudo Holter, mais doentes tiveram pausas ventriculares ≥ 3 segundos com ticagrelor do que com clopidogrel durante a fase aguda da sua SCA. O aumento de pausas ventriculares detetadas no Holter com ticagrelor foi superior em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) comparativamente à população geral do estudo durante a fase aguda da SCA, mas não num mês com ticagrelor ou comparativamente a clopidogrel. Não houve consequências clínicas

adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo síncope ou inserção do *pacemaker*) nesta população de doentes (ver secção 5.1).

Foram notificados acontecimentos bradiarrítmicos e bloqueios AV em doentes a tomar ticagrelor no contexto pós-comercialização (ver secção 4.8), principalmente em doentes com SCA, onde a isquemia cardíaca e medicamentos concomitantes que reduzem a frequência cardíaca ou afetam a condução cardíaca são fatores de confusão potenciais. Devem ser avaliadas a condição clínica do doente e a medicação concomitante como causas potenciais antes de ajustar o tratamento.

Dispneia

Foi notificada dispneia em doentes tratados com ticagrelor. A dispneia é habitualmente ligeira a moderada em intensidade e é frequentemente resolvida sem necessidade de descontinuação do tratamento. Doentes com asma/doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) podem ter um risco absoluto aumentado de ocorrência de dispneia com ticagrelor. Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC. O mecanismo ainda não foi estabelecido. Se um doente notificar prolongamento, agravamento ou nova dispneia, esta deve ser totalmente investigada e se não tolerada, o tratamento com ticagrelor deve ser interrompido. Para mais informações ver secção 4.8.

Apneia central do sono

No contexto pós-comercialização em doentes a tomar ticagrelor foi notificada apneia central do sono incluindo respiração de Cheyne-Stokes. Se houver suspeita de apneia central do sono, deverá ser considerada avaliação clínica adicional.

Aumentos da creatinina

Os níveis de creatinina podem aumentar durante o tratamento com ticagrelor. O mecanismo não foi estabelecido. A função renal deverá ser monitorizada de acordo com a prática clínica de rotina. Em doentes com SCA, recomenda-se também monitorização da função renal um mês após o início do tratamento com ticagrelor, com especial atenção aos doentes ≥ 75 anos, doentes com compromisso renal moderado/grave e aqueles a fazerem tratamento concomitante com um antagonista do recetor da angiotensina (ARA).

Aumento do ácido úrico

Pode ocorrer hiperuricemia durante o tratamento com ticagrelor (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução em doentes com história de hiperuricemia ou artrite gotosa. Como medida de precaução, não se recomenda a utilização de ticagrelor em doentes com nefropatia úrica.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

A Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) foi notificada muito raramente com a utilização de ticagrelor. É caracterizada por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática associada quer a sintomatologia neurológica, disfunção renal ou febre. A PTT é uma condição potencialmente fatal que requer tratamento imediato, incluindo plasmaférese.

Interferência com testes da função plaquetária para diagnosticar trombocitopenia induzida por heparina (HIT)

No teste de ativação plaquetária induzida por heparina (HIPA) utilizado para diagnosticar HIT, os anticorpos antifator-4-plaquetário/heparina no soro do doente ativam as plaquetas de dadores saudáveis na presença de heparina.

Foram notificados resultados falso negativos num teste da função plaquetária (para incluir, mas não pode ser limitado ao teste HIPA) para HIT em doentes que receberam ticagrelor. Isto está relacionado com a inibição pelo ticagrelor do recetor P2Y₁₂ nas plaquetas do dador saudável no teste do soro/plasma do doente. É necessária informação sobre o tratamento concomitante com ticagrelor para interpretação dos testes da função plaquetária HIT.

Em doentes que desenvolveram HIT, deve ser avaliado o benefício-risco de tratamento continuado com ticagrelor, tendo em consideração o estado pró-trombótico da HIT e o aumento do risco de hemorragia com o tratamento concomitante com anticoagulante e ticagrelor.

Outros

Com base na relação observada no PLATO entre a dose de manutenção AAS e a eficácia relativa de ticagrelor comparativamente a clopidogrel, não é recomendada a administração concomitante de ticagrelor com a dose de manutenção elevada (> 300 mg) de AAS (ver secção 5.1).

Descontinuação prematura

A descontinuação prematura com qualquer terapêutica antiplaquetária, incluindo Brilique, pode resultar num risco aumentado de morte cardiovascular (CV), EM ou AVC devido à doença subjacente do doente. Assim, deve ser evitada a descontinuação prematura do tratamento.

Sódio

Brilique contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ticagrelor é principalmente um substrato do CYP3A4 e um inibidor ligeiro do CYP3A4. O ticagrelor é igualmente um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e um inibidor fraco da P-gp e pode aumentar a exposição de substratos P-gp.

Efeitos de medicamentos e outros produtos no ticagrelor

Inibidores do CYP3A4

- *Inibidores potentes do CYP3A4* – A administração concomitante de cetoconazol com ticagrelor aumentou a C_{max} e a AUC de ticagrelor igual a 2,4 vezes e 7,3 vezes, respetivamente. A C_{max} e a AUC do metabolito ativo foram reduzidas em 89% e 56%, respetivamente. É esperado que outros inibidores potentes do CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir) tenham efeitos similares e como tal a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
- *Inibidores moderados do CYP3A4* – A administração concomitante de diltiazem com ticagrelor aumentou a C_{max} de ticagrelor em 69% e a AUC em cerca de 2,7 vezes e diminuiu a C_{max} do metabolito ativo em 38% e a AUC manteve-se inalterada. Não se observou efeito de ticagrelor nos níveis plasmáticos de diltiazem. É esperado que outros inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex. amprenavir, aprepitant, eritromicina e fluconazol) tenham um efeito similar e possam também ser administrados conjuntamente com ticagrelor.
- Observou-se um aumento de 2 vezes na exposição ao ticagrelor após o consumo diário de grandes quantidades de sumo de toranja (3 x 200 ml). Não é expectável que um aumento da exposição desta magnitude seja clinicamente relevante para a maioria dos doentes.

Indutores do CYP3A

A administração concomitante de rifampicina com ticagrelor diminuiu a C_{max} e a AUC de ticagrelor em 73% e 86%, respetivamente. A C_{max} do metabolito ativo manteve-se inalterada e a AUC foi diminuída em 46%, respetivamente. É esperado que outros indutores do CYP3A (p. ex. fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) diminuam também a exposição ao ticagrelor. A administração conjunta de ticagrelor com indutores potentes do CYP3A pode diminuir a exposição e eficácia de ticagrelor, como tal não é recomendada a utilização concomitante com ticagrelor.

Ciclosporina (inibidor da P-gp e do CYP3A)

A administração concomitante de ciclosporina (600 mg) com ticagrelor aumentou a C_{max} e a AUC igual a 2,3-vezes e 2,8-vezes, respetivamente. Na presença de ciclosporina a AUC do metabolito ativo aumentou em 32% e a C_{max} diminuiu em 15%.

Não há dados disponíveis sobre a utilização concomitante de ticagrelor com outras substâncias ativas que também são inibidores potentes da P-gp e inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex. verapamil, quinidina) que também podem aumentar a exposição ao ticagrelor. Se a associação não puder ser evitada, a utilização concomitante deverá ser feita com precaução.

Outras

Estudos de interação farmacológica clínica demonstraram que a administração conjunta de ticagrelor com heparina, enoxaparina e AAS ou desmopressina não tiveram qualquer efeito na farmacocinética de ticagrelor ou do metabolito ativo ou na agregação plaquetária induzida por ADP comparativamente a ticagrelor isoladamente. Se clinicamente indicado, medicamentos que alteram a hemostase devem ser utilizados com precaução em associação com ticagrelor.

Foi observada uma exposição tardia e reduzida aos inibidores P2Y₁₂ orais, incluindo ticagrelor e o seu metabolito ativo, em doentes com SCA tratados com morfina (redução de 35% na exposição a ticagrelor). Esta interação pode estar relacionada com a redução da motilidade gastrointestinal e aplicar-se a outros opioides. A relevância clínica é desconhecida, mas os dados indicam o potencial para redução da eficácia de ticagrelor em doentes com administração concomitante de ticagrelor e morfina. Em doentes com SCA, nos quais a morfina não pode ser suspensa e a rápida inibição do P2Y₁₂ é considerada crucial, a utilização de um inibidor P2Y₁₂ parentérico pode ser considerada.

Efeitos de ticagrelor sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

- *Sinvastatina* – A administração conjunta de ticagrelor com sinvastatina aumentou a C_{max} da sinvastatina em 81% e a AUC em 56% e aumentou a C_{max} da sinvastatina ácida em 64% e a AUC em 52%, com alguns aumentos individuais iguais a 2 a 3 vezes. A administração conjunta de ticagrelor com doses de sinvastatina superiores a 40 mg ao dia pode originar reações adversas da sinvastatina e deve ser considerado em relação aos potenciais benefícios. Não se verificou efeito da sinvastatina nos níveis plasmáticos de ticagrelor. Ticagrelor pode ter um efeito similar na lovastatina. Não é recomendada a utilização concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina ou lovastatina superiores a 40 mg.
- *Atorvastatina* – A administração conjunta de atorvastatina e ticagrelor aumentou a C_{max} da atorvastatina ácida em 23% e a AUC em 36%. Aumentos similares na AUC e C_{max} foram observados em todos os metabolitos da atorvastatina ácida. Estes aumentos não são considerados clinicamente significativos.
- Não pode ser excluído um efeito similar nas outras estatinas metabolizadas pelo CYP3A4. Doentes no PLATO a receberem ticagrelor tomaram uma variedade de estatinas, sem preocupações de uma associação com a segurança da estatina entre os 93% das coortes de PLATO a tomarem estes medicamentos.

Ticagrelor é um inibidor ligeiro do CYP3A4. A administração concomitante de ticagrelor e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (ou seja cisaprida e alcaloides ergóticos) não é recomendada, pois ticagrelor pode aumentar a exposição a estes medicamentos.

Substratos da P-gp (incluindo digoxina, ciclosporina)

A administração concomitante de ticagrelor aumentou a C_{max} da digoxina em 75% e a AUC em 28%. A média entre os níveis de digoxina aumentou em aproximadamente 30% com a administração conjunta de ticagrelor com alguns aumentos máximos individuais cerca de 2 vezes. Na presença de digoxina, a C_{max} e a AUC de ticagrelor e do seu metabolito ativo não foram afetadas. Consequentemente recomenda-se uma monitorização clínica e/ou laboratorial adequada quando são administrados medicamentos de estreito índice terapêutico P-gp dependente como a digoxina, concomitantemente com ticagrelor.

Não houve efeito de ticagrelor nos níveis séricos da ciclosporina. O efeito de ticagrelor noutros substratos da P-gp não foi estudado.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

A administração conjunta de ticagrelor com tolbutamida não resultou em alterações nos níveis plasmáticos de qualquer um dos medicamentos, o que sugere que ticagrelor não é um inibidor do CYP2C9 e não é provável que altere o metabolismo de medicamentos mediados pelo CYP2C9, como varfarina e tolbutamida.

Rosuvastatina

Ticagrelor pode afetar a excreção renal de rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Embora o mecanismo exato não seja conhecido, em alguns casos, a utilização concomitante de ticagrelor e rosuvastatina levou à diminuição da função renal, aumento do nível de creatinafosfoquinase (CPK) e rhabdomiólise.

Contraceptivos orais

A administração conjunta de ticagrelor e levonorgestrel e etinilestradiol aumentou a exposição de etinilestradiol em aproximadamente 20% mas não alterou a farmacocinética de levonorgestrel. Não é esperado qualquer efeito clinicamente relevante na eficácia dos contraceptivos orais quando levonorgestrel e etinilestradiol são administrados conjuntamente com ticagrelor.

Medicamentos conhecidos por induzir bradicardia

Devido à observação de pausas ventriculares sobretudo assintomáticas e bradicardia, recomenda-se precaução quando se administra concomitantemente ticagrelor com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (ver secção 4.4). Contudo, nenhuma evidência de reações adversas clinicamente significativas foi observada no estudo PLATO após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex. 96% bloqueadores beta, 33% bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamilo e 4% digoxina).

Outra terapêutica concomitante

Nos estudos clínicos, ticagrelor foi frequentemente administrado com AAS, inibidores da bomba de prótons, estatinas, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina quando necessário para situações clínicas concomitantes a longo prazo e também heparina, heparina de baixo peso molecular e inibidores GpIIb/IIIa intravenosos de curta duração (ver secção 5.1). Não foi observada qualquer evidência clinicamente significativa de interações adversas com estes medicamentos.

A administração conjunta de ticagrelor com heparina, enoxaparina ou desmopressina não teve efeito no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de coagulação ativada (TCA) ou testes de fator Xa. Contudo, devido às potenciais interações farmacodinâmicas, recomenda-se precaução com a administração concomitante de ticagrelor com medicamentos conhecidos por alterarem a hemostase.

Devido a notificações de hemorragias cutâneas anormais com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) (p. ex., paroxetina, sertralina e citalopram), recomenda-se precaução quando se administram ISRSs com ticagrelor pois podem aumentar o risco hemorrágico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas adequadas para evitar uma gravidez durante a terapêutica com ticagrelor.

Gravidez

Não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de ticagrelor em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ticagrelor não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de ticagrelor e dos seus metabolitos ativos no leite (ver secção 5.3). O risco para recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção da terapêutica com ticagrelor tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Ticagrelor não teve efeito na fertilidade masculina ou feminina em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ticagrelor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Durante o tratamento com ticagrelor, foram notificadas tonturas e confusão. Assim, doentes que sofram destes sintomas devem ser cautelosos enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança de ticagrelor foi avaliado em dois extensos ensaios de resultados de fase 3 (PLATO e PEGASUS) incluindo mais de 39.000 doentes (ver secção 5.1).

No PLATO, doentes com ticagrelor tiveram uma maior incidência de descontinuação devido a acontecimentos adversos do que com clopidogrel (7,4% *versus* 5,4%). No PEGASUS, doentes em ticagrelor tiveram uma maior incidência de descontinuação devido a acontecimentos adversos comparativamente à terapêutica com AAS isoladamente (16,1% para ticagrelor 60 mg com AAS *versus* 8,5% para terapêutica com AAS isoladamente). As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com ticagrelor foram hemorragias e dispneia (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas com ticagrelor foram identificadas após estudos ou foram notificadas na experiência pós-comercialização (Tabela 1).

As reações adversas estão listadas por Classes de Sistema de Órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO as reações adversas são classificadas por categoria de frequência. As categorias de frequência estão definidas de acordo com as seguintes convenções: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 - Reações adversas por frequência e classes de sistemas de órgãos (CSO)

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</i>			Hemorragias por tumor ^a	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Hemorragias por doença do sangue ^b			Púrpura Trombocitopénica Trombótica ^c
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade incluindo angioedema ^c	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	hiperuricemia ^d	Gota/Artrite Gotosa		
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>			Confusão	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Tonturas, Síncope, Cefaleias	Hemorragia intracraniana ^m	
<i>Afeções oculares</i>			Hemorragia dos olhos ^e	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		Vertigens	Hemorragia dos ouvidos	

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Cardiopatias</i>				Bradiarritmia, bloqueio AV ^c
<i>Vasculopatias</i>		Hipotensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Dispneia	Hemorragias do sistema respiratório ^f		
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Hemorragia gastrointestinal ^g , Diarreia, Náuseas, Dispepsia, Obstipação	Hemorragia retroperitoneal	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Hemorragia subcutânea ou cutânea ^h , Erupção cutânea, Prurido		
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Hemorragias musculares ⁱ	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Hemorragia das vias urinárias ^j		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Hemorragias dos órgãos genitais ^k	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Creatininemia aumentada ^d		
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		Hemorragia pós-procedimentos, Hemorragias traumáticas ^l		

^a p. ex. hemorragia do cancro da bexiga, cancro gástrico, cancro do cólon

^b p. ex. tendência aumentada para contusão, hematoma espontâneo, diátese hemorrágica

^c Identificadas na experiência pós-comercialização

^d Frequências derivadas de observações laboratoriais (Ácido úrico aumentado para > limite superior normal abaixo do valor basal ou dentro do intervalo de referência. Creatinina aumentada em >50% do valor basal) e não de frequências brutas de notificações de acontecimentos adversos.

^e p. ex. hemorragia conjuntival, da retina, intra-ocular

^f p. ex. epistaxe, hemoptise

^g p. ex. hemorragia gengival, hemorragia retal, hemorragia de úlcera gástrica

^h p. ex. equimose, hemorragia cutânea, petéquias

ⁱ p. ex. hemartrose, hemorragia muscular

^j p. ex. hematúria, cistite hemorrágica

^k p. ex. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia pós-menopausa

^l p. ex. contusão, hematoma traumático, hemorragia traumática

^m p. ex. hemorragia intracraniana espontânea, relacionada com procedimento ou traumática

Descrição das reações adversas seleccionadas

Hemorragias

Resultados de hemorragias no PLATO

Os resultados globais de acontecimentos hemorrágicos no estudo PLATO são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise de acontecimentos globais de hemorragias, estimativa Kaplan-Meier aos 12 meses (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia N=9235	Clopidogrel 75 mg duas vezes ao dia N=9186	valor-p*
PLATO <i>Major</i> Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Fatal <i>Major</i> /Risco de vida	5,8	5,8	0,6988
PLATO <i>Major</i> Não-CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO <i>Major</i> não relacionada com procedimento	3,1	2,3	0,0058
PLATO <i>Major</i> + <i>Minor</i> Total	16,1	14,6	0,0084
PLATO <i>Major</i> + <i>Minor</i> não relacionada com procedimento	5,9	4,3	<0,0001
Definição TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) <i>Major</i>	7,9	7,7	0,5669
Definição TIMI <i>Major</i> + <i>Minor</i>	11,4	10,9	0,3272

Definições de categorias de hemorragia:

Hemorragia Fatal *Major*/Risco de vida: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina >50 g/l ou transfusão de ≥4 unidades de glóbulos vermelhos; ou fatal; ou intracraniana, ou intrapericárdica com tamponamento cardíaco; ou choque hipovolémico ou hipotensão grave necessitando de vasopressores ou cirurgia.

Outras *Major*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l ou transfusão de 2-3 unidades de glóbulos vermelhos; ou resultante em incapacidade significativa.

Hemorragia *Minor*: Requer intervenção médica para parar ou tratar a hemorragia.

Hemorragia TIMI *Major*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina > 50 g/l ou hemorragia intracraniana.

Hemorragia TIMI *Minor*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l.

*valor-*p* calculado a partir do modelo de risco proporcional de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa

Ticagrelor e clopidogrel não diferiram nas taxas de hemorragia PLATO Fatal *Major*/Risco de vida, hemorragia PLATO *Major* Total, hemorragia TIMI *Major*, ou hemorragia TIMI *Minor* (Tabela 2). Contudo, ocorreu mais hemorragia PLATO combinada *Major* + *Minor* com ticagrelor comparativamente a clopidogrel. Poucos doentes no PLATO apresentaram hemorragias fatais: 20 (0,2%) para ticagrelor e 23 (0,3%) para clopidogrel (ver secção 4.4).

A idade, sexo, peso, raça, região geográfica, doenças concomitantes, terapêutica concomitante e história clínica, incluindo AVC prévio ou ataque isquémico transitório, não foram preditivas de hemorragias totais ou de hemorragia PLATO *Major* não relacionada com procedimento. Assim, não foi identificado nenhum grupo de risco em particular para qualquer subtipo de hemorragia.

Hemorragia relacionada com CABG:

No PLATO, 42% dos 1.584 doentes (12% da coorte) que realizaram cirurgia de *bypass* coronário (CABG) tiveram uma hemorragia PLATO Fatal *Major*/Risco de vida sem diferença entre os grupos de tratamento. Em cada grupo de tratamento ocorreu hemorragia CABG Fatal em 6 doentes (ver secção 4.4).

Hemorragia não relacionada com CABG e hemorragia não relacionada com procedimento:

Ticagrelor e clopidogrel não diferiram nas hemorragias PLATO Fatal *Major*/Risco de vida não relacionadas com CABG, mas as hemorragias *Major* Total definidas segundo PLATO, TIMI *Major*, e TIMI *Major* + *Minor* foram mais comuns com ticagrelor. De forma semelhante, quando são retiradas todas as hemorragias relacionadas com procedimento, ocorreram mais hemorragias com ticagrelor do que com clopidogrel (Tabela 2). A descontinuação do tratamento devido a hemorragia não relacionada com procedimento foi mais comum com ticagrelor (2,9%) do que com clopidogrel (1,2%; *p*<0,001).

Hemorragia intracraniana:

Existiram mais hemorragias intracranianas não relacionadas com procedimento com ticagrelor (n=27 hemorragias em 26 doentes, 0,3%) do que com clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), das quais 11 hemorragias com ticagrelor e 1 com clopidogrel foram fatais. Não existiram diferenças no total das hemorragias fatais.

Resultados de hemorragias no PEGASUS

Os resultados globais de acontecimentos hemorrágicos no estudo PEGASUS são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise de acontecimentos globais de hemorragias, estimativa Kaplan-Meier aos 36 meses (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia + AAS N=6958		AAS isoladamente N=6996	
Objetivos de segurança	KM%	Taxa de risco (IC 95%)	KM%	valor-p
Categorias de hemorragias segundo definição TIMI				
TIMI <i>Major</i>	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
HIC	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Outras TIMI <i>Major</i>	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI <i>Major</i> ou <i>Minor</i>	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI <i>Major</i> ou <i>Minor</i> ou Requer vigilância médica	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Categorias de hemorragias segundo definição PLATO				
PLATO <i>Major</i>	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Risco de Vida	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Outras PLATO <i>Major</i>	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO <i>Major</i> ou <i>Minor</i>	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Definições de categorias de hemorragia:

TIMI *Major*: Hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU sinais clinicamente evidentes de hemorragia associados a uma queda na hemoglobina (Hb) de ≥ 50 g/l, ou quando a Hb não está disponível, uma queda no hematócrito (HTC) de 15%.

Fatal: Um acontecimento hemorrágico que levou diretamente à morte em 7 dias

HIC: Hemorragia intracraniana

Outras TIMI *Major*: Hemorragia TIMI *Major* não fatal e não HIC

TIMI *Minor*: Manifestada clinicamente com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l

TIMI Requer vigilância médica: Requerem intervenção, OU conduzem à hospitalização, OU necessitam avaliação

PLATO *Major* Fatal/Risco de vida: Hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU hemorragia intrapericárdica com tamponamento cardíaco, OU choque hipovolémico ou hipotensão grave necessitando de vasopressores ou cirurgia, OU clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina >50 g/l ou transfusão de ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos.

Outras PLATO *Major*: incapacidade significativa, OU clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l, OU transfusão de 2-3 unidades de glóbulos vermelhos.

Plato *Minor*: Requer intervenção médica para parar ou tratar a hemorragia.

No PEGASUS, a hemorragia TIMI *Major* para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi superior a AAS isoladamente. Não se observou risco hemorrágico aumentado para hemorragia fatal e foi apenas

observado um aumento *minor* de hemorragias intracranianas, em comparação com a terapêutica com AAS isoladamente. Existiram poucos acontecimentos hemorrágicos fatais no estudo, 11 (0,3%) para ticagrelor 60 mg e 12 (0,3%) para a terapêutica com AAS isoladamente. A observação de risco aumentado de hemorragia TIMI *Major* com ticagrelor 60 mg foi devida principalmente a uma maior frequência de outras hemorragias TIMI *Major* impulsionadas por acontecimentos na classe de sistemas de órgãos (CSO) gastrointestinal.

Foram observados aumentos dos padrões hemorrágicos semelhante a TIMI *Major* para as categorias de hemorragia TIMI *Major* ou *Minor* e PLATO *Major* e PLATO *Major* ou *Minor* (ver Tabela 3). A descontinuação do tratamento devido a hemorragia foi mais comum com ticagrelor 60 mg em comparação com a terapêutica com AAS isoladamente (6,2% e 1,5%, respetivamente). A maioria dessas hemorragias foi de menor gravidade (classificada como TIMI requerem vigilância médica), p. ex. epistaxe, contusões e hematomas.

O perfil hemorrágico de ticagrelor 60 mg foi consistente entre vários subgrupos pré- definidos (p. ex. por idade, sexo, peso, raça, região geográfica, doenças concomitantes, terapêutica concomitante e história clínica) para acontecimentos TIMI *Major*, TIMI *Major* ou *Minor* e hemorragias PLATO *Major*.

Hemorragia intracraniana:

Foram notificadas HICs espontâneas em taxas idênticas para ticagrelor 60 mg e terapêutica com AAS isoladamente (n=13; 0,2% em ambos os grupos de tratamento). Houve um aumento *minor* nas HICs traumáticas e de procedimentos no tratamento com ticagrelor 60 mg, (n=15; 0,2%) em comparação com terapêutica com AAS isoladamente (n=10; 0,1%). Existiram 6 HICs fatais com ticagrelor 60 mg e 5 HICs fatais com terapêutica com AAS isoladamente. A incidência de hemorragia intracraniana foi baixa em ambos os grupos de tratamento dadas as comorbilidades e fatores de risco CV significativas da população em estudo.

Dispneia

Dispneia, uma sensação de falta de ar, é notificada por doentes tratados com ticagrelor. No PLATO, acontecimentos adversos (AAs) de dispneia (dispneia, dispneia em repouso, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna e dispneia noturna), quando combinados, foram notificados em 13,8% dos doentes tratados com ticagrelor e em 7,8% dos doentes tratados com clopidogrel. No estudo PLATO, em 2,2% dos doentes a tomar ticagrelor e em 0,6% a tomar clopidogrel os investigadores consideraram existir uma relação de causalidade entre a dispneia e o tratamento, sendo que algumas foram graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver secção 4.4). Os sintomas de dispneia mais notificados foram de intensidade ligeira a moderada, e a maioria foi notificada como episódio único após o tratamento ser iniciado.

Comparativamente com clopidogrel, doentes com asma/DPOC tratados com ticagrelor podem ter um risco aumentado de experienciar dispneia não grave (3,29% ticagrelor *versus* 0,53% clopidogrel) e dispneia grave (0,38% ticagrelor *versus* 0,00% clopidogrel). Em termos absolutos, este risco foi mais elevado do que na população total do PLATO. Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC (ver secção 4.4).

Aproximadamente 30% dos episódios ficaram resolvidos em 7 dias. O PLATO incluiu doentes com insuficiência cardíaca congestiva de base, DPOC ou asma; estes doentes, e os idosos, tinham maior probabilidade de notificar dispneia. Para ticagrelor, 0,9% dos doentes descontinuaram a substância ativa do estudo devido a dispneia, comparativamente a 0,1% a tomar clopidogrel. A incidência mais elevada de dispneia com ticagrelor não está associada ao desenvolvimento ou agravamento de doença cardíaca ou pulmonar (ver secção 4.4). Ticagrelor não afeta os testes da função pulmonar.

No PEGASUS a dispneia foi notificada em 14,2% dos doentes a tomar ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e em 5,5% dos doentes a tomar AAS isoladamente. Como no PLATO, a dispneia maioritariamente notificada foi de intensidade ligeira a moderada (ver secção 4.4). Doentes que notificaram dispneia tendiam a ser mais idosos e tinham mais frequentemente dispneia, DPOC ou asma na fase inicial.

Exames complementares de diagnóstico

Aumentos do ácido úrico: No PLATO, o ácido úrico sérico aumentou para valores maiores que o limite superior normal em 22% dos doentes tratados com ticagrelor comparativamente a 13% dos doentes tratados com clopidogrel. No PEGASUS, os valores correspondentes foram 9,1%; 8,8% e 5,5% para ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, respetivamente. A média de ácido úrico sérico aumentou aproximadamente 15% com ticagrelor comparativamente a cerca de 7,5% com clopidogrel e após a suspensão do tratamento, diminuiu aproximadamente 7% com ticagrelor, mas sem que tenha sido observado qualquer decréscimo com clopidogrel. No PEGASUS, um aumento reversível na média dos valores de ácido úrico de 6,3% e 5,6% foi verificado para ticagrelor 90 mg e 60 mg, respetivamente, comparativamente a uma diminuição de 1,5% no grupo placebo. No PLATO, a frequência de artrite gotosa foi 0,2% para ticagrelor *versus* 0,1% para clopidogrel. Os valores correspondentes para gota/artrite gotosa no PEGASUS foram 1,6%; 1,5% e 1,1% para ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Ticagrelor é bem tolerado em doses únicas até 900 mg. Num estudo único de dose ascendente a toxicidade gastrointestinal foi limitante da dose. Outras reações adversas clinicamente significativas que podem ocorrer com sobredosagem incluem dispneia e pausas ventriculares (ver secção 4.8).

Em caso de uma sobredosagem, as potenciais reações adversas mencionadas acima podem ocorrer e deverá ser considerada a monitorização por ECG.

Atualmente não existe antídoto conhecido para reverter os efeitos de ticagrelor, e ticagrelor não é dialisável (ver secção 5.2). O tratamento da sobredosagem deve seguir as práticas clínicas padrão. O efeito esperado de uma dose excessiva de ticagrelor é o prolongamento da duração de risco hemorrágico associada à inibição plaquetária. Em doentes com hemorragia é improvável que a transfusão plaquetária tenha benefício clínico (ver secção 4.4). Se ocorrer hemorragia devem ser tomadas outras medidas de suporte adequadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da agregação plaquetária excluindo heparina, código ATC: B01AC24

Mecanismo de ação

Brilique contém ticagrelor, um membro da classe química ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que é um antagonista oral, de ação direta, seletivo e de ligação reversível ao recetor P2Y₁₂ que impede a ativação e agregação plaquetária dependente do P2Y₁₂ mediada por ADP. O ticagrelor não impede a ligação ADP, mas quando ligado ao recetor P2Y₁₂ impede a transdução do sinal induzida pelo ADP. Dado que as plaquetas participam na iniciação e/ou evolução das complicações trombóticas da doença aterosclerótica, a inibição da função plaquetária mostrou reduzir o risco de acontecimentos CV tais como morte, EM ou AVC.

O ticagrelor também aumenta os níveis locais de adenosina endógena mediante a inibição do transportador nucleósido de equilíbrio-1 (ENT-1).

Foi documentado que ticagrelor aumenta os seguintes efeitos induzidos pela adenosina em indivíduos saudáveis e em doentes com SCA: vasodilatação (medida pelo aumento do fluxo sanguíneo coronário em voluntários saudáveis e em doentes com SCA; cefaleias), inibição da função plaquetária (em todo o sangue humano *in vitro*) e dispneia. No entanto, uma ligação entre os aumentos de adenosina observados e os resultados clínicos (p. ex.: morbidade-mortalidade) não foi claramente elucidada.

Efeitos farmacodinâmicos

Início de ação

Em doentes com Doença da artéria coronária estável (DAC) a tomarem AAS, ticagrelor demonstrou um rápido início de efeitos farmacológicos como demonstrado pela média da inibição da agregação plaquetária (IAP) para ticagrelor às 0,5 horas após dose de carga de 180 mg em cerca de 41%, com um efeito IAP máximo de 89% durante 2-4 horas após a dose, e manutenção entre 2-8 horas. Após a dose 90% dos doentes apresentaram um IAP final > 70% durante 2 horas.

Fim de ação

Se está planeado um procedimento CABG, o risco hemorrágico de ticagrelor é aumentado comparativamente a clopidogrel quando descontinuado a menos de 96 horas antes do procedimento.

Dados de mudança

Mudar de clopidogrel 75 mg para ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia resulta num aumento da IAP absoluta de 26,4% e mudar de ticagrelor para clopidogrel resulta num decréscimo da IAP absoluta de 24,5%. Os doentes podem passar de clopidogrel para ticagrelor sem nenhuma interrupção do efeito antiplaquetário (ver secção 4.2).

Eficácia e segurança clínicas

A evidência clínica de eficácia e segurança de ticagrelor é derivada de dois ensaios de fase 3:

- O estudo PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], uma comparação de ticagrelor com clopidogrel, ambos administrados em associação com AAS e outras terapêutica padrão.
- O estudo PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], uma comparação de ticagrelor em associação com AAS, com terapêutica com AAS isoladamente.

Estudo PLATO (Síndromes Coronárias Agudas)

O estudo PLATO incluiu 18.624 doentes que se apresentaram nas primeiras 24 horas desde o início dos sintomas de angina instável (AI), enfarte do miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou enfarte do miocárdio com elevação ST [STEMI], e foram inicialmente tratados clinicamente, ou com intervenção coronária percutânea (PCI), ou com CABG.

Eficácia clínica

Com base numa administração diária de AAS, ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia mostrou superioridade face a 75 mg de clopidogrel na prevenção do objetivo primário composto de morte CV, EM ou AVC, devendo-se a diferença à morte CV e EM. Os doentes tomaram uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel (possivelmente 600 mg se realizaram PCI) ou 180 mg de ticagrelor.

O resultado apareceu rapidamente (redução do risco absoluto [RRA] 0,6% e redução do risco relativo [RRR] de 12% em 30 dias), com um efeito de tratamento constante ao longo de todo o período de 12 meses, produzindo um RRA de 1,9% por ano com RRR de 16%. Isto sugere ser apropriado tratar doentes com ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia durante 12 meses (ver secção 4.2). Tratar 54 doentes com SCA com ticagrelor em vez de clopidogrel irá prevenir 1 acontecimento aterotrombótico; tratar 91 irá prevenir 1 morte CV (ver Figura 1 e Tabela 4).

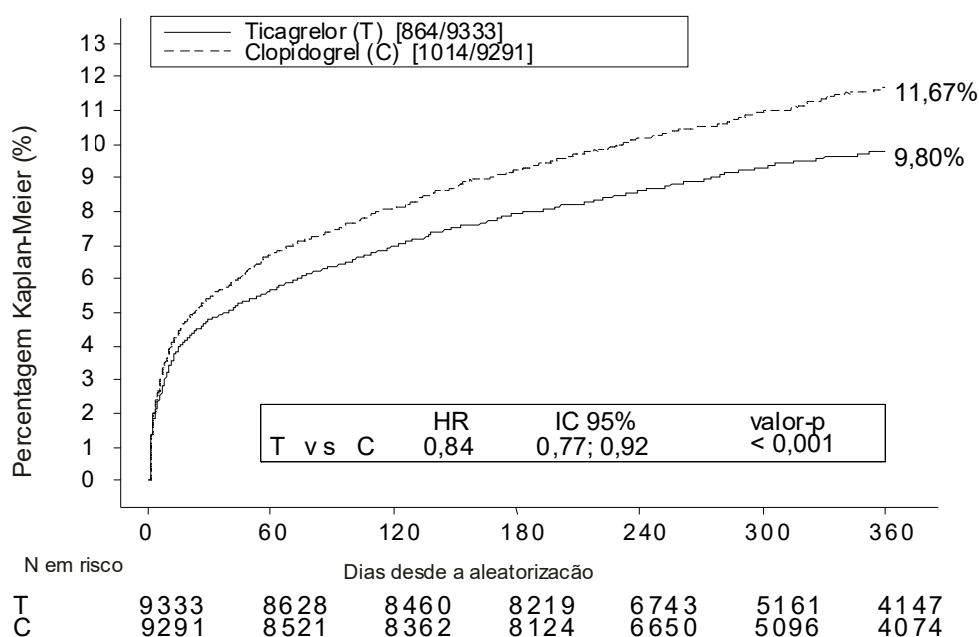
O efeito do tratamento de ticagrelor em relação a clopidogrel parece ser consistente entre vários subgrupos, incluindo peso; sexo; história clínica de diabetes mellitus, ataque isquémico transitório ou AVC não hemorrágico, ou revascularização; terapêuticas concomitantes incluindo heparinas, inibidores GpIIb/IIIa e inibidores da bomba de prótons (ver secção 4.5); indexação final do

diagnóstico do acontecimento (STEMI, NSTEMI ou AI); e, tipo de tratamento na aleatorização (invasivo ou médico).

Uma interação no tratamento significativamente fraca foi observada na região onde a taxa de risco (HR) para o objetivo primário favorece ticagrelor no resto do mundo mas favorece clopidogrel na América do Norte, o que representa aproximadamente 10% da população global estudada (interação valor-p=0,045). Análises exploratórias sugerem uma possível associação com dose de AAS de tal forma que foi observada eficácia reduzida com ticagrelor com doses aumentadas de AAS. As doses diárias crônicas de AAS para acompanhar ticagrelor devem ser 75-150 mg (ver secções 4.2 e 4.4).

A Figura 1 mostra a estimativa do risco para a primeira ocorrência de qualquer acontecimento do objetivo composto de eficácia.

Figura 1 - Análise do objetivo clínico primário composto de morte CV, EM e AVC (PLATO)



Ticagrelor reduziu a ocorrência do objetivo primário composto comparativamente a clopidogrel em ambas as populações AI/NSTEMI e STEMI (Tabela 4). Assim, Brilique 90 mg duas vezes ao dia em associação com uma dose baixa de AAS pode ser utilizado em doentes com SCA (angina instável, Enfarte do Miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou Enfarte do Miocárdio com elevação ST [STEMI]); incluindo doentes sujeitos a tratamento médico, e aqueles que são sujeitos a intervenção coronária percutânea (PCI) ou *bypass* coronário (CABG).

Tabela 4 - Análise dos objetivos de eficácia primários e secundários (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia (% doentes com acontecimento) N=9333	Clopidogrel 75 mg duas vezes ao dia (% doentes com acontecimento) N=9291	RRA^a (%/ano)	RRR^a (%) (IC 95%)	valor-P
Morte CV, EM (excluindo EM silencioso) ou AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Intenção invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Intenção médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
Morte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
EM (excluindo EM silencioso) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Mortalidade por todas as causas, EM (excluindo EM, silencioso) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Morte CV, EM total, AVC, IRG, IR, AIT ou outras EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalidade por todas as causas	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Trombose de <i>stent</i> definitiva	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^aRRA = redução do risco absoluto; RRR = redução do risco relativo = (1-Taxa de Risco) x 100%. Um RRR negativo indica um aumento do risco relativo.

^bExcluindo EM silencioso.

^cIRG = isquemia recorrente grave; IR = isquemia recorrente; AIT = ataque isquêmico transitório; EAT = acontecimento arterial trombótico. Total EM inclui EM silencioso, com data do acontecimento estipulado quando descoberto.

^dValor nominal significante; todos os outros são formalmente estatisticamente significativos por teste hierárquico pré-definido.

Subestudo genético PLATO

A genotipagem CYP2C19 e ABCB1 de 10.285 doentes no PLATO forneceram associações de grupos de genotipos com os resultados de PLATO. A superioridade de ticagrelor em relação ao clopidogrel na redução de acontecimentos CV graves não foi significativamente afetada por doentes CYP2C19 ou genotipo ABCB1. À semelhança da globalidade do estudo PLATO, hemorragia PLATO *Major Total* não diferiu entre ticagrelor e clopidogrel, relativamente ao CYP2C19 ou genotipo ABCB1. Hemorragia PLATO *Major Não-CABG* foi superior com ticagrelor comparativamente a clopidogrel em doentes com a perda de um ou mais alelos funcionais do CYP2C19, mas semelhante ao clopidogrel em doentes com nenhuma perda de alelos funcionais.

Eficácia combinada e segurança composta

Uma eficácia combinada e segurança composta (morte CV, EM, AVC ou hemorragia “*Major Total*” definida segundo PLATO) indicam que o benefício de ticagrelor na eficácia comparativamente a clopidogrel não é afetado pelos acontecimentos hemorrágicos *major* (RRA 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) durante 12 meses após SCA.

Segurança clínica

Subestudo Holter:

Para estudar a ocorrência de pausas ventriculares e outros episódios arritmicos durante o PLATO, os investigadores efetuaram uma monitorização Holter num subgrupo de 3.000 doentes, dos quais aproximadamente 2.000 tiveram registos tanto na fase aguda da SCA como após um mês. A variável primária de interesse foi a ocorrência de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. Mais doentes tiveram pausas ventriculares com ticagrelor (6,0%) do que com clopidogrel (3,5%) na fase aguda; e 2,2% e 1,6%, respetivamente, após 1 mês (ver secção 4.4). O aumento nas pausas ventriculares na fase aguda da SCA foi mais pronunciado em doentes ticagrelor com história de ICC (9,2% *versus* 5,4% em doentes sem história de ICC; para doentes clopidogrel, 4,0% naqueles com história de ICC *versus* 3,6% naqueles sem história de ICC). Este desequilíbrio não ocorreu após um mês: 2,0% *versus* 2,1% para doentes ticagrelor com e sem história de ICC, respetivamente; e 3,8% *versus* 1,4% com clopidogrel. Não houve consequências clínicas adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo inserções de *pacemakers*) nesta população de doentes.

Estudo PEGASUS (História de Enfarte do Miocárdio)

O estudo PEGASUS TIMI-54 foi um estudo multicêntrico internacional com 21.162 doentes, com uma duração determinada por acontecimentos, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupo paralelo, para avaliar a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos com ticagrelor administrados em 2 doses (ambos 90 mg duas vezes ao dia ou 60 mg duas vezes ao dia) em associação a uma dose baixa de AAS (75-150 mg), em comparação à terapêutica com AAS isoladamente em doentes com história de EM e fatores de risco adicionais para aterotrombose.

Os doentes eram elegíveis para participar se tivessem idade superior ou igual a 50 anos, com história de EM (1 a 3 anos antes da aleatorização), e tivessem tido pelo menos um dos fatores de risco seguintes para aterotrombose: idade ≥ 65 anos, diabetes mellitus com necessidade de medicação, um segundo EM prévio, evidência de DAC multivaso ou disfunção renal crónica não terminal.

Os doentes não eram elegíveis para participar se estivesse planeada a utilização de um antagonista do recetor P2Y₁₂, dipiramidol, cilostozol, ou terapêutica anticoagulante durante o período do estudo; se tivessem uma doença hemorrágica ou uma história de AVC isquémico ou de hemorragia intracranial, um tumor do sistema nervoso central ou uma anomalia vascular intracraniana; se tivessem tido hemorragia gastrointestinal nos últimos 6 meses ou cirurgia *major* nos últimos 30 dias.

Figura 2 - Análise do objetivo clínico primário composto de morte CV, EM e AVC (PEGASUS)

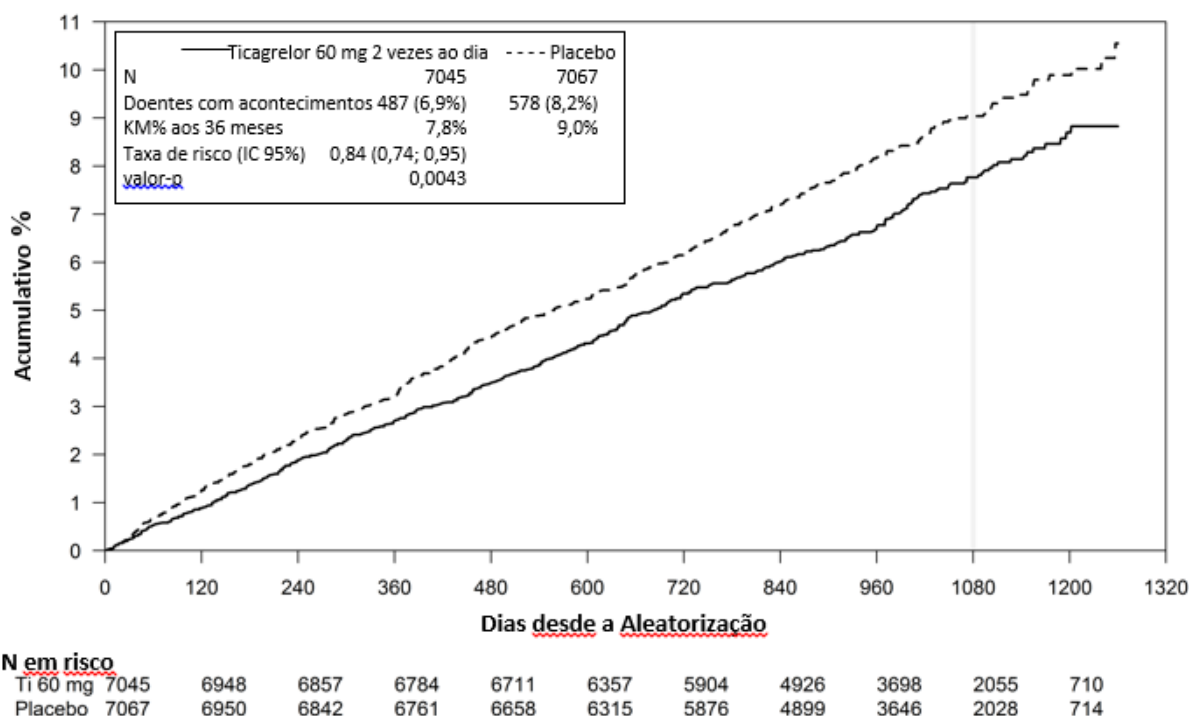


Tabela 5 - Análise dos objetivos de eficácia primários e secundários (PEGASUS)

Característica	Ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia + AAS N = 7045			AAS isoladamente N = 7067		valor-p
	Doentes com acontecimentos	KM%	HR (IC 95%)	Doentes com acontecimentos	KM %	
Objetivo primário						
Composto de morte CV/EM/AVC	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Morte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
EM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
AVC	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Objetivo secundário						
Morte CV	174 (2,5 %)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidade por todas as causas	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Taxa de risco e valores-p são calculados separadamente para ticagrelor versus terapêutica com AAS isoladamente a partir do modelo de risco proporcional de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa.

Percentagem KM calculada aos 36 meses.

Nota: o número dos primeiros acontecimentos dos componentes morte CV, EM, AVC são o número atual dos primeiros acontecimentos para cada componente e não perfazem o número de acontecimentos no objetivo primário composto.

(s) Indica significância estatística

IC = Intervalo de confiança; CV = Cardiovascular; HR = Taxa de risco; KM = Kaplan-Meier; EM = Enfarte do miocárdio. N = Número de doentes.

Ambos os regimes de ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e 90 mg duas vezes ao dia em associação com AAS foram superiores a AAS isoladamente na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos

(objetivo primário composto: morte CV, EM e AVC), com um efeito de tratamento constante ao longo do todo o período do estudo, produzindo um RRR de 16% e RRA de 1,27% para ticagrelor 60 mg e um RRR de 15% e RRA de 1,19% para ticagrelor 90 mg.

Apesar dos perfis de eficácia de 90 mg e 60 mg terem sido semelhantes, há evidências de que a dose mais baixa tem um melhor perfil de tolerabilidade e segurança em relação ao risco hemorrágico e dispneia. Portanto, apenas Brilique 60 mg duas vezes ao dia administrado em associação com AAS é recomendado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos (morte CV, EM e AVC) em doentes com história de EM e um risco elevado em desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

Em relação ao AAS isoladamente, ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia reduziu significativamente o objetivo primário composto de morte CV, EM e AVC. Cada um dos componentes contribuíram para a redução do objetivo primário composto (RRR 17% para morte CV, RRR 16% para EM e RRR 25% para AVC).

O RRR do objetivo composto de 1 a 360 dias (RRR 17%) e de 361 dias e em diante (RRR 16%) foi semelhante. Existem dados limitados na eficácia e segurança de Brilique além dos 3 anos de tratamento prolongado.

Não existe evidência de benefício (não houve redução no objetivo primário composto de morte CV, EM e AVC, mas um aumento na hemorragia *major*) quando ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi introduzido em doentes clinicamente estáveis com >2 anos desde o EM, ou mais de um ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP (ver também secção 4.2).

Segurança clínica

A taxa de descontinuação com ticagrelor 60 mg devido a hemorragia e dispneia foi superior em doentes com >75 anos (42%) do que doentes mais novos (gama: 23-31%), com uma diferença *versus* placebo superior do que 10% (42% *versus* 29%) em doentes com >75 anos.

População pediátrica

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo de fase III (HESTIA 3), foram aleatorizados 193 doentes pediátricos (idades de 2 a menos de 18 anos) com doença de células falciformes para receber placebo ou ticagrelor em doses de 15 mg a 45 mg duas vezes ao dia, dependendo do peso corporal. Ticagrelor resultou numa inibição plaquetária mediana de 35% na pré-dose e 56% em 2 horas após a dose no estado estacionário.

Em comparação com o placebo, não houve benefício do tratamento de ticagrelor sobre a taxa de crises vaso-oclusivas.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Brilique em todos os subgrupos da população pediátrica em síndromes coronárias agudas (SCA) e história de enfarte do miocárdio (EM) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ticagrelor demonstra farmacocinética linear e a exposição a ticagrelor e ao metabolito ativo (AR-C124910XX) são aproximadamente proporcionais à dose até 1.260 mg.

Absorção

A absorção de ticagrelor é rápida com um t_{max} mediano de aproximadamente 1,5 horas. A formação do principal metabolito de ticagrelor circulante AR-C124910XX (também ativo) é rápida com um t_{max} mediano de aproximadamente 2,5 horas. Após uma dose única oral de ticagrelor 90 mg em condições de jejum em indivíduos saudáveis, a C_{max} é 529 ng/ml e a AUC é 3.451 ng*h/ml. As taxas do metabolito original são 0,28 para a C_{max} e 0,42 para a AUC. As farmacocinéticas de ticagrelor e AR-C124910XX em doentes com história de EM foram em geral semelhantes aos da população com SCA. Com base numa análise da população farmacocinética do estudo PEGASUS a C_{max} mediana de

ticagrelor foi 391 ng/ml e a AUC foi 3.801 ng*h/ml no estado estacionário para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg a C_{max} foi 627 ng/ml e a AUC foi 6.255 ng*h/ml no estado estacionário.

A biodisponibilidade absoluta média de ticagrelor foi estimada em 36%. A ingestão de uma refeição de elevado valor calórico resulta num aumento de 21% na AUC de ticagrelor e numa diminuição de 22% na C_{max} do metabolito ativo mas não teve efeito na C_{max} de ticagrelor ou na AUC do metabolito ativo. Estas pequenas alterações são consideradas de significado clínico mínimo, e como tal ticagrelor pode ser administrado com ou sem alimentos. Ticagrelor, assim como o metabolito ativo, são substratos da P-gp.

O ticagrelor na forma de comprimidos esmagados misturados com água, administrados por via oral ou administrados através de uma sonda nasogástrica até ao estômago, tem uma biodisponibilidade comparável aos comprimidos inteiros no que respeita a AUC e a C_{max} de ticagrelor e o metabolito ativo. A exposição inicial (0,5 e 1 hora após a dose) dos comprimidos de ticagrelor esmagados e misturados com água foi maior em comparação com os comprimidos inteiros, com um perfil de concentração geralmente idêntico posteriormente (2 até 48 horas).

Distribuição

O estado estacionário do volume de distribuição de ticagrelor é de 87,5 l. Ticagrelor e o metabolito ativo ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (> 99,0%).

Biotransformação

CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo de ticagrelor e pela formação do metabolito ativo e pelas respetivas interações com outras gamas de substratos do CYP3A desde a ativação até à inibição.

O metabolito principal de ticagrelor é AR-C124910XX, o qual também é ativo como avaliado *in vitro* por ligação ao recetor plaquetário ADP P2Y₁₂. A exposição sistémica ao metabolito ativo é de aproximadamente 30-40% do que o obtido para ticagrelor.

Eliminação

A via principal de eliminação de ticagrelor é a via do metabolismo hepático. Quando ticagrelor marcado radioativamente é administrado, a recuperação média da radioatividade é de aproximadamente 84% (57,8% nas fezes; 26,5% na urina). A recuperação de ticagrelor e do metabolito ativo na urina foram ambas inferiores a 1% da dose. A principal via de eliminação para o metabolito ativo é provavelmente a via de secreção biliar. O $t_{1/2}$ médio foi de aproximadamente 7 horas para ticagrelor e 8,5 horas para o metabolito ativo.

Populações especiais

Idosos

Exposições elevadas ao ticagrelor (aproximadamente 25% para a C_{max} e a AUC) e ao metabolito ativo foram observadas em doentes idosos (≥ 75 anos) com SCA comparativamente a doentes jovens pela análise farmacocinética populacional. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas (ver secção 4.2).

População pediátrica

Existem dados limitados em crianças com doença das células falciformes (ver secções 4.2 e 5.1).

No estudo HESTIA 3, ticagrelor foi administrado sob a forma de comprimidos dispersíveis pediátricos de 15 mg em doses de 15, 30 e 45 mg duas vezes ao dia a doentes com idade entre 2 e menos de 18 anos a pesar ≥ 12 a ≤ 24 kg, > 24 a ≤ 48 kg e > 48 kg, respetivamente. Com base numa análise farmacocinética populacional, a AUC média variou de 1.095 ng*h/ml a 1.458 ng*h/ml e a C_{max} média variou de 143 ng/ml a 206 ng/ml no estado estacionário.

Sexo

Exposições elevadas ao ticagrelor e ao metabolito ativo foram observadas em mulheres comparativamente a homens. As diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Compromisso renal

A exposição ao ticagrelor foi aproximadamente 20% inferior e a exposição ao metabolito ativo foi aproximadamente 17% superior em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) comparativamente a indivíduos com função renal normal.

Em doentes com doença renal terminal em hemodiálise, a AUC e a C_{max} de ticagrelor 90 mg administrado num dia sem diálise foram 38% e 51% superiores comparativamente a indivíduos com função renal normal. Um aumento semelhante na exposição foi observado quando ticagrelor foi administrado imediatamente antes da diálise (49% e 61%, respetivamente) mostrando que ticagrelor não é dialisável. A exposição do metabolito ativo aumentou em menor grau (AUC 13-14% e C_{max} 17-36%). O efeito de ticagrelor na inibição da agregação plaquetária (IAP) foi independente da diálise em doentes com doença renal terminal e semelhante a indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A C_{max} e a AUC para ticagrelor foram 12% e 23% superiores em doentes com compromisso hepático ligeiro comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes, respetivamente, contudo, o efeito da IAP de ticagrelor foi semelhante entre os dois grupos. Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. Ticagrelor não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e não existe informação farmacocinética em doentes com compromisso hepático moderado. Nos doentes que tiveram elevação moderada ou grave em um ou mais testes da função hepática basal, as concentrações plasmáticas de ticagrelor foram em média semelhantes ou ligeiramente superiores em comparação com os que não tiveram elevação basal. Não é recomendado ajuste da dose para doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2 e 4.4).

Etnicidade

Doentes de descendência Asiática têm uma biodisponibilidade média 39% superior comparativamente a doentes Caucasianos. Doentes autoidentificados como negros tiveram uma biodisponibilidade 18% inferior de ticagrelor comparativamente a doentes Caucasianos. Em estudos de farmacologia clínica, a exposição (C_{max} e AUC) ao ticagrelor em indivíduos Japoneses foi aproximadamente 40% (20% após ajuste por peso corporal) superior comparativamente aos Caucasianos. A exposição em doentes autoidentificados como Hispânicos ou Latinos foi semelhante aos Caucasianos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos para ticagrelor e o seu metabolito principal não demonstraram risco inaceitável para efeitos adversos em seres humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e potencial genotóxico.

Irritação gastrointestinal foi observada em várias espécies animais com níveis de exposição clinicamente relevantes (ver secção 4.8).

Em ratos fêmea, ticagrelor em doses elevadas mostrou uma incidência aumentada de tumores uterinos (adenocarcinomas) e uma incidência aumentada de adenomas hepáticos. O mecanismo para tumores uterinos é provavelmente o desequilíbrio hormonal o qual pode levar a tumores em ratos. O mecanismo para os adenomas hepáticos é provavelmente devido a uma indução enzimática no fígado. Assim, os resultados carcinogénicos não são considerados relevantes para seres humanos.

Em ratos, foi observado o desenvolvimento de anomalias menores numa dose tóxica materna (margem de segurança de 5,1). Em coelhos, foi observado um ligeiro atraso na maturidade hepática e no desenvolvimento do esqueleto dos fetos de mães com altas doses sem revelarem toxicidade materna (margem de segurança de 4,5).

Estudos em ratos e coelhos revelaram toxicidade reprodutiva, com ligeira redução do ganho de peso materno e redução da viabilidade neonatal e peso ao nascimento, com atraso no crescimento. Ticagrelor provocou ciclos irregulares (maioritariamente ciclos estendidos) em ratos fêmeas, mas não afetou globalmente a fertilidade em ratos machos e fêmeas. Estudos de farmacocinética realizados com ticagrelor marcado radioativamente revelaram que o composto de origem e os seus metabolitos são excretados no leite dos ratos (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado
Estearato de magnésio (E470b)
Carboximetilamido sódico tipo A
Hidroxipropilcelulose (E463)

Revestimento do comprimido

Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Macrogol 400
Hipromelose (E464)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Blister transparente de PVC-PVDC/Alu (com símbolos sol/lua) de 10 comprimidos; embalagens de 60 comprimidos (6 blisters) e 180 comprimidos (18 blisters).
- Blister calendário transparente de PVC-PVDC/Alu (com símbolos sol/lua) de 14 comprimidos; embalagens de 14 comprimidos (1 blister), 56 comprimidos (4 blisters) e 168 comprimidos (12 blisters).
- Blister destacável para dose unitária transparente de PVC-PVDC/Alu de 10 comprimidos; embalagens de 100x1 comprimidos (10 blisters).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/655/001-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de dezembro de 2010
Data da última renovação: 17 de julho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 90 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 90 mg de ticagrelor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível.

Comprimidos orodispersíveis, redondos, planos, lados biselados, brancos a rosa pálido, com a gravação “90” acima de “TI” numa face e plano na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brilique, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com

- síndromes coronárias agudas (SCA) ou
- uma história de enfarte do miocárdio (EM) e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doentes a tomarem Brilique devem também tomar uma dose diária de manutenção baixa de AAS de 75-150 mg, exceto se especificamente contraindicado.

Síndromes coronárias agudas

O tratamento com Brilique deve ser iniciado com uma dose de carga única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e depois continuado com 90 mg duas vezes ao dia. O tratamento com Brilique 90 mg duas vezes ao dia é recomendado durante 12 meses, em doentes com SCA exceto se a descontinuação for clinicamente indicada (ver secção 5.1).

História de enfarte do miocárdio

É recomendada a dose de Brilique 60 mg duas vezes ao dia quando é necessário um tratamento prolongado para doentes com uma história de EM de pelo menos um ano e um risco elevado de acontecimento aterotrombótico (ver secção 5.1). O tratamento pode ser iniciado sem interrupção como terapêutica de continuação, após o tratamento inicial de um ano com Brilique 90 mg ou com outra terapêutica com inibidor do recetor da adenosina difosfato (ADP), em doentes com SCA com um elevado risco de um acontecimento aterotrombótico. O tratamento também pode ser iniciado até 2 anos desde o EM, ou durante um ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP. Existem dados limitados na eficácia e segurança de ticagrelor além dos 3 anos de tratamento prolongado.

Caso seja necessário uma mudança, a primeira dose de Brilique deve ser administrada 24 horas após a última dose da terapêutica antiplaquetária.

Omissão de dose

Devem também ser evitadas omissões na terapêutica. Um doente que falhe uma dose de Brilique deverá apenas tomar um comprimido (a sua dose seguinte) no horário habitual.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Ticagrelor não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e a sua utilização nestes doentes é portanto, contraindicada (ver secção 4.3). Está disponível apenas informação limitada em doentes com compromisso hepático moderado. O ajuste da dose não é recomendado, mas ticagrelor deve ser utilizado com precaução (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de ticagrelor em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de ticagrelor em crianças com doença de células falciformes (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Para administração oral.

Brilique pode ser administrado com ou sem alimentos.

Os comprimidos orodispersíveis podem ser utilizados como uma alternativa a Brilique 90 mg comprimidos revestidos por película para doentes que têm dificuldade em engolir os comprimidos inteiros ou para os que têm preferência por comprimidos orodispersíveis. O comprimido deve ser colocado na língua, onde se irá dispersar rapidamente na saliva. Pode então ser ou não engolido com água (ver secção 5.2). O comprimido também pode ser disperso em água e administrado através de uma sonda nasogástrica (CH8 ou maior). É importante passar a sonda nasogástrica por água após a administração da mistura. Não se encontra disponível o comprimido orodispersível de 60 mg.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.8).
- Hemorragia patológica ativa.
- História de hemorragia intracraniana (ver secção 4.8).
- Compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).
- Administração concomitante de ticagrelor com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir), pois a administração concomitante pode levar a um aumento substancial na exposição a ticagrelor (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico

A utilização de ticagrelor em doentes com risco hemorrágico acrescido conhecido deve ser balanceado, face ao benefício em termos de prevenção de acontecimentos aterotrombóticos (ver secções 4.8 e 5.1). Se clinicamente indicado, ticagrelor deve ser utilizado com precaução nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com uma propensão para hemorragia (p. ex. devido a trauma recente, cirurgia recente, perturbações da coagulação, hemorragia gastrointestinal ativa ou recente) ou que estão em risco aumentado de trauma. A utilização de ticagrelor é contraindicada em doentes com hemorragia patológica ativa, naqueles com uma história de hemorragia intracraniana, e em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

- Doentes com administração concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco hemorrágico (p. ex. medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anticoagulantes orais e/ou fibrinolíticos) nas 24 horas após administração de ticagrelor).

Em voluntários saudáveis a transfusão plaquetária não reverteu o efeito antiplaquetário de ticagrelor e em doentes com hemorragia é improvável que tenha benefício clínico. Considerando que a administração concomitante de ticagrelor com desmopressina não diminuiu o tempo de hemorragia padrão, é improvável que a desmopressina seja eficaz no controlo clínico de acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.5).

A terapêutica antifibrinolítica (ácido aminocaproico ou ácido tranexâmico) e/ou a terapêutica com fator recombinante VIIa podem aumentar a hemostase. Ticagrelor pode ser retomado após a causa da hemorragia ter sido identificada e controlada.

Cirurgia

Os doentes devem ser aconselhados a informar os médicos e dentistas se estiverem a tomar ticagrelor antes da marcação de qualquer cirurgia e antes de tomar qualquer novo medicamento.

Nos doentes PLATO submetidos a *bypass* coronário (CABG), ticagrelor teve mais hemorragias que clopidogrel quando interrompido 1 dia antes da cirurgia, mas uma taxa similar de hemorragias *major* comparativamente a clopidogrel, após suspensão da terapêutica 2 ou mais dias antes da cirurgia (ver secção 4.8). Se um doente estiver programado para cirurgia eletiva e para a qual não seja desejável um efeito antiplaquetário, ticagrelor deve ser descontinuado 5 dias antes da cirurgia (ver secção 5.1).

Doentes com acidente vascular cerebral (AVC) prévio

Doentes com SCA com AVC prévio podem ser tratados com ticagrelor até 12 meses (estudo PLATO).

No PEGASUS, não foram incluídos doentes com história de EM, com acidente vascular cerebral prévio. Consequentemente, na ausência de dados, não é recomendado o tratamento para além de um ano nestes doentes.

Compromisso hepático

A utilização de ticagrelor é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.3). Existe experiência limitada com ticagrelor em doentes com compromisso hepático moderado, consequentemente deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com risco de acontecimentos bradicárdicos

A monitorização por eletrocardiograma ambulatorio demonstrou uma frequência aumentada de pausas ventriculares, na sua maioria assintomáticas, durante o tratamento com ticagrelor comparativamente a clopidogrel. Os doentes com um risco aumentado de acontecimentos bradicárdicos (p. ex. doentes sem um *pacemaker* que tenham síndrome do nódulo sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º grau ou síncope relacionada com bradicardia) foram excluídos dos estudos principais de avaliação da segurança e eficácia de ticagrelor. Consequentemente, devido à experiência clínica limitada, ticagrelor deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

Adicionalmente, recomenda-se precaução quando se administra ticagrelor concomitantemente com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia. Contudo, não foi observada no estudo PLATO evidência de reações adversas clinicamente significativas após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex., bloqueadores beta 96%, bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamilo 33% e digoxina 4%) (ver secção 4.5).

No PLATO, durante o subestudo Holter, mais doentes tiveram pausas ventriculares ≥ 3 segundos com ticagrelor do que com clopidogrel durante a fase aguda da sua SCA. O aumento de pausas ventriculares detetadas no Holter com ticagrelor foi superior em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) comparativamente à população geral do estudo durante a fase aguda da SCA, mas não num mês com ticagrelor ou comparativamente a clopidogrel. Não houve consequências clínicas

adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo síncope ou inserção do *pacemaker*) nesta população de doentes (ver secção 5.1).

Foram notificados acontecimentos bradiarrítmicos e bloqueios AV em doentes a tomar ticagrelor no contexto pós-comercialização (ver secção 4.8), principalmente em doentes com SCA, onde a isquemia cardíaca e medicamentos concomitantes que reduzem a frequência cardíaca ou afetam a condução cardíaca são fatores de confusão potenciais. Devem ser avaliadas a condição clínica do doente e a medicação concomitante como causas potenciais antes de ajustar o tratamento.

Dispneia

Foi notificada dispneia em doentes tratados com ticagrelor. A dispneia é habitualmente ligeira a moderada em intensidade e é frequentemente resolvida sem necessidade de descontinuação do tratamento. Doentes com asma/doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) podem ter um risco absoluto aumentado de ocorrência de dispneia com ticagrelor. Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC. O mecanismo ainda não foi estabelecido. Se um doente notificar prolongamento, agravamento ou nova dispneia, esta deve ser totalmente investigada e se não tolerada, o tratamento com ticagrelor deve ser interrompido. Para mais informações ver secção 4.8.

Apneia central do sono

No contexto pós-comercialização em doentes a tomar ticagrelor foi notificada apneia central do sono incluindo respiração de Cheyne-Stokes. Se houver suspeita de apneia central do sono, deverá ser considerada avaliação clínica adicional.

Aumentos da creatinina

Os níveis de creatinina podem aumentar durante o tratamento com ticagrelor. O mecanismo não foi estabelecido. A função renal deverá ser monitorizada de acordo com a prática clínica de rotina. Em doentes com SCA, recomenda-se também monitorização da função renal um mês após o início do tratamento com ticagrelor, com especial atenção aos doentes ≥ 75 anos, doentes com compromisso renal moderado/grave e aqueles a fazerem tratamento concomitante com um antagonista do recetor da angiotensina (ARA).

Aumento do ácido úrico

Pode ocorrer hiperuricemia durante o tratamento com ticagrelor (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução em doentes com história de hiperuricemia ou artrite gotosa. Como medida de precaução, não se recomenda a utilização de ticagrelor em doentes com nefropatia úrica.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

A Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) foi notificada muito raramente com a utilização de ticagrelor. É caracterizada por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática associada quer a sintomatologia neurológica, disfunção renal ou febre. A PTT é uma condição potencialmente fatal que requer tratamento imediato, incluindo plasmaférese.

Interferência com testes da função plaquetária para diagnosticar trombocitopenia induzida por heparina (HIT)

No teste de ativação plaquetária induzida por heparina (HIPA) utilizado para diagnosticar HIT, os anticorpos antifator-4-plaquetário/heparina no soro do doente ativam as plaquetas de dadores saudáveis na presença de heparina.

Foram notificados resultados falso negativos num teste da função plaquetária (para incluir, mas não pode ser limitado ao teste HIPA) para HIT em doentes que receberam ticagrelor. Isto está relacionado com a inibição pelo ticagrelor do recetor P2Y₁₂ nas plaquetas do dador saudável no teste do soro/plasma do doente. É necessária informação sobre o tratamento concomitante com ticagrelor para interpretação dos testes da função plaquetária HIT.

Em doentes que desenvolveram HIT, deve ser avaliado o benefício-risco de tratamento continuado com ticagrelor, tendo em consideração o estado pró-trombótico da HIT e o aumento do risco de hemorragia com o tratamento concomitante com anticoagulante e ticagrelor.

Outros

Com base na relação observada no PLATO entre a dose de manutenção AAS e a eficácia relativa de ticagrelor comparativamente a clopidogrel, não é recomendada a administração concomitante de ticagrelor com a dose de manutenção elevada (> 300 mg) de AAS (ver secção 5.1).

Descontinuação prematura

A descontinuação prematura com qualquer terapêutica antiplaquetária, incluindo Brilique, pode resultar num risco aumentado de morte cardiovascular (CV), EM ou AVC devido à doença subjacente do doente. Assim, deve ser evitada a descontinuação prematura do tratamento.

Sódio

Brilique contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ticagrelor é principalmente um substrato do CYP3A4 e um inibidor ligeiro do CYP3A4. O ticagrelor é igualmente um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e um inibidor fraco da P-gp e pode aumentar a exposição de substratos P-gp.

Efeitos de medicamentos e outros produtos no ticagrelor

Inibidores do CYP3A4

- *Inibidores potentes do CYP3A4* – A administração concomitante de cetoconazol com ticagrelor aumentou a C_{max} e a AUC de ticagrelor igual a 2,4 vezes e 7,3 vezes, respetivamente. A C_{max} e a AUC do metabolito ativo foram reduzidas em 89% e 56%, respetivamente. É esperado que outros inibidores potentes do CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir) tenham efeitos similares e como tal a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 com ticagrelor é contraindicada (ver secção 4.3).
- *Inibidores moderados do CYP3A4* – A administração concomitante de diltiazem com ticagrelor aumentou a C_{max} de ticagrelor em 69% e a AUC em cerca de 2,7 vezes e diminuiu a C_{max} do metabolito ativo em 38% e a AUC manteve-se inalterada. Não se observou efeito de ticagrelor nos níveis plasmáticos de diltiazem. É esperado que outros inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex. amprenavir, aprepitant, eritromicina e fluconazol) tenham um efeito similar e possam também ser administrados conjuntamente com ticagrelor.
- Observou-se um aumento de 2 vezes na exposição ao ticagrelor após o consumo diário de grandes quantidades de sumo de toranja (3 x 200 ml). Não é expectável que um aumento da exposição desta magnitude seja clinicamente relevante para a maioria dos doentes.

Indutores do CYP3A

A administração concomitante de rifampicina com ticagrelor diminuiu a C_{max} e a AUC de ticagrelor em 73% e 86%, respetivamente. A C_{max} do metabolito ativo manteve-se inalterada e a AUC foi diminuída em 46%, respetivamente. É esperado que outros indutores do CYP3A (p. ex. fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) diminuam também a exposição ao ticagrelor. A administração conjunta de ticagrelor com indutores potentes do CYP3A pode diminuir a exposição e eficácia de ticagrelor, como tal não é recomendada a utilização concomitante com ticagrelor.

Ciclosporina (inibidor da P-gp e do CYP3A)

A administração concomitante de ciclosporina (600 mg) com ticagrelor aumentou a C_{max} e a AUC igual a 2,3-vezes e 2,8-vezes, respetivamente. Na presença de ciclosporina a AUC do metabolito ativo aumentou em 32% e a C_{max} diminuiu em 15%.

Não há dados disponíveis sobre a utilização concomitante de ticagrelor com outras substâncias ativas que também são inibidores potentes da P-gp e inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex. verapamil, quinidina) que também podem aumentar a exposição ao ticagrelor. Se a associação não puder ser evitada, a utilização concomitante deverá ser feita com precaução.

Outras

Estudos de interação farmacológica clínica demonstraram que a administração conjunta de ticagrelor com heparina, enoxaparina e AAS ou desmopressina não tiveram qualquer efeito na farmacocinética de ticagrelor ou do metabolito ativo ou na agregação plaquetária induzida por ADP comparativamente a ticagrelor isoladamente. Se clinicamente indicado, medicamentos que alteram a hemostase devem ser utilizados com precaução em associação com ticagrelor.

Foi observada uma exposição tardia e reduzida aos inibidores P2Y₁₂ orais, incluindo ticagrelor e o seu metabolito ativo, em doentes com SCA tratados com morfina (redução de 35% na exposição a ticagrelor). Esta interação pode estar relacionada com a redução da motilidade gastrointestinal e aplicar-se a outros opioides. A relevância clínica é desconhecida, mas os dados indicam o potencial para redução da eficácia de ticagrelor em doentes com administração concomitante de ticagrelor e morfina. Em doentes com SCA, nos quais a morfina não pode ser suspensa e a rápida inibição do P2Y₁₂ é considerada crucial, a utilização de um inibidor P2Y₁₂ parentérico pode ser considerada.

Efeitos de ticagrelor sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

- *Sinvastatina* – A administração conjunta de ticagrelor com sinvastatina aumentou a C_{max} da sinvastatina em 81% e a AUC em 56% e aumentou a C_{max} da sinvastatina ácida em 64% e a AUC em 52%, com alguns aumentos individuais iguais a 2 a 3 vezes. A administração conjunta de ticagrelor com doses de sinvastatina superiores a 40 mg ao dia pode originar reações adversas da sinvastatina e deve ser considerado em relação aos potenciais benefícios. Não se verificou efeito da sinvastatina nos níveis plasmáticos de ticagrelor. Ticagrelor pode ter um efeito similar na lovastatina. Não é recomendada a utilização concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina ou lovastatina superiores a 40 mg.
- *Atorvastatina* – A administração conjunta de atorvastatina e ticagrelor aumentou a C_{max} da atorvastatina ácida em 23% e a AUC em 36%. Aumentos similares na AUC e C_{max} foram observados em todos os metabolitos da atorvastatina ácida. Estes aumentos não são considerados clinicamente significativos.
- Não pode ser excluído um efeito similar nas outras estatinas metabolizadas pelo CYP3A4. Doentes no PLATO a receberem ticagrelor tomaram uma variedade de estatinas, sem preocupações de uma associação com a segurança da estatina entre os 93% das coortes de PLATO a tomarem estes medicamentos.

Ticagrelor é um inibidor ligeiro do CYP3A4. A administração concomitante de ticagrelor e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (ou seja cisaprida e alcaloides ergóticos) não é recomendada, pois ticagrelor pode aumentar a exposição a estes medicamentos.

Substratos da P-gp (incluindo digoxina, ciclosporina)

A administração concomitante de ticagrelor aumentou a C_{max} da digoxina em 75% e a AUC em 28%. A média entre os níveis de digoxina aumentou em aproximadamente 30% com a administração conjunta de ticagrelor com alguns aumentos máximos individuais cerca de 2 vezes. Na presença de digoxina, a C_{max} e a AUC de ticagrelor e do seu metabolito ativo não foram afetadas. Consequentemente recomenda-se uma monitorização clínica e/ou laboratorial adequada quando são administrados medicamentos de estreito índice terapêutico P-gp dependente como a digoxina, concomitantemente com ticagrelor.

Não houve efeito de ticagrelor nos níveis séricos da ciclosporina. O efeito de ticagrelor noutros substratos da P-gp não foi estudado.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

A administração conjunta de ticagrelor com tolbutamida não resultou em alterações nos níveis plasmáticos de qualquer um dos medicamentos, o que sugere que ticagrelor não é um inibidor do CYP2C9 e não é provável que altere o metabolismo de medicamentos mediados pelo CYP2C9, como varfarina e tolbutamida.

Rosuvastatina

Ticagrelor pode afetar a excreção renal de rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Embora o mecanismo exato não seja conhecido, em alguns casos, a utilização concomitante de ticagrelor e rosuvastatina levou à diminuição da função renal, aumento do nível de creatinafosfoquinase (CPK) e rhabdomiólise.

Contraceptivos orais

A administração conjunta de ticagrelor e levonorgestrel e etinilestradiol aumentou a exposição de etinilestradiol em aproximadamente 20% mas não alterou a farmacocinética de levonorgestrel. Não é esperado qualquer efeito clinicamente relevante na eficácia dos contraceptivos orais quando levonorgestrel e etinilestradiol são administrados conjuntamente com ticagrelor.

Medicamentos conhecidos por induzir bradicardia

Devido à observação de pausas ventriculares sobretudo assintomáticas e bradicardia, recomenda-se precaução quando se administra concomitantemente ticagrelor com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (ver secção 4.4). Contudo, nenhuma evidência de reações adversas clinicamente significativas foi observada no estudo PLATO após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex. 96% bloqueadores beta, 33% bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamilo e 4% digoxina).

Outra terapêutica concomitante

Nos estudos clínicos, ticagrelor foi frequentemente administrado com AAS, inibidores da bomba de prótons, estatinas, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina quando necessário para situações clínicas concomitantes a longo prazo e também heparina, heparina de baixo peso molecular e inibidores GpIIb/IIIa intravenosos de curta duração (ver secção 5.1). Não foi observada qualquer evidência clinicamente significativa de interações adversas com estes medicamentos.

A administração conjunta de ticagrelor com heparina, enoxaparina ou desmopressina não teve efeito no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de coagulação ativada (TCA) ou testes de fator Xa. Contudo, devido às potenciais interações farmacodinâmicas, recomenda-se precaução com a administração concomitante de ticagrelor com medicamentos conhecidos por alterarem a hemostase.

Devido a notificações de hemorragias cutâneas anormais com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) (p. ex., paroxetina, sertralina e citalopram), recomenda-se precaução quando se administram ISRSs com ticagrelor pois podem aumentar o risco hemorrágico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas adequadas para evitar uma gravidez durante a terapêutica com ticagrelor.

Gravidez

Não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de ticagrelor em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ticagrelor não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de ticagrelor e dos seus metabolitos ativos no leite (ver secção 5.3). O risco para recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção da terapêutica com ticagrelor tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Ticagrelor não teve efeito na fertilidade masculina ou feminina em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ticagrelor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Durante o tratamento com ticagrelor, foram notificadas tonturas e confusão. Assim, doentes que sofram destes sintomas devem ser cautelosos enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança de ticagrelor foi avaliado em dois extensos ensaios de resultados de fase 3 (PLATO e PEGASUS) incluindo mais de 39.000 doentes (ver secção 5.1).

No PLATO, doentes com ticagrelor tiveram uma maior incidência de descontinuação devido a acontecimentos adversos do que com clopidogrel (7,4% *versus* 5,4%). No PEGASUS, doentes em ticagrelor tiveram uma maior incidência de descontinuação devido a acontecimentos adversos comparativamente à terapêutica com AAS isoladamente (16,1% para ticagrelor 60 mg com AAS *versus* 8,5% para terapêutica com AAS isoladamente). As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com ticagrelor foram hemorragias e dispneia (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas com ticagrelor foram identificadas após estudos ou foram notificadas na experiência pós-comercialização (Tabela 1).

As reações adversas estão listadas por Classes de Sistema de Órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO as reações adversas são classificadas por categoria de frequência. As categorias de frequência estão definidas de acordo com as seguintes convenções: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 - Reações adversas por frequência e classes de sistemas de órgãos (CSO)

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</i>			Hemorragias por tumor ^a	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Hemorragias por doença do sangue ^b			Púrpura Trombocitopénica Trombótica ^c
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade incluindo angioedema ^c	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	hiperuricemia ^d	Gota/Artrite Gotosa		
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>			Confusão	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Tonturas, Síncope, Cefaleias	Hemorragia intracraniana ^m	
<i>Afeções oculares</i>			Hemorragia dos olhos ^e	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		Vertigens	Hemorragia dos ouvidos	

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Cardiopatias</i>				Bradiarritmia, bloqueio AV ^c
<i>Vasculopatias</i>		Hipotensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Dispneia	Hemorragias do sistema respiratório ^f		
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Hemorragia gastrointestinal ^g , Diarreia, Náuseas, Dispepsia, Obstipação	Hemorragia retroperitoneal	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Hemorragia subcutânea ou cutânea ^h , Erupção cutânea, Prurido		
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>			Hemorragias musculares ⁱ	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Hemorragia das vias urinárias ^j		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Hemorragias dos órgãos genitais ^k	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Creatininemia aumentada ^d		
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		Hemorragia pós-procedimentos, Hemorragias traumáticas ^l		

^a p. ex. hemorragia do cancro da bexiga, cancro gástrico, cancro do cólon

^b p. ex. tendência aumentada para contusão, hematoma espontâneo, diátese hemorrágica

^c Identificadas na experiência pós-comercialização

^d Frequências derivadas de observações laboratoriais (Ácido úrico aumentado para > limite superior normal abaixo do valor basal ou dentro do intervalo de referência. Creatinina aumentada em >50% do valor basal) e não de frequências brutas de notificações de acontecimentos adversos.

^e p. ex. hemorragia conjuntival, da retina, intra-ocular

^f p. ex. epistaxe, hemoptise

^g p. ex. hemorragia gengival, hemorragia retal, hemorragia de úlcera gástrica

^h p. ex. equimose, hemorragia cutânea, petéquias

ⁱ p. ex. hemartrose, hemorragia muscular

^j p. ex. hematúria, cistite hemorrágica

^k p. ex. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia pós-menopausa

^l p. ex. contusão, hematoma traumático, hemorragia traumática

^m p. ex. hemorragia intracraniana espontânea, relacionada com procedimento ou traumática

Descrição das reações adversas seleccionadas

Hemorragias

Resultados de hemorragias no PLATO

Os resultados globais de acontecimentos hemorrágicos no estudo PLATO são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise de acontecimentos globais de hemorragias, estimativa Kaplan-Meier aos 12 meses (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia N=9235	Clopidogrel 75 mg duas vezes ao dia N=9186	valor-p*
PLATO <i>Major</i> Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Fatal <i>Major</i> /Risco de vida	5,8	5,8	0,6988
PLATO <i>Major</i> Não-CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO <i>Major</i> não relacionada com procedimento	3,1	2,3	0,0058
PLATO <i>Major</i> + <i>Minor</i> Total	16,1	14,6	0,0084
PLATO <i>Major</i> + <i>Minor</i> não relacionada com procedimento	5,9	4,3	<0,0001
Definição TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) <i>Major</i>	7,9	7,7	0,5669
Definição TIMI <i>Major</i> + <i>Minor</i>	11,4	10,9	0,3272

Definições de categorias de hemorragia:

Hemorragia Fatal *Major*/Risco de vida: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina >50 g/l ou transfusão de ≥4 unidades de glóbulos vermelhos; ou fatal; ou intracraniana, ou intrapericárdica com tamponamento cardíaco; ou choque hipovolémico ou hipotensão grave necessitando de vasopressores ou cirurgia.

Outras *Major*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l ou transfusão de 2-3 unidades de glóbulos vermelhos; ou resultante em incapacidade significativa.

Hemorragia *Minor*: Requer intervenção médica para parar ou tratar a hemorragia.

Hemorragia TIMI *Major*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina > 50 g/l ou hemorragia intracraniana.

Hemorragia TIMI *Minor*: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l.

*valor-*p* calculado a partir do modelo de risco proporcional de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa

Ticagrelor e clopidogrel não diferiram nas taxas de hemorragia PLATO Fatal *Major*/Risco de vida, hemorragia PLATO *Major* Total, hemorragia TIMI *Major*, ou hemorragia TIMI *Minor* (Tabela 2). Contudo, ocorreu mais hemorragia PLATO combinada *Major* + *Minor* com ticagrelor comparativamente a clopidogrel. Poucos doentes no PLATO apresentaram hemorragias fatais: 20 (0,2%) para ticagrelor e 23 (0,3%) para clopidogrel (ver secção 4.4).

A idade, sexo, peso, raça, região geográfica, doenças concomitantes, terapêutica concomitante e história clínica, incluindo AVC prévio ou ataque isquémico transitório, não foram preditivas de hemorragias totais ou de hemorragia PLATO *Major* não relacionada com procedimento. Assim, não foi identificado nenhum grupo de risco em particular para qualquer subtipo de hemorragia.

Hemorragia relacionada com CABG:

No PLATO, 42% dos 1.584 doentes (12% da coorte) que realizaram cirurgia de *bypass* coronário (CABG) tiveram uma hemorragia PLATO Fatal *Major*/Risco de vida sem diferença entre os grupos de tratamento. Em cada grupo de tratamento ocorreu hemorragia CABG Fatal em 6 doentes (ver secção 4.4).

Hemorragia não relacionada com CABG e hemorragia não relacionada com procedimento:

Ticagrelor e clopidogrel não diferiram nas hemorragias PLATO Fatal *Major*/Risco de vida não relacionadas com CABG, mas as hemorragias *Major* Total definidas segundo PLATO, TIMI *Major*, e TIMI *Major* + *Minor* foram mais comuns com ticagrelor. De forma semelhante, quando são retiradas todas as hemorragias relacionadas com procedimento, ocorreram mais hemorragias com ticagrelor do que com clopidogrel (Tabela 2). A descontinuação do tratamento devido a hemorragia não relacionada com procedimento foi mais comum com ticagrelor (2,9%) do que com clopidogrel (1,2%; *p*<0,001).

Hemorragia intracraniana:

Existiram mais hemorragias intracranianas não relacionadas com procedimento com ticagrelor (n=27 hemorragias em 26 doentes, 0,3%) do que com clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), das quais 11 hemorragias com ticagrelor e 1 com clopidogrel foram fatais. Não existiram diferenças no total das hemorragias fatais.

Resultados de hemorragias no PEGASUS

Os resultados globais de acontecimentos hemorrágicos no estudo PEGASUS são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise de acontecimentos globais de hemorragias, estimativa Kaplan-Meier aos 36 meses (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia + AAS N=6958		AAS isoladamente N=6996	
Objetivos de segurança	KM%	Taxa de risco (IC 95%)	KM%	valor-p
Categorias de hemorragias segundo definição TIMI				
TIMI <i>Major</i>	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
HIC	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Outras TIMI <i>Major</i>	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI <i>Major</i> ou <i>Minor</i>	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI <i>Major</i> ou <i>Minor</i> ou Requer vigilância médica	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Categorias de hemorragias segundo definição PLATO				
PLATO <i>Major</i>	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Risco de Vida	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Outras PLATO <i>Major</i>	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO <i>Major</i> ou <i>Minor</i>	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Definições de categorias de hemorragia:

TIMI *Major*: Hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU sinais clinicamente evidentes de hemorragia associados a uma queda na hemoglobina (Hb) de ≥ 50 g/l, ou quando a Hb não está disponível, uma queda no hematócrito (HTC) de 15%.

Fatal: Um acontecimento hemorrágico que levou diretamente à morte em 7 dias

HIC: Hemorragia intracraniana

Outras TIMI *Major*: Hemorragia TIMI *Major* não fatal e não HIC

TIMI *Minor*: Manifestada clinicamente com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l

TIMI Requer vigilância médica: Requerem intervenção, OU conduzem à hospitalização, OU necessitam avaliação

PLATO *Major* Fatal/Risco de vida: Hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU hemorragia intrapericárdica com tamponamento cardíaco, OU choque hipovolémico ou hipotensão grave necessitando de vasopressores ou cirurgia, OU clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina >50 g/l ou transfusão de ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos.

Outras PLATO *Major*: incapacidade significativa, OU clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l, OU transfusão de 2-3 unidades de glóbulos vermelhos.

Plato *Minor*: Requer intervenção médica para parar ou tratar a hemorragia.

No PEGASUS, a hemorragia TIMI *Major* para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi superior a AAS isoladamente. Não se observou risco hemorrágico aumentado para hemorragia fatal e foi apenas

observado um aumento *minor* de hemorragias intracranianas, em comparação com a terapêutica com AAS isoladamente. Existiram poucos acontecimentos hemorrágicos fatais no estudo, 11 (0,3%) para ticagrelor 60 mg e 12 (0,3%) para a terapêutica com AAS isoladamente. A observação de risco aumentado de hemorragia TIMI *Major* com ticagrelor 60 mg foi devida principalmente a uma maior frequência de outras hemorragias TIMI *Major* impulsionadas por acontecimentos na classe de sistemas de órgãos (CSO) gastrointestinal.

Foram observados aumentos dos padrões hemorrágicos semelhante a TIMI *Major* para as categorias de hemorragia TIMI *Major* ou *Minor* e PLATO *Major* e PLATO *Major* ou *Minor* (ver Tabela 3). A descontinuação do tratamento devido a hemorragia foi mais comum com ticagrelor 60 mg em comparação com a terapêutica com AAS isoladamente (6,2% e 1,5%, respetivamente). A maioria dessas hemorragias foi de menor gravidade (classificada como TIMI requerem vigilância médica), p. ex. epistaxe, contusões e hematomas.

O perfil hemorrágico de ticagrelor 60 mg foi consistente entre vários subgrupos pré- definidos (p. ex. por idade, sexo, peso, raça, região geográfica, doenças concomitantes, terapêutica concomitante e história clínica) para acontecimentos TIMI *Major*, TIMI *Major* ou *Minor* e hemorragias PLATO *Major*.

Hemorragia intracraniana:

Foram notificadas HICs espontâneas em taxas idênticas para ticagrelor 60 mg e terapêutica com AAS isoladamente (n=13; 0,2% em ambos os grupos de tratamento). Houve um aumento *minor* nas HICs traumáticas e de procedimentos no tratamento com ticagrelor 60 mg, (n=15; 0,2%) em comparação com terapêutica com AAS isoladamente (n=10; 0,1%). Existiram 6 HICs fatais com ticagrelor 60 mg e 5 HICs fatais com terapêutica com AAS isoladamente. A incidência de hemorragia intracraniana foi baixa em ambos os grupos de tratamento dadas as comorbilidades e fatores de risco CV significativas da população em estudo.

Dispneia

Dispneia, uma sensação de falta de ar, é notificada por doentes tratados com ticagrelor. No PLATO, acontecimentos adversos (AAs) de dispneia (dispneia, dispneia em repouso, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna e dispneia noturna), quando combinados, foram notificados em 13,8% dos doentes tratados com ticagrelor e em 7,8% dos doentes tratados com clopidogrel. No estudo PLATO, em 2,2% dos doentes a tomar ticagrelor e em 0,6% a tomar clopidogrel os investigadores consideraram existir uma relação de causalidade entre a dispneia e o tratamento, sendo que algumas foram graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver secção 4.4). Os sintomas de dispneia mais notificados foram de intensidade ligeira a moderada, e a maioria foi notificada como episódio único após o tratamento ser iniciado.

Comparativamente com clopidogrel, doentes com asma/DPOC tratados com ticagrelor podem ter um risco aumentado de experienciar dispneia não grave (3,29% ticagrelor *versus* 0,53% clopidogrel) e dispneia grave (0,38% ticagrelor *versus* 0,00% clopidogrel). Em termos absolutos, este risco foi mais elevado do que na população total do PLATO. Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC (ver secção 4.4).

Aproximadamente 30% dos episódios ficaram resolvidos em 7 dias. O PLATO incluiu doentes com insuficiência cardíaca congestiva de base, DPOC ou asma; estes doentes, e os idosos, tinham maior probabilidade de notificar dispneia. Para ticagrelor, 0,9% dos doentes descontinuaram a substância ativa do estudo devido a dispneia, comparativamente a 0,1% a tomar clopidogrel. A incidência mais elevada de dispneia com ticagrelor não está associada ao desenvolvimento ou agravamento de doença cardíaca ou pulmonar (ver secção 4.4). Ticagrelor não afeta os testes da função pulmonar.

No PEGASUS a dispneia foi notificada em 14,2% dos doentes a tomar ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e em 5,5% dos doentes a tomar AAS isoladamente. Como no PLATO, a dispneia maioritariamente notificada foi de intensidade ligeira a moderada (ver secção 4.4). Doentes que notificaram dispneia tendiam a ser mais idosos e tinham mais frequentemente dispneia, DPOC ou asma na fase inicial.

Exames complementares de diagnóstico

Aumentos do ácido úrico: No PLATO, o ácido úrico sérico aumentou para valores maiores que o limite superior normal em 22% dos doentes tratados com ticagrelor comparativamente a 13% dos doentes tratados com clopidogrel. No PEGASUS, os valores correspondentes foram 9,1%; 8,8% e 5,5% para ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, respetivamente. A média de ácido úrico sérico aumentou aproximadamente 15% com ticagrelor comparativamente a cerca de 7,5% com clopidogrel e após a suspensão do tratamento, diminuiu aproximadamente 7% com ticagrelor, mas sem que tenha sido observado qualquer decréscimo com clopidogrel. No PEGASUS, um aumento reversível na média dos valores de ácido úrico de 6,3% e 5,6% foi verificado para ticagrelor 90 mg e 60 mg, respetivamente, comparativamente a uma diminuição de 1,5% no grupo placebo. No PLATO, a frequência de artrite gotosa foi 0,2% para ticagrelor *versus* 0,1% para clopidogrel. Os valores correspondentes para gota/artrite gotosa no PEGASUS foram 1,6%; 1,5% e 1,1% para ticagrelor 90 mg, 60 mg e placebo, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Ticagrelor é bem tolerado em doses únicas até 900 mg. Num estudo único de dose ascendente a toxicidade gastrointestinal foi limitante da dose. Outras reações adversas clinicamente significativas que podem ocorrer com sobredosagem incluem dispneia e pausas ventriculares (ver secção 4.8).

Em caso de uma sobredosagem, as potenciais reações adversas mencionadas acima podem ocorrer e deverá ser considerada a monitorização por ECG.

Atualmente não existe antídoto conhecido para reverter os efeitos de ticagrelor, e ticagrelor não é dialisável (ver secção 5.2). O tratamento da sobredosagem deve seguir as práticas clínicas padrão. O efeito esperado de uma dose excessiva de ticagrelor é o prolongamento da duração de risco hemorrágico associada à inibição plaquetária. Em doentes com hemorragia é improvável que a transfusão plaquetária tenha benefício clínico (ver secção 4.4). Se ocorrer hemorragia devem ser tomadas outras medidas de suporte adequadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da agregação plaquetária excluindo heparina, código ATC: B01AC24

Mecanismo de ação

Brilique contém ticagrelor, um membro da classe química ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que é um antagonista oral, de ação direta, seletivo e de ligação reversível ao recetor P2Y₁₂ que impede a ativação e agregação plaquetária dependente do P2Y₁₂ mediada por ADP. O ticagrelor não impede a ligação ADP, mas quando ligado ao recetor P2Y₁₂ impede a transdução do sinal induzida pelo ADP. Dado que as plaquetas participam na iniciação e/ou evolução das complicações trombóticas da doença aterosclerótica, a inibição da função plaquetária mostrou reduzir o risco de acontecimentos CV tais como morte, EM ou AVC.

O ticagrelor também aumenta os níveis locais de adenosina endógena mediante a inibição do transportador nucleósido de equilíbrio-1 (ENT-1).

Foi documentado que ticagrelor aumenta os seguintes efeitos induzidos pela adenosina em indivíduos saudáveis e em doentes com SCA: vasodilatação (medida pelo aumento do fluxo sanguíneo coronário em voluntários saudáveis e em doentes com SCA; cefaleias), inibição da função plaquetária (em todo o sangue humano *in vitro*) e dispneia. No entanto, uma ligação entre os aumentos de adenosina observados e os resultados clínicos (p. ex.: morbidade-mortalidade) não foi claramente elucidada.

Efeitos farmacodinâmicos

Início de ação

Em doentes com Doença da artéria coronária estável (DAC) a tomarem AAS, ticagrelor demonstrou um rápido início de efeitos farmacológicos como demonstrado pela média da inibição da agregação plaquetária (IAP) para ticagrelor às 0,5 horas após dose de carga de 180 mg em cerca de 41%, com um efeito IAP máximo de 89% durante 2-4 horas após a dose, e manutenção entre 2-8 horas. Após a dose 90% dos doentes apresentaram um IAP final > 70% durante 2 horas.

Fim de ação

Se está planeado um procedimento CABG, o risco hemorrágico de ticagrelor é aumentado comparativamente a clopidogrel quando descontinuado a menos de 96 horas antes do procedimento.

Dados de mudança

Mudar de clopidogrel 75 mg para ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia resulta num aumento da IAP absoluta de 26,4% e mudar de ticagrelor para clopidogrel resulta num decréscimo da IAP absoluta de 24,5%. Os doentes podem passar de clopidogrel para ticagrelor sem nenhuma interrupção do efeito antiplaquetário (ver secção 4.2).

Eficácia e segurança clínicas

A evidência clínica de eficácia e segurança de ticagrelor é derivada de dois ensaios de fase 3:

- O estudo PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], uma comparação de ticagrelor com clopidogrel, ambos administrados em associação com AAS e outras terapêutica padrão.
- O estudo PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], uma comparação de ticagrelor em associação com AAS, com terapêutica com AAS isoladamente.

Estudo PLATO (Síndromes Coronárias Agudas)

O estudo PLATO incluiu 18.624 doentes que se apresentaram nas primeiras 24 horas desde o início dos sintomas de angina instável (AI), enfarte do miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou enfarte do miocárdio com elevação ST [STEMI], e foram inicialmente tratados clinicamente, ou com intervenção coronária percutânea (PCI), ou com CABG.

Eficácia clínica

Com base numa administração diária de AAS, ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia mostrou superioridade face a 75 mg de clopidogrel na prevenção do objetivo primário composto de morte CV, EM ou AVC, devendo-se a diferença à morte CV e EM. Os doentes tomaram uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel (possivelmente 600 mg se realizaram PCI) ou 180 mg de ticagrelor.

O resultado apareceu rapidamente (redução do risco absoluto [RRA] 0,6% e redução do risco relativo [RRR] de 12% em 30 dias), com um efeito de tratamento constante ao longo de todo o período de 12 meses, produzindo um RRA de 1,9% por ano com RRR de 16%. Isto sugere ser apropriado tratar doentes com ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia durante 12 meses (ver secção 4.2). Tratar 54 doentes com SCA com ticagrelor em vez de clopidogrel irá prevenir 1 acontecimento aterotrombótico; tratar 91 irá prevenir 1 morte CV (ver Figura 1 e Tabela 4).

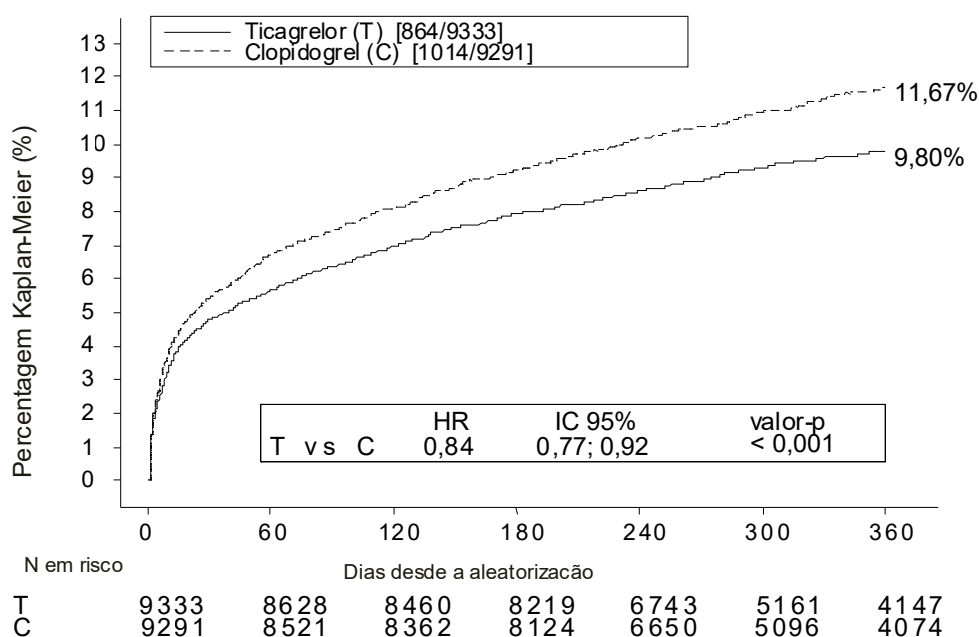
O efeito do tratamento de ticagrelor em relação a clopidogrel parece ser consistente entre vários subgrupos, incluindo peso; sexo; história clínica de diabetes mellitus, ataque isquémico transitório ou AVC não hemorrágico, ou revascularização; terapêuticas concomitantes incluindo heparinas, inibidores GpIIb/IIIa e inibidores da bomba de prótons (ver secção 4.5); indexação final do

diagnóstico do acontecimento (STEMI, NSTEMI ou AI); e, tipo de tratamento na aleatorização (invasivo ou médico).

Uma interação no tratamento significativamente fraca foi observada na região onde a taxa de risco (HR) para o objetivo primário favorece ticagrelor no resto do mundo mas favorece clopidogrel na América do Norte, o que representa aproximadamente 10% da população global estudada (interação valor-p=0,045). Análises exploratórias sugerem uma possível associação com dose de AAS de tal forma que foi observada eficácia reduzida com ticagrelor com doses aumentadas de AAS. As doses diárias crônicas de AAS para acompanhar ticagrelor devem ser 75-150 mg (ver secções 4.2 e 4.4).

A Figura 1 mostra a estimativa do risco para a primeira ocorrência de qualquer acontecimento do objetivo composto de eficácia.

Figura 1 - Análise do objetivo clínico primário composto de morte CV, EM e AVC (PLATO)



Ticagrelor reduziu a ocorrência do objetivo primário composto comparativamente a clopidogrel em ambas as populações AI/NSTEMI e STEMI (Tabela 4). Assim, Brilique 90 mg duas vezes ao dia em associação com uma dose baixa de AAS pode ser utilizado em doentes com SCA (angina instável, Enfarte do Miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou Enfarte do Miocárdio com elevação ST [STEMI]); incluindo doentes sujeitos a tratamento médico, e aqueles que são sujeitos a intervenção coronária percutânea (PCI) ou *bypass* coronário (CABG).

Tabela 4 - Análise dos objetivos de eficácia primários e secundários (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia (% doentes com acontecimento) N=9333	Clopidogrel 75 mg duas vezes ao dia (% doentes com acontecimento) N=9291	RRA^a (%/ano)	RRR^a (%) (IC 95%)	valor-P
Morte CV, EM (excluindo EM silencioso) ou AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Intenção invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Intenção médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
Morte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
EM (excluindo EM silencioso) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Mortalidade por todas as causas, EM (excluindo EM, silencioso) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Morte CV, EM total, AVC, IRG, IR, AIT ou outras EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalidade por todas as causas	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Trombose de <i>stent</i> definitiva	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^aRRA = redução do risco absoluto; RRR = redução do risco relativo = (1-Taxa de Risco) x 100%. Um RRR negativo indica um aumento do risco relativo.

^bExcluindo EM silencioso.

^cIRG = isquemia recorrente grave; IR = isquemia recorrente; AIT = ataque isquêmico transitório; EAT = acontecimento arterial trombótico. Total EM inclui EM silencioso, com data do acontecimento estipulado quando descoberto.

^dValor nominal significante; todos os outros são formalmente estatisticamente significativos por teste hierárquico pré-definido.

Subestudo genético PLATO

A genotipagem CYP2C19 e ABCB1 de 10.285 doentes no PLATO forneceram associações de grupos de genotipos com os resultados de PLATO. A superioridade de ticagrelor em relação ao clopidogrel na redução de acontecimentos CV graves não foi significativamente afetada por doentes CYP2C19 ou genotipo ABCB1. À semelhança da globalidade do estudo PLATO, hemorragia PLATO *Major Total* não diferiu entre ticagrelor e clopidogrel, relativamente ao CYP2C19 ou genotipo ABCB1. Hemorragia PLATO *Major Não-CABG* foi superior com ticagrelor comparativamente a clopidogrel em doentes com a perda de um ou mais alelos funcionais do CYP2C19, mas semelhante ao clopidogrel em doentes com nenhuma perda de alelos funcionais.

Eficácia combinada e segurança composta

Uma eficácia combinada e segurança composta (morte CV, EM, AVC ou hemorragia “*Major Total*” definida segundo PLATO) indicam que o benefício de ticagrelor na eficácia comparativamente a clopidogrel não é afetado pelos acontecimentos hemorrágicos *major* (RRA 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) durante 12 meses após SCA.

Segurança clínica

Subestudo Holter:

Para estudar a ocorrência de pausas ventriculares e outros episódios arritmicos durante o PLATO, os investigadores efetuaram uma monitorização Holter num subgrupo de 3.000 doentes, dos quais aproximadamente 2.000 tiveram registos tanto na fase aguda da SCA como após um mês. A variável primária de interesse foi a ocorrência de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. Mais doentes tiveram pausas ventriculares com ticagrelor (6,0%) do que com clopidogrel (3,5%) na fase aguda; e 2,2% e 1,6%, respetivamente, após 1 mês (ver secção 4.4). O aumento nas pausas ventriculares na fase aguda da SCA foi mais pronunciado em doentes ticagrelor com história de ICC (9,2% *versus* 5,4% em doentes sem história de ICC; para doentes clopidogrel, 4,0% naqueles com história de ICC *versus* 3,6% naqueles sem história de ICC). Este desequilíbrio não ocorreu após um mês: 2,0% *versus* 2,1% para doentes ticagrelor com e sem história de ICC, respetivamente; e 3,8% *versus* 1,4% com clopidogrel. Não houve consequências clínicas adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo inserções de *pacemakers*) nesta população de doentes.

Estudo PEGASUS (História de Enfarte do Miocárdio)

O estudo PEGASUS TIMI-54 foi um estudo multicêntrico internacional com 21.162 doentes, com uma duração determinada por acontecimentos, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupo paralelo, para avaliar a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos com ticagrelor administrados em 2 doses (ambos 90 mg duas vezes ao dia ou 60 mg duas vezes ao dia) em associação a uma dose baixa de AAS (75-150 mg), em comparação à terapêutica com AAS isoladamente em doentes com história de EM e fatores de risco adicionais para aterotrombose.

Os doentes eram elegíveis para participar se tivessem idade superior ou igual a 50 anos, com história de EM (1 a 3 anos antes da aleatorização), e tivessem tido pelo menos um dos fatores de risco seguintes para aterotrombose: idade ≥ 65 anos, diabetes mellitus com necessidade de medicação, um segundo EM prévio, evidência de DAC multivaso ou disfunção renal crónica não terminal.

Os doentes não eram elegíveis para participar se estivesse planeada a utilização de um antagonista do recetor P2Y₁₂, dipiramidol, cilostazol, ou terapêutica anticoagulante durante o período do estudo; se tivessem uma doença hemorrágica ou uma história de AVC isquémico ou de hemorragia intracranial, um tumor do sistema nervoso central ou uma anomalia vascular intracraniana; se tivessem tido hemorragia gastrointestinal nos últimos 6 meses ou cirurgia *major* nos últimos 30 dias.

Figura 2 - Análise do objetivo clínico primário composto de morte CV, EM e AVC (PEGASUS)

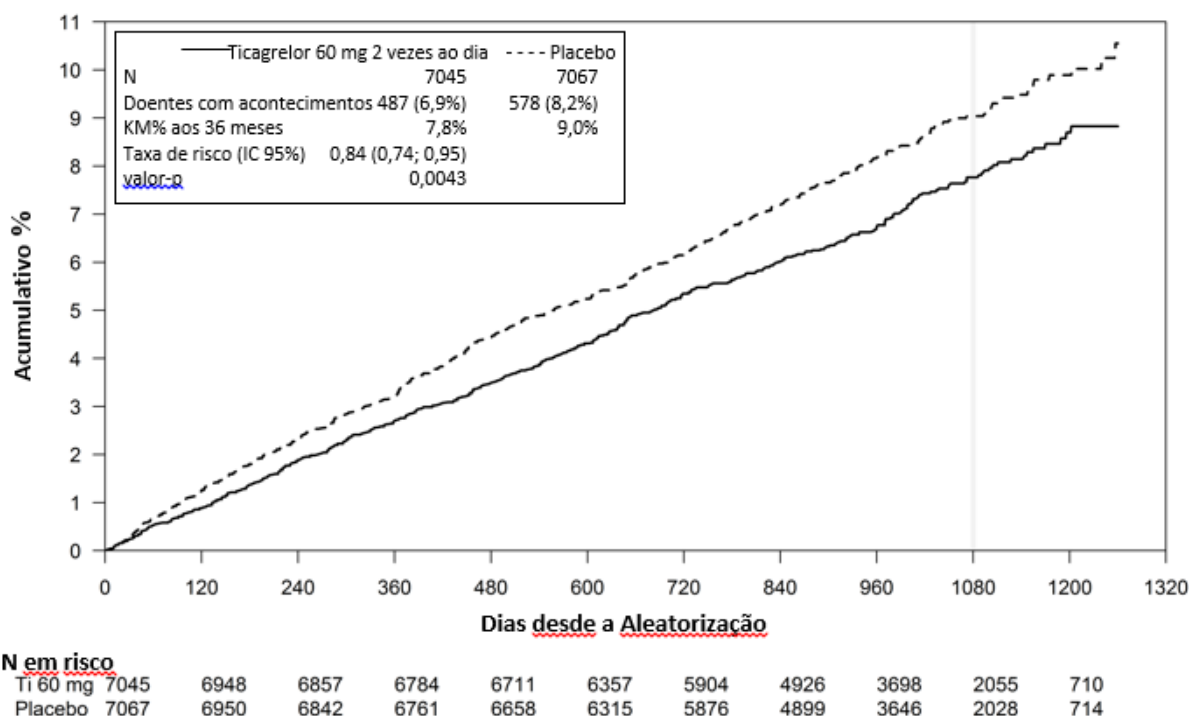


Tabela 5 - Análise dos objetivos de eficácia primários e secundários (PEGASUS)

Característica	Ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia + AAS N = 7045			AAS isoladamente N = 7067		valor-p
	Doentes com acontecimentos	KM%	HR (IC 95%)	Doentes com acontecimentos	KM %	
Objetivo primário						
Composto de morte CV/EM/AVC	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Morte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
EM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
AVC	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Objetivo secundário						
Morte CV	174 (2,5 %)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidade por todas as causas	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Taxa de risco e valores-p são calculados separadamente para ticagrelor versus terapêutica com AAS isoladamente a partir do modelo de risco proporcional de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa.

Percentagem KM calculada aos 36 meses.

Nota: o número dos primeiros acontecimentos dos componentes morte CV, EM, AVC são o número atual dos primeiros acontecimentos para cada componente e não perfazem o número de acontecimentos no objetivo primário composto.

(s) Indica significância estatística

IC = Intervalo de confiança; CV = Cardiovascular; HR = Taxa de risco; KM = Kaplan-Meier; EM = Enfarte do miocárdio. N = Número de doentes.

Ambos os regimes de ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e 90 mg duas vezes ao dia em associação com AAS foram superiores a AAS isoladamente na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos

(objetivo primário composto: morte CV, EM e AVC), com um efeito de tratamento constante ao longo do todo o período do estudo, produzindo um RRR de 16% e RRA de 1,27% para ticagrelor 60 mg e um RRR de 15% e RRA de 1,19% para ticagrelor 90 mg.

Apesar dos perfis de eficácia de 90 mg e 60 mg terem sido semelhantes, há evidências de que a dose mais baixa tem um melhor perfil de tolerabilidade e segurança em relação ao risco hemorrágico e dispneia. Portanto, apenas Brilique 60 mg duas vezes ao dia administrado em associação com AAS é recomendado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos (morte CV, EM e AVC) em doentes com história de EM e um risco elevado em desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

Em relação ao AAS isoladamente, ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia reduziu significativamente o objetivo primário composto de morte CV, EM e AVC. Cada um dos componentes contribuíram para a redução do objetivo primário composto (RRR 17% para morte CV, RRR 16% para EM e RRR 25% para AVC).

O RRR do objetivo composto de 1 a 360 dias (RRR 17%) e de 361 dias e em diante (RRR 16%) foi semelhante. Existem dados limitados na eficácia e segurança de Brilique além dos 3 anos de tratamento prolongado.

Não existe evidência de benefício (não houve redução no objetivo primário composto de morte CV, EM e AVC, mas um aumento na hemorragia *major*) quando ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi introduzido em doentes clinicamente estáveis com >2 anos desde o EM, ou mais de um ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP (ver também secção 4.2).

Segurança clínica

A taxa de descontinuação com ticagrelor 60 mg devido a hemorragia e dispneia foi superior em doentes com >75 anos (42%) do que doentes mais novos (gama: 23-31%), com uma diferença *versus* placebo superior do que 10% (42% *versus* 29%) em doentes com >75 anos.

População pediátrica

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo de fase III (HESTIA 3), foram aleatorizados 193 doentes pediátricos (idades de 2 a menos de 18 anos) com doença de células falciformes para receber placebo ou ticagrelor em doses de 15 mg a 45 mg duas vezes ao dia, dependendo do peso corporal. Ticagrelor resultou numa inibição plaquetária mediana de 35% na pré-dose e 56% em 2 horas após a dose no estado estacionário.

Em comparação com o placebo, não houve benefício do tratamento de ticagrelor sobre a taxa de crises vaso-oclusivas.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Brilique em todos os subgrupos da população pediátrica em síndromes coronárias agudas (SCA) e história de enfarte do miocárdio (EM) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ticagrelor demonstra farmacocinética linear e a exposição a ticagrelor e ao metabolito ativo (AR-C124910XX) são aproximadamente proporcionais à dose até 1.260 mg.

Absorção

A absorção de ticagrelor é rápida com um t_{max} mediano de aproximadamente 1,5 horas. A formação do principal metabolito de ticagrelor circulante AR-C124910XX (também ativo) é rápida com um t_{max} mediano de aproximadamente 2,5 horas. Após uma dose única oral de ticagrelor 90 mg em condições de jejum em indivíduos saudáveis, a C_{max} é 529 ng/ml e a AUC é 3.451 ng*h/ml. As taxas do metabolito original são 0,28 para a C_{max} e 0,42 para a AUC. As farmacocinéticas de ticagrelor e AR-C124910XX em doentes com história de EM foram em geral semelhantes aos da população com SCA. Com base numa análise da população farmacocinética do estudo PEGASUS a C_{max} mediana de

ticagrelor foi 391 ng/ml e a AUC foi 3.801 ng*h/ml no estado estacionário para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg a C_{max} foi 627 ng/ml e a AUC foi 6.255 ng*h/ml no estado estacionário.

A biodisponibilidade absoluta média de ticagrelor foi estimada em 36%. A ingestão de uma refeição de elevado valor calórico resulta num aumento de 21% na AUC de ticagrelor e numa diminuição de 22% na C_{max} do metabolito ativo mas não teve efeito na C_{max} de ticagrelor ou na AUC do metabolito ativo. Estas pequenas alterações são consideradas de significado clínico mínimo, e como tal ticagrelor pode ser administrado com ou sem alimentos. Ticagrelor, assim como o metabolito ativo, são substratos da P-gp.

Os comprimidos orodispersíveis de ticagrelor, dispersos na saliva e engolidos sem água ou suspensos em água e administrados através de uma sonda nasogástrica até ao estômago, foram equivalentes a todos os comprimidos revestidos por película (AUC e C_{max} entre 80-125% para ticagrelor e o metabolito ativo). Quando o comprimido orodispersível foi disperso na saliva e engolido com água, a AUC de ticagrelor foi idêntica, enquanto a C_{max} foi cerca de 15% inferior à do comprimido revestido por película. É improvável que a pequena diferença observada na C_{max} tenha relevância clínica.

Distribuição

O estado estacionário do volume de distribuição de ticagrelor é de 87,5 l. Ticagrelor e o metabolito ativo ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (> 99,0%).

Biotransformação

CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo de ticagrelor e pela formação do metabolito ativo e pelas respetivas interações com outras gamas de substratos do CYP3A desde a ativação até à inibição.

O metabolito principal de ticagrelor é AR-C124910XX, o qual também é ativo como avaliado *in vitro* por ligação ao recetor plaquetário ADP P2Y₁₂. A exposição sistémica ao metabolito ativo é de aproximadamente 30-40% do que o obtido para ticagrelor.

Eliminação

A via principal de eliminação de ticagrelor é a via do metabolismo hepático. Quando ticagrelor marcado radioativamente é administrado, a recuperação média da radioatividade é de aproximadamente 84% (57,8% nas fezes; 26,5% na urina). A recuperação de ticagrelor e do metabolito ativo na urina foram ambas inferiores a 1% da dose. A principal via de eliminação para o metabolito ativo é provavelmente a via de secreção biliar. O $t_{1/2}$ médio foi de aproximadamente 7 horas para ticagrelor e 8,5 horas para o metabolito ativo.

Populações especiais

Idosos

Exposições elevadas ao ticagrelor (aproximadamente 25% para a C_{max} e a AUC) e ao metabolito ativo foram observadas em doentes idosos (≥ 75 anos) com SCA comparativamente a doentes jovens pela análise farmacocinética populacional. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas (ver secção 4.2).

População pediátrica

Existem dados limitados em crianças com doença das células falciformes (ver secções 4.2 e 5.1).

No estudo HESTIA 3, ticagrelor foi administrado sob a forma de comprimidos dispersíveis pediátricos de 15 mg em doses de 15, 30 e 45 mg duas vezes ao dia a doentes com idade entre 2 e menos de 18 anos a pesar ≥ 12 a ≤ 24 kg, > 24 a ≤ 48 kg e > 48 kg, respetivamente. Com base numa análise farmacocinética populacional, a AUC média variou de 1.095 ng*h/ml a 1.458 ng*h/ml e a C_{max} média variou de 143 ng/ml a 206 ng/ml no estado estacionário.

Sexo

Exposições elevadas ao ticagrelor e ao metabolito ativo foram observadas em mulheres comparativamente a homens. As diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Compromisso renal

A exposição ao ticagrelor foi aproximadamente 20% inferior e a exposição ao metabolito ativo foi aproximadamente 17% superior em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) comparativamente a indivíduos com função renal normal.

Em doentes com doença renal terminal em hemodiálise, a AUC e a C_{\max} de ticagrelor 90 mg administrado num dia sem diálise foram 38% e 51% superiores comparativamente a indivíduos com função renal normal. Um aumento semelhante na exposição foi observado quando ticagrelor foi administrado imediatamente antes da diálise (49% e 61%, respetivamente) mostrando que ticagrelor não é dialisável. A exposição do metabolito ativo aumentou em menor grau (AUC 13-14% e C_{\max} 17-36%). O efeito de ticagrelor na inibição da agregação plaquetária (IAP) foi independente da diálise em doentes com doença renal terminal e semelhante a indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A C_{\max} e a AUC para ticagrelor foram 12% e 23% superiores em doentes com compromisso hepático ligeiro comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes, respetivamente, contudo, o efeito da IAP de ticagrelor foi semelhante entre os dois grupos. Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. Ticagrelor não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e não existe informação farmacocinética em doentes com compromisso hepático moderado. Nos doentes que tiveram elevação moderada ou grave em um ou mais testes da função hepática basal, as concentrações plasmáticas de ticagrelor foram em média semelhantes ou ligeiramente superiores em comparação com os que não tiveram elevação basal. Não é recomendado ajuste da dose para doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2 e 4.4).

Etnicidade

Doentes de descendência Asiática têm uma biodisponibilidade média 39% superior comparativamente a doentes Caucasianos. Doentes autoidentificados como negros tiveram uma biodisponibilidade 18% inferior de ticagrelor comparativamente a doentes Caucasianos. Em estudos de farmacologia clínica, a exposição (C_{\max} e AUC) ao ticagrelor em indivíduos Japoneses foi aproximadamente 40% (20% após ajuste por peso corporal) superior comparativamente aos Caucasianos. A exposição em doentes autoidentificados como Hispânicos ou Latinos foi semelhante aos Caucasianos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos para ticagrelor e o seu metabolito principal não demonstraram risco inaceitável para efeitos adversos em seres humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e potencial genotóxico.

Irritação gastrointestinal foi observada em várias espécies animais com níveis de exposição clinicamente relevantes (ver secção 4.8).

Em ratos fêmea, ticagrelor em doses elevadas mostrou uma incidência aumentada de tumores uterinos (adenocarcinomas) e uma incidência aumentada de adenomas hepáticos. O mecanismo para tumores uterinos é provavelmente o desequilíbrio hormonal o qual pode levar a tumores em ratos. O mecanismo para os adenomas hepáticos é provavelmente devido a uma indução enzimática no fígado. Assim, os resultados carcinogénicos não são considerados relevantes para seres humanos.

Em ratos, foi observado o desenvolvimento de anomalias menores numa dose tóxica materna (margem de segurança de 5,1). Em coelhos, foi observado um ligeiro atraso na maturidade hepática e no desenvolvimento do esqueleto dos fetos de mães com altas doses sem revelarem toxicidade materna (margem de segurança de 4,5).

Estudos em ratos e coelhos revelaram toxicidade reprodutiva, com ligeira redução do ganho de peso materno e redução da viabilidade neonatal e peso ao nascimento, com atraso no crescimento. Ticagrelor provocou ciclos irregulares (maioritariamente ciclos estendidos) em ratos fêmeas, mas não afetou globalmente a fertilidade em ratos machos e fêmeas. Estudos de farmacocinética realizados com ticagrelor marcado radioativamente revelaram que o composto de origem e os seus metabolitos são excretados no leite dos ratos (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Crospovidona (E1202)
Xilitol (E967)
Hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341)
Estearato de fumarato de sódio
Hidroxipropilcelulose (E463)
Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister destacável para dose unitária de Alu/Alu de 8 ou 10 comprimidos; embalagens de 10x1 comprimidos (1 blister), embalagens de 56x1 comprimidos (7 blisters) e embalagens de 60x1 comprimidos (6 blisters).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/655/012-014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de dezembro de 2010

Data da última renovação: 17 de julho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação dos relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 60 mg comprimidos revestidos por película
ticagrelor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de ticagrelor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/655/007 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/008 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/009 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/010 168 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/011 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

brilique 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 60 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Símbolo Sol/Lua

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CALENDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 60 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom
Símbolo Sol/Lua

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Brilique 90 mg comprimidos revestidos por película
ticagrelor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de ticagrelor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100x1 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/655/001 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/002 180 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/003 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/004 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/005 168 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/655/006 100x1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

brilique 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DESTACÁVEL PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 90 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 90 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Símbolo Sol/Lua

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CALENDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 90 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg Ter Qua Qui Sex Sab Dom
Símbolo Sol/Lua

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Brilique 90 mg comprimidos orodispersíveis
ticagrelor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 90 mg de ticagrelor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10x1 comprimidos orodispersíveis
56x1 comprimidos orodispersíveis
60x1 comprimidos orodispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/655/012 10x1 comprimidos orodispersíveis
EU/1/10/655/013 56x1 comprimidos orodispersíveis
EU/1/10/655/014 60x1 comprimidos orodispersíveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

brilique 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER DESTACÁVEL PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brilique 90 mg comprimidos orodispersíveis
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Brilique 60 mg comprimidos revestidos por película ticagrelor

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Brilique e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Brilique
3. Como tomar Brilique
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Brilique
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Brilique e para que é utilizado

O que é Brilique

Brilique contém uma substância ativa chamada ticagrelor. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados medicamentos antiplaquetários.

Para que é utilizado Brilique

Brilique em associação com ácido acetilsalicílico (outro agente antiplaquetário), é para ser utilizado apenas em adultos. Foi-lhe dado este medicamento porque teve:

- um ataque cardíaco, há mais de um ano atrás.

Reduz as hipóteses de sofrer outro ataque cardíaco, acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

Como funciona Brilique

Brilique afeta células chamadas “plaquetas” (também chamadas trombócitos). Estas células muito pequenas ajudam a parar a hemorragia (sangramento) juntando-se para taparem buracos muito pequenos nos vasos sanguíneos, que estejam cortados ou danificados.

Contudo, as plaquetas também podem formar coágulos dentro dos vasos sanguíneos doentes no coração e no cérebro. Isto pode ser muito perigoso porque:

- o coágulo pode impedir completamente o fornecimento de sangue - isto pode provocar um ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) ou acidente vascular cerebral, ou
- o coágulo pode bloquear parcialmente os vasos sanguíneos do coração - isto diminui o fluxo sanguíneo para o coração e pode provocar dor no peito a qual vai e vem (chamada “angina instável”).

Brilique ajuda a travar a aglomeração das plaquetas. Isto reduz a hipótese de formação de um coágulo no sangue que pode diminuir o fluxo sanguíneo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Brilique

Não tome Brilique se:

- Tem alergia ao ticagrelor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Está com uma hemorragia ativa.
- Teve um acidente vascular cerebral provocado por hemorragia no cérebro.
- Tem doença grave do fígado.
- Está a tomar qualquer um dos medicamentos seguintes:
 - cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas)
 - claritromicina (utilizada para tratar infeções bacterianas)
 - nefazodona (um antidepressivo)
 - ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infeção por VIH e SIDA)

Não tome Brilique se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Brilique se:

- Tem um risco aumentado de hemorragia devido a:
 - um ferimento grave recente
 - cirurgia recente (incluindo tratamento dentário, pergunte ao seu dentista acerca disso)
 - tem uma doença que afeta a coagulação do sangue
 - hemorragia recente no seu estômago ou intestino (tal como úlcera do estômago ou “pólipos” no cólon)
- Tem uma cirurgia planeada (incluindo tratamento dentário) em qualquer momento enquanto toma Brilique. Isto é devido ao risco aumentado de hemorragia. O seu médico pode querer que pare de tomar este medicamento 5 dias antes da cirurgia.
- O ritmo cardíaco for anormalmente baixo (habitualmente menos de 60 batimentos por minuto) e se ainda não colocou um dispositivo que regula os batimentos cardíacos do seu coração (*pacemaker*).
- Tem asma ou outros problemas nos pulmões ou dificuldades na respiração.
- Desenvolve padrões respiratórios irregulares, tal como aceleração, desaceleração ou pausas curtas na respiração. O seu médico irá decidir se necessita de avaliações adicionais.
- Teve alguns problemas com o seu fígado ou teve anteriormente alguma doença que possa ter afetado o seu fígado.
- Realizou uma análise ao sangue que mostrou mais do que a quantidade normal de ácido úrico.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a tomar Brilique e heparina:

- O seu médico pode solicitar uma amostra do seu sangue para testes de diagnóstico se suspeitar de uma anomalia das plaquetas rara causada por heparina. É importante que informe o seu médico que está a tomar Brilique e heparina, pois Brilique pode afetar o teste de diagnóstico.

Crianças e adolescentes

Brilique não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Brilique

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Brilique pode afetar o modo de ação de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem ter um efeito no Brilique.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- rosuvastatina (um medicamento para tratar o colesterol alto)
- mais de 40 mg por dia de sinvastatina ou lovastatina (medicamentos utilizados para tratar o colesterol elevado)

- rifampicina (um antibiótico)
- fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (utilizados no controlo de convulsões)
- digoxina (utilizada para tratar insuficiência cardíaca)
- ciclosporina (utilizada para diminuir as defesas do seu corpo)
- quinidina e diltiazem (utilizados para tratar alterações do ritmo cardíaco)
- bloqueadores beta e verapamilo (utilizados para tratar a tensão arterial elevada)
- morfina e outros opióides (utilizados para tratar a dor grave)

Informe o seu médico ou farmacêutico, especialmente se está a tomar algum dos seguintes medicamentos que aumentam o seu risco de hemorragia:

- “anticoagulantes orais” frequentemente referidos como “diluentes de sangue” os quais incluem a varfarina.
- Medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (abreviados como AINEs) frequentemente tomados para alívio da dor tais como ibuprofeno e naproxeno.
- Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (abreviados como ISRS) tomados como antidepressivos tais como paroxetina, sertralina e citalopram.
- outros medicamentos tais como cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas), claritromicina (utilizada para tratar infeções bacterianas), nefazodona (um antidepressivo), ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infeção por VIH e SIDA), cisaprida (utilizada no tratamento da azia), alcalóides ergóticos (utilizados para tratar enxaquecas e dor de cabeça).

Informe também o seu médico que por estar a tomar Brilique, pode ter um risco aumentado de hemorragia se o seu médico lhe receitar fibrinolíticos, frequentemente chamados “diluentes de coágulos” tais como estreptoquinase ou alteplase.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado utilizar Brilique se estiver grávida ou se pensar engravidar. As mulheres devem utilizar medidas contraceptivas apropriadas para evitar engravidar enquanto estiverem a tomar este medicamento.

Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento se estiver a amamentar. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e riscos de tomar Brilique durante este período.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Brilique afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se se sentir tonto ou confuso enquanto estiver a tomar este medicamento, seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquinas.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Brilique

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose recomendada é um comprimido de 60 mg duas vezes ao dia. Continue a tomar Brilique enquanto o seu médico lhe disser.
- Tome este medicamento aproximadamente à mesma hora todos os dias (por exemplo, um comprimido de manhã e um comprimido à noite).

Tomar Brilique com outros medicamentos para a coagulação do sangue

O seu médico dir-lhe-á também para tomar ácido acetilsalicílico. Esta é uma substância que está presente em muitos medicamentos utilizados para evitar a coagulação do sangue. O seu médico irá dizer-lhe quanto deverá tomar (habitualmente entre 75-150 mg por dia).

Como tomar Brilique

- Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.
- Pode verificar quando tomou o último comprimido de Brilique verificando o blister. Existe um sol (para de manhã) e uma lua (para a noite). Isto irá informá-lo se tomou a dose.

Se tem dificuldade em engolir o comprimido

Se tem dificuldade em engolir o comprimido pode esmagá-lo e misturá-lo com água como indicado:

- Esmague o comprimido num pó fino.
- Coloque o pó em meio copo de água.
- Mexa e beba imediatamente.
- Para se certificar que não deixou medicamento, encha o copo vazio com água até metade do copo e beba.

Se está no hospital, este comprimido pode ser-lhe dado, misturado com alguma água e administrado através de um tubo pelo nariz (sonda nasogástrica).

Se tomar mais Brilique do que deveria

Se tomou mais Brilique do que deveria, informe o seu médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Pode ter um risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Brilique

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome apenas a sua próxima dose como habitual.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Brilique

Não pare de tomar Brilique sem falar com o seu médico. Tome este medicamento regularmente e durante o tempo que o seu médico o receitar. Se parar de tomar Brilique, pode aumentar a probabilidade de sofrer outro ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis seguintes podem acontecer com este medicamento:

Brilique afeta a coagulação do sangue, por isso a maioria dos efeitos indesejáveis estão relacionados com hemorragia. A hemorragia pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Algumas hemorragias são frequentes (como nódoas negras e hemorragia nasal). Hemorragia grave é pouco frequente mas pode representar risco de vida.

Contacte imediatamente um médico se ocorrer alguma das seguintes situações – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- **Hemorragia no cérebro ou no interior do crânio é um efeito indesejável pouco frequente, e pode provocar sinais de acidente vascular cerebral tais como:**
 - dormência repentina ou enfraquecimento do seu braço, perna ou face, especialmente se acontecer apenas de um dos lados do corpo

- confusão repentina, dificuldade em falar ou compreender os outros
 - dificuldade repentina em andar ou perda de equilíbrio ou coordenação
 - sensação repentina de tonturas ou dor de cabeça grave repentina sem causa conhecida
- **Sinais de hemorragia tais como:**
 - hemorragia que é grave ou que não consegue controlar
 - hemorragia inesperada ou hemorragia que dura mais tempo
 - urina cor-de-rosa, vermelha ou castanha
 - vomitar sangue vermelho ou o seu vômito parece “borras de café”
 - fezes vermelhas ou pretas (parecido com alcatrão)
 - tossir ou vomitar coágulos de sangue
- **Desmaio (síncope)**
 - uma perda temporária da consciência devido a quebra repentina na circulação de sangue para o cérebro (frequente)
- **Sinais de um problema da coagulação do sangue chamado Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) tais como:**
 - Febre e manchas arroxeadas (chamadas de púrpura) na pele ou na boca, com ou sem amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), cansaço extremo inexplicável ou confusão

Fale com o seu médico se detetar alguma das seguintes situações:

- **Sensação de falta de ar – isto é muito frequente.** Pode ser devido à sua doença no coração ou outra causa, ou pode ser um efeito indesejável de Brilique. Falta de ar relacionada com Brilique é geralmente ligeira e caracterizada por uma necessidade repentina e inesperada de ar, que ocorre normalmente em repouso e pode aparecer nas primeiras semanas de tratamento e, para muitos pode desaparecer. Se sentir que a sua falta de ar se agrava ou dura mais tempo, informe o seu médico. O seu médico irá decidir se necessita de tratamento ou exames adicionais.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Nível elevado de ácido úrico no seu sangue (como observado em análises)
- Hemorragia causada por doenças no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Nódos negros
- Dor de cabeça
- Sensação de tonturas ou como se a sala estivesse a rodar
- Diarreia ou indigestão
- Sensação de mal-estar geral (náusea)
- Prisão de ventre
- Erupção na pele
- Comichão
- Dor grave e inchaço nas suas articulações – estes são sinais de gota
- Sensação de tonturas ou atordoamento, ou ter visão turva – estes são sinais de tensão arterial baixa
- Hemorragia nasal
- Hemorragia após cirurgia ou de cortes (por exemplo enquanto se barbeia) e feridas mais do que é normal
- Hemorragia no revestimento do seu estômago (úlceras)
- Hemorragia das gengivas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica – uma erupção na pele, comichão ou inchaço da face ou inchaço dos lábios/língua podem ser sinais de uma reação alérgica

- Confusão
- Problemas visuais causados por sangue no seu olho
- Hemorragia vaginal excessiva, ou que acontece em diferentes ocasiões da hemorragia do período normal (menstrual)
- Hemorragia nas suas articulações e músculos provocando inchaço doloroso
- Sangue no seu ouvido
- Hemorragia interna, que pode causar tonturas ou atordoamento

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Frequência cardíaca anormalmente baixa (geralmente inferior a 60 batimentos por minuto)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Brilique

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade, impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Brilique

- A substância ativa é ticagrelor. Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de ticagrelor.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: manitol (E421), hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, carboximetilamido sódico tipo A, hidroxipropilcelulose (E463), estearato de magnésio (E470b).

Revestimento do comprimido: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol 400, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Brilique e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película (comprimido): Os comprimidos são redondos, biconvexos, cor-de-rosa, revestidos por película com a gravação “60” acima de um “T” numa face.

Brilique está disponível em:

- blisters normalizados (com símbolos sol/lua) em embalagens de 60 e 180 comprimidos
- blisters calendário (com símbolos sol/lua) em embalagens de 14, 56 e 168 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suécia

Fabricante:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Brilique 90 mg comprimidos revestidos por película ticagrelor

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Brilique e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Brilique
3. Como tomar Brilique
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Brilique
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Brilique e para que é utilizado

O que é Brilique

Brilique contém uma substância ativa chamada ticagrelor. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados medicamentos antiplaquetários.

Para que é utilizado Brilique

Brilique em associação com ácido acetilsalicílico (outro agente antiplaquetário), é para ser utilizado apenas em adultos. Foi-lhe dado este medicamento porque teve:

- um ataque cardíaco, ou
- angina instável (angina ou dor no peito que não está bem controlada).

Reduz as hipóteses de sofrer outro ataque cardíaco, acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

Como funciona Brilique

Brilique afeta células chamadas “plaquetas” (também chamadas trombócitos). Estas células muito pequenas ajudam a parar a hemorragia (sangramento) juntando-se para taparem buracos muito pequenos nos vasos sanguíneos, que estejam cortados ou danificados.

Contudo, as plaquetas também podem formar coágulos dentro dos vasos sanguíneos doentes no coração e no cérebro. Isto pode ser muito perigoso porque:

- o coágulo pode impedir completamente o fornecimento de sangue - isto pode provocar um ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) ou acidente vascular cerebral, ou
- o coágulo pode bloquear parcialmente os vasos sanguíneos do coração - isto diminui o fluxo sanguíneo para o coração e pode provocar dor no peito a qual vai e vem (chamada “angina instável”).

Brilique ajuda a travar a aglomeração das plaquetas. Isto reduz a hipótese de formação de um coágulo no sangue que pode diminuir o fluxo sanguíneo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Brilique

Não tome Brilique se:

- Tem alergia ao ticagrelor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Está com uma hemorragia ativa.
- Teve um acidente vascular cerebral provocado por hemorragia no cérebro.
- Tem doença grave do fígado.
- Está a tomar qualquer um dos medicamentos seguintes:
 - cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas)
 - claritromicina (utilizada para tratar infeções bacterianas)
 - nefazodona (um antidepressivo)
 - ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infeção por VIH e SIDA)

Não tome Brilique se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Brilique se:

- Tem um risco aumentado de hemorragia devido a:
 - um ferimento grave recente
 - cirurgia recente (incluindo tratamento dentário, pergunte ao seu dentista acerca disso)
 - tem uma doença que afeta a coagulação do sangue
 - hemorragia recente no seu estômago ou intestino (tal como úlcera do estômago ou “pólipos” no cólon)
- Tem uma cirurgia planeada (incluindo tratamento dentário) em qualquer momento enquanto toma Brilique. Isto é devido ao risco aumentado de hemorragia. O seu médico pode querer que pare de tomar este medicamento 5 dias antes da cirurgia.
- O ritmo cardíaco for anormalmente baixo (habitualmente menos de 60 batimentos por minuto) e se ainda não colocou um dispositivo que regula os batimentos cardíacos do seu coração (*pacemaker*).
- Tem asma ou outros problemas nos pulmões ou dificuldades na respiração.
- Desenvolve padrões respiratórios irregulares, tal como aceleração, desaceleração ou pausas curtas na respiração. O seu médico irá decidir se necessita de avaliações adicionais.
- Teve alguns problemas com o seu fígado ou teve anteriormente alguma doença que possa ter afetado o seu fígado.
- Realizou uma análise ao sangue que mostrou mais do que a quantidade normal de ácido úrico.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a tomar Brilique e heparina:

- O seu médico pode solicitar uma amostra do seu sangue para testes de diagnóstico se suspeitar de uma anomalia das plaquetas rara causada por heparina. É importante que informe o seu médico que está a tomar Brilique e heparina, pois Brilique pode afetar o teste de diagnóstico.

Crianças e adolescentes

Brilique não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Brilique

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Brilique pode afetar o modo de ação de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem ter um efeito no Brilique.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- rosuvastatina (um medicamento para tratar o colesterol alto)
- mais de 40 mg por dia de sinvastatina ou lovastatina (medicamentos utilizados para tratar o colesterol elevado)

- rifampicina (um antibiótico)
- fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (utilizados no controlo de convulsões)
- digoxina (utilizada para tratar insuficiência cardíaca)
- ciclosporina (utilizada para diminuir as defesas do seu corpo)
- quinidina e diltiazem (utilizados para tratar alterações do ritmo cardíaco)
- bloqueadores beta e verapamilo (utilizados para tratar a tensão arterial elevada)
- morfina e outros opióides (utilizados para tratar a dor grave)

Informe o seu médico ou farmacêutico, especialmente se está a tomar algum dos seguintes medicamentos que aumentam o seu risco de hemorragia:

- “anticoagulantes orais” frequentemente referidos como “diluentes de sangue” os quais incluem a varfarina.
- Medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (abreviados como AINEs) frequentemente tomados para alívio da dor tais como ibuprofeno e naproxeno.
- Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (abreviados como ISRS) tomados como antidepressivos tais como paroxetina, sertralina e citalopram.
- outros medicamentos tais como cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas), claritromicina (utilizada para tratar infeções bacterianas), nefazodona (um antidepressivo), ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infeção por VIH e SIDA), cisaprida (utilizada no tratamento da azia), alcaloides ergóticos (utilizados para tratar enxaquecas e dor de cabeça).

Informe também o seu médico que por estar a tomar Brilique, pode ter um risco aumentado de hemorragia se o seu médico lhe receitar fibrinolíticos, frequentemente chamados “diluentes de coágulos” tais como estreptoquinase ou alteplase.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado utilizar Brilique se estiver grávida ou se pensar engravidar. As mulheres devem utilizar medidas contraceptivas apropriadas para evitar engravidar enquanto estiverem a tomar este medicamento.

Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento se estiver a amamentar. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e riscos de tomar Brilique durante este período.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Brilique afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se se sentir tonto ou confuso enquanto estiver a tomar este medicamento, seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquinas.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Brilique

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose inicial é dois comprimidos ao mesmo tempo (dose de carga de 180 mg). Esta dose irá ser-lhe habitualmente administrada no hospital.
- Após a dose inicial, a dose recomendada é um comprimido de 90 mg duas vezes ao dia durante 12 meses a não ser que o seu médico lhe diga algo diferente.

- Tome este medicamento aproximadamente à mesma hora todos os dias (por exemplo, um comprimido de manhã e um comprimido à noite).

Tomar Brilique com outros medicamentos para a coagulação do sangue

O seu médico dir-lhe-á também para tomar ácido acetilsalicílico. Esta é uma substância que está presente em muitos medicamentos utilizados para evitar a coagulação do sangue. O seu médico irá dizer-lhe quanto deverá tomar (habitualmente entre 75-150 mg por dia).

Como tomar Brilique

- Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.
- Pode verificar quando tomou o último comprimido de Brilique verificando o blister. Existe um sol (para de manhã) e uma lua (para a noite). Isto irá informá-lo se tomou a dose.

Se tem dificuldade em engolir o comprimido

Se tem dificuldade em engolir o comprimido pode esmagá-lo e misturá-lo com água como indicado:

- Esmague o comprimido num pó fino.
- Coloque o pó em meio copo de água.
- Mexa e beba imediatamente.
- Para se certificar que não deixou medicamento, encha o copo vazio com água até metade do copo e beba.

Se está no hospital, este comprimido pode ser-lhe dado, misturado com alguma água e administrado através de um tubo pelo nariz (sonda nasogástrica).

Se tomar mais Brilique do que deveria

Se tomou mais Brilique do que deveria, informe o seu médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Pode ter um risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Brilique

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome apenas a sua próxima dose como habitual.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Brilique

Não pare de tomar Brilique sem falar com o seu médico. Tome este medicamento regularmente e durante o tempo que o seu médico o receitar. Se parar de tomar Brilique, pode aumentar a probabilidade de sofrer outro ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis seguintes podem acontecer com este medicamento:

Brilique afeta a coagulação do sangue, por isso a maioria dos efeitos indesejáveis estão relacionados com hemorragia. A hemorragia pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Algumas hemorragias são frequentes (como nódoas negras e hemorragia nasal). Hemorragia grave é pouco frequente mas pode representar risco de vida.

Contacte imediatamente um médico se ocorrer alguma das seguintes situações – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- **Hemorragia no cérebro ou no interior do crânio é um efeito indesejável pouco frequente, e pode provocar sinais de acidente vascular cerebral tais como:**
 - dormência repentina ou enfraquecimento do seu braço, perna ou face, especialmente se acontecer apenas de um dos lados do corpo
 - confusão repentina, dificuldade em falar ou compreender os outros
 - dificuldade repentina em andar ou perda de equilíbrio ou coordenação
 - sensação repentina de tonturas ou dor de cabeça grave repentina sem causa conhecida
- **Sinais de hemorragia tais como:**
 - hemorragia que é grave ou que não consegue controlar
 - hemorragia inesperada ou hemorragia que dura mais tempo
 - urina cor-de-rosa, vermelha ou castanha
 - vomitar sangue vermelho ou o seu vômito parece “borras de café”
 - fezes vermelhas ou pretas (parecido com alcatrão)
 - tossir ou vomitar coágulos de sangue
- **Desmaio (síncope)**
 - uma perda temporária da consciência devido a quebra repentina na circulação de sangue para o cérebro (frequente)
- **Sinais de um problema da coagulação do sangue chamado Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) tais como:**
 - Febre e manchas arroxeadas (chamadas de púrpura) na pele ou na boca, com ou sem amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), cansaço extremo inexplicável ou confusão

Fale com o seu médico se detetar alguma das seguintes situações:

- **Sensação de falta de ar – isto é muito frequente.** Pode ser devido à sua doença no coração ou outra causa, ou pode ser um efeito indesejável de Brilique. Falta de ar relacionada com Brilique é geralmente ligeira e caracterizada por uma necessidade repentina e inesperada de ar, que ocorre normalmente em repouso e pode aparecer nas primeiras semanas de tratamento e, para muitos pode desaparecer. Se sentir que a sua falta de ar se agrava ou dura mais tempo, informe o seu médico. O seu médico irá decidir se necessita de tratamento ou exames adicionais.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Nível elevado de ácido úrico no seu sangue (como observado em análises)
- Hemorragia causada por doenças no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Nódos negros
- Dor de cabeça
- Sensação de tonturas ou como se a sala estivesse a rodar
- Diarreia ou indigestão
- Sensação de mal-estar geral (náusea)
- Prisão de ventre
- Erupção na pele
- Comichão
- Dor grave e inchaço nas suas articulações – estes são sinais de gota
- Sensação de tonturas ou atordoamento, ou ter visão turva – estes são sinais de tensão arterial baixa
- Hemorragia nasal
- Hemorragia após cirurgia ou de cortes (por exemplo enquanto se barbeia) e feridas mais do que é normal

- Hemorragia no revestimento do seu estômago (úlceras)
- Hemorragia das gengivas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica – uma erupção na pele, comichão ou inchaço da face ou inchaço dos lábios/língua podem ser sinais de uma reação alérgica
- Confusão
- Problemas visuais causados por sangue no seu olho
- Hemorragia vaginal excessiva, ou que acontece em diferentes ocasiões da hemorragia do período normal (menstrual)
- Hemorragia nas suas articulações e músculos provocando inchaço doloroso
- Sangue no seu ouvido
- Hemorragia interna, que pode causar tonturas ou atordoamento

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Frequência cardíaca anormalmente baixa (geralmente inferior a 60 batimentos por minuto)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Brilique

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade, impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Brilique

- A substância ativa é ticagrelor. Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de ticagrelor.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: manitol (E421), hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, carboximetilamido sódico tipo A, hidroxipropilcelulose (E463), estearato de magnésio (E470b).
Revestimento do comprimido: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), talco, macrogol 400, óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Brilique e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película (comprimido): Os comprimidos são redondos, biconvexos, amarelos, revestidos por película com a gravação “90” acima de um “T” numa face.

Brilique está disponível em:

- blisters normalizados (com símbolos sol/lua) em embalagens de 60 e 180 comprimidos
- blisters calendário (com símbolos sol/lua) em embalagens de 14, 56 e 168 comprimidos
- blisters destacáveis para dose unitária numa embalagem de 100x1 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Brilique 90 mg comprimidos orodispersíveis ticagrelor

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Brilique e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Brilique
3. Como tomar Brilique
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Brilique
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Brilique e para que é utilizado

O que é Brilique

Brilique contém uma substância ativa chamada ticagrelor. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados medicamentos antiplaquetários.

Para que é utilizado Brilique

Brilique em associação com ácido acetilsalicílico (outro agente antiplaquetário), é para ser utilizado apenas em adultos. Foi-lhe dado este medicamento porque teve:

- um ataque cardíaco, ou
- angina instável (angina ou dor no peito que não está bem controlada).

Reduz as hipóteses de sofrer outro ataque cardíaco, acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

Como funciona Brilique

Brilique afeta células chamadas “plaquetas” (também chamadas trombócitos). Estas células muito pequenas ajudam a parar a hemorragia (sangramento) juntando-se para taparem buracos muito pequenos nos vasos sanguíneos, que estejam cortados ou danificados.

Contudo, as plaquetas também podem formar coágulos dentro dos vasos sanguíneos doentes no coração e no cérebro. Isto pode ser muito perigoso porque:

- o coágulo pode impedir completamente o fornecimento de sangue - isto pode provocar um ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) ou acidente vascular cerebral, ou
- o coágulo pode bloquear parcialmente os vasos sanguíneos do coração - isto diminui o fluxo sanguíneo para o coração e pode provocar dor no peito a qual vai e vem (chamada “angina instável”).

Brilique ajuda a travar a aglomeração das plaquetas. Isto reduz a hipótese de formação de um coágulo no sangue que pode diminuir o fluxo sanguíneo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Brilique

Não tome Brilique se:

- Tem alergia ao ticagrelor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Está com uma hemorragia ativa.
- Teve um acidente vascular cerebral provocado por hemorragia no cérebro.
- Tem doença grave do fígado.
- Está a tomar qualquer um dos medicamentos seguintes:
 - cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas)
 - claritromicina (utilizada para tratar infeções bacterianas)
 - nefazodona (um antidepressivo)
 - ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infeção por VIH e SIDA)

Não tome Brilique se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Brilique se:

- Tem um risco aumentado de hemorragia devido a:
 - um ferimento grave recente
 - cirurgia recente (incluindo tratamento dentário, pergunte ao seu dentista acerca disso)
 - tem uma doença que afeta a coagulação do sangue
 - hemorragia recente no seu estômago ou intestino (tal como úlcera do estômago ou “pólipos” no cólon)
- Tem uma cirurgia planeada (incluindo tratamento dentário) em qualquer momento enquanto toma Brilique. Isto é devido ao risco aumentado de hemorragia. O seu médico pode querer que pare de tomar este medicamento 5 dias antes da cirurgia.
- O ritmo cardíaco for anormalmente baixo (habitualmente menos de 60 batimentos por minuto) e se ainda não colocou um dispositivo que regula os batimentos cardíacos do seu coração (*pacemaker*).
- Tem asma ou outros problemas nos pulmões ou dificuldades na respiração.
- Desenvolve padrões respiratórios irregulares, tal como aceleração, desaceleração ou pausas curtas na respiração. O seu médico irá decidir se necessita de avaliações adicionais.
- Teve alguns problemas com o seu fígado ou teve anteriormente alguma doença que possa ter afetado o seu fígado.
- Realizou uma análise ao sangue que mostrou mais do que a quantidade normal de ácido úrico.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se estiver a tomar Brilique e heparina:

- O seu médico pode solicitar uma amostra do seu sangue para testes de diagnóstico se suspeitar de uma anomalia das plaquetas rara causada por heparina. É importante que informe o seu médico que está a tomar Brilique e heparina, pois Brilique pode afetar o teste de diagnóstico.

Crianças e adolescentes

Brilique não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Brilique

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Brilique pode afetar o modo de ação de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem ter um efeito no Brilique.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- rosuvastatina (um medicamento para tratar o colesterol alto)
- mais de 40 mg por dia de sinvastatina ou lovastatina (medicamentos utilizados para tratar o colesterol elevado)

- rifampicina (um antibiótico)
- fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (utilizados no controlo de convulsões)
- digoxina (utilizada para tratar insuficiência cardíaca)
- ciclosporina (utilizada para diminuir as defesas do seu corpo)
- quinidina e diltiazem (utilizados para tratar alterações do ritmo cardíaco)
- bloqueadores beta e verapamilo (utilizados para tratar a tensão arterial elevada)
- morfina e outros opióides (utilizados para tratar a dor grave)

Informe o seu médico ou farmacêutico, especialmente se está a tomar algum dos seguintes medicamentos que aumentam o seu risco de hemorragia:

- “anticoagulantes orais” frequentemente referidos como “diluentes de sangue” os quais incluem a varfarina.
- Medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (abreviados como AINEs) frequentemente tomados para alívio da dor tais como ibuprofeno e naproxeno.
- Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (abreviados como ISRS) tomados como antidepressivos tais como paroxetina, sertralina e citalopram.
- outros medicamentos tais como cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas), claritromicina (utilizada para tratar infeções bacterianas), nefazodona (um antidepressivo), ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infeção por VIH e SIDA), cisaprida (utilizada no tratamento da azia), alcalóides ergóticos (utilizados para tratar enxaquecas e dor de cabeça).

Informe também o seu médico que por estar a tomar Brilique, pode ter um risco aumentado de hemorragia se o seu médico lhe receitar fibrinolíticos, frequentemente chamados “diluentes de coágulos” tais como estreptoquinase ou alteplase.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado utilizar Brilique se estiver grávida ou se pensar engravidar. As mulheres devem utilizar medidas contraceptivas apropriadas para evitar engravidar enquanto estiverem a tomar este medicamento.

Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento se estiver a amamentar. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e riscos de tomar Brilique durante este período.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Brilique afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se se sentir tonto ou confuso enquanto estiver a tomar este medicamento, seja cuidadoso quando conduzir ou utilizar máquinas.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Brilique

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose inicial é dois comprimidos ao mesmo tempo (dose de carga de 180 mg). Esta dose irá ser-lhe habitualmente administrada no hospital.
- Após a dose inicial, a dose recomendada é um comprimido de 90 mg duas vezes ao dia durante 12 meses a não ser que o seu médico lhe diga algo diferente.

- Tome este medicamento aproximadamente à mesma hora todos os dias (por exemplo, um comprimido de manhã e um comprimido à noite).

Tomar Brilique com outros medicamentos para a coagulação do sangue

O seu médico dir-lhe-á também para tomar ácido acetilsalicílico. Esta é uma substância que está presente em muitos medicamentos utilizados para evitar a coagulação do sangue. O seu médico irá dizer-lhe quanto deverá tomar (habitualmente entre 75-150 mg por dia).

Como tomar Brilique

Não abra o blister até que seja hora de tomar o seu medicamento.

- Para retirar o comprimido, rasgue o blister de alumínio - não o empurre através da folha porque o comprimido pode partir-se.
- Coloque o comprimido na sua língua e deixe-o desintegrar-se.
- Pode então engoli-lo com ou sem água.
- Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.

Se está no hospital, este comprimido pode ser-lhe dado, misturado com alguma água e administrado através de um tubo pelo nariz (sonda nasogástrica).

Se tomar mais Brilique do que deveria

Se tomou mais Brilique do que deveria, informe o seu médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Pode ter um risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Brilique

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome apenas a sua próxima dose como habitual.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Brilique

Não pare de tomar Brilique sem falar com o seu médico. Tome este medicamento regularmente e durante o tempo que o seu médico o receitar. Se parar de tomar Brilique, pode aumentar a probabilidade de sofrer outro ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis seguintes podem acontecer com este medicamento:

Brilique afeta a coagulação do sangue, por isso a maioria dos efeitos indesejáveis estão relacionados com hemorragia. A hemorragia pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Algumas hemorragias são frequentes (como nódoas negras e hemorragia nasal). Hemorragia grave é pouco frequente mas pode representar risco de vida.

Contacte imediatamente um médico se ocorrer alguma das seguintes situações – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- **Hemorragia no cérebro ou no interior do crânio é um efeito indesejável pouco frequente, e pode provocar sinais de acidente vascular cerebral tais como:**
 - dormência repentina ou enfraquecimento do seu braço, perna ou face, especialmente se acontecer apenas de um dos lados do corpo
 - confusão repentina, dificuldade em falar ou compreender os outros
 - dificuldade repentina em andar ou perda de equilíbrio ou coordenação
 - sensação repentina de tonturas ou dor de cabeça grave repentina sem causa conhecida

- **Sinais de hemorragia tais como:**
 - hemorragia que é grave ou que não consegue controlar
 - hemorragia inesperada ou hemorragia que dura mais tempo
 - urina cor-de-rosa, vermelha ou castanha
 - vomitar sangue vermelho ou o seu vômito parece “borras de café”
 - fezes vermelhas ou pretas (parecido com alcatrão)
 - tossir ou vomitar coágulos de sangue
- **Desmaio (síncope)**
 - uma perda temporária da consciência devido a quebra repentina na circulação de sangue para o cérebro (frequente)
- **Sinais de um problema da coagulação do sangue chamado Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) tais como:**
 - Febre e manchas arroxeadas (chamadas de púrpura) na pele ou na boca, com ou sem amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), cansaço extremo inexplicável ou confusão

Fale com o seu médico se detetar alguma das seguintes situações:

- **Sensação de falta de ar – isto é muito frequente.** Pode ser devido à sua doença no coração ou outra causa, ou pode ser um efeito indesejável de Brilique. Falta de ar relacionada com Brilique é geralmente ligeira e caracterizada por uma necessidade repentina e inesperada de ar, que ocorre normalmente em repouso e pode aparecer nas primeiras semanas de tratamento e, para muitos pode desaparecer. Se sentir que a sua falta de ar se agrava ou dura mais tempo, informe o seu médico. O seu médico irá decidir se necessita de tratamento ou exames adicionais.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Nível elevado de ácido úrico no seu sangue (como observado em análises)
- Hemorragia causada por doenças no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Nódos negros
- Dor de cabeça
- Sensação de tonturas ou como se a sala estivesse a rodar
- Diarreia ou indigestão
- Sensação de mal-estar geral (náusea)
- Prisão de ventre
- Erupção na pele
- Comichão
- Dor grave e inchaço nas suas articulações – estes são sinais de gota
- Sensação de tonturas ou atordoamento, ou ter visão turva – estes são sinais de tensão arterial baixa
- Hemorragia nasal
- Hemorragia após cirurgia ou de cortes (por exemplo enquanto se barbeia) e feridas mais do que é normal
- Hemorragia no revestimento do seu estômago (úlceras)
- Hemorragia das gengivas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Reação alérgica – uma erupção na pele, comichão ou inchaço da face ou inchaço dos lábios/língua podem ser sinais de uma reação alérgica
- Confusão
- Problemas visuais causados por sangue no seu olho

- Hemorragia vaginal excessiva, ou que acontece em diferentes ocasiões da hemorragia do período normal (menstrual)
- Hemorragia nas suas articulações e músculos provocando inchaço doloroso
- Sangue no seu ouvido
- Hemorragia interna, que pode causar tonturas ou atordoamento

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Frequência cardíaca anormalmente baixa (geralmente inferior a 60 batimentos por minuto)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Brilique

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade, impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Brilique

- A substância ativa é ticagrelor. Cada comprimido orodispersível contém 90 mg de ticagrelor.
- Os outros componentes são: manitol (E421), celulose microcristalina (E460), crospovidona (E1202), xilitol (E967), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), estearato de fumarato de sódio, hidroxipropilcelulose (E463), sílica coloidal anidra.

Qual o aspeto de Brilique e conteúdo da embalagem

Os comprimidos orodispersíveis são redondos, planos, lados em forma de bisel, brancos a rosa pálido, com uma gravação “90” acima de “TI” numa face.

Brilique está disponível em:

- blisters destacáveis para dose unitária em embalagens de 10x1, 56x1 e 60x1 comprimidos orodispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje

Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.