

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Brilique, 90 mg, tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg tikagreloru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane.

Okrągłe, dwuwypukłe, żółte tabletki z oznaczeniem „90” powyżej „T” po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo- naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub z uniesieniem odcinka ST [STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie stosować również kwas acetylosalicylowy (ASA), jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane. Po zastosowaniu dawki początkowej kwasu acetylosalicylowego (ASA), dawka podtrzymująca ASA, w trakcie leczenia lekiem Brilique, powinna wynosić od 75 do 150 mg (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia powinien wynosić do 12 miesięcy, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania stosowania produktu Brilique (patrz punkt 5.1). Doświadczenie dotyczące stosowania leku dłużej niż 12 miesięcy jest ograniczone.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego spowodowanych chorobą podstawową (patrz punkt 4.4). Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia.

Należy także unikać błędów w schemacie dawkowania. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę 90 mg (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania.

U pacjentów stosujących kłopidogrel możliwa jest bezpośrednia zmiana terapii na lek Brilique, jeśli jest taka potrzeba (patrz punkt 5.1). Nie badano zmiany terapii z prasugrelu na produkt Brilique.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Niewydolność nerek*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów dializowanych i dlatego nie zaleca się stosowania produktu Brilique w tej grupie pacjentów.

#### *Niewydolność wątroby*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Brilique u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Z tego powodu jego stosowanie u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Brilique u dzieci w wieku poniżej 18 lat w zatwierdzonych dla dorosłych wskazaniach. Brak danych na ten temat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

### Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt Brilique może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne krwawienie patologiczne.
- Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8).
- Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
- Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkty 4.4 i 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Ryzyko krwawień

W głównym badaniu trzeciej fazy PLATO ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18624 pacjentów) kluczowymi kryteriami wyłączenia były: zwiększone ryzyko krwawień, klinicznie istotna małopłytkowość lub niedokrwistość, wcześniejsze krwawienie wewnątrczaszkowe, krwawienie z przewodu pokarmowego występujące w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub ciężkie zabiegi chirurgiczne w ciągu ostatnich 30 dni. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy stosowali lek Brilique wraz z kwasem acetylosalicylowym, obserwowano zwiększone ryzyko ciężkich krwawień nie związanych z CABG oraz krwawień, które wymagały uwagi lekarza, tj. ciężkie + niewielkie krwawienia w skali przyjętej w badaniu PLATO, ale bez zwiększenia ryzyka krwawień zakończonych zgonem i zagrażających życiu (patrz punkt 4.8).

Dlatego też u pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym. W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania produktu Brilique, należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów:

- Pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego).  
Stosowanie produktu Brilique jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym

krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

- Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrynolityczne zastosowane w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki produktu Brilique).

Brak jest danych dla Brilique dotyczących korzystnego wpływu transfuzji płytek na hemostazę; krążący produkt Brilique może hamować przetoczone płytki. Ponieważ zastosowanie dezmopresyny wraz z produktem Brilique nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby dezmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5).

Leczenie przeciwfibrynolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) i (lub) rekombinowany czynnik VIIa mogą zwiększać hemostazę. Produkt Brilique może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana.

### Zabiegi chirurgiczne

Należy poinstruować pacjentów, aby informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu leku Brilique przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków.

U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej produktem Brilique wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej kłopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciw płytkowe nie jest pożądane, produkt Brilique należy odstawić na 7 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1).

### Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii

Z powodu występowania, w większości bezobjawowych, przerw komorowych we wcześniejszym badaniu klinicznym, pacjenci ze zwiększonym ryzykiem incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównego badania PLATO oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Brilique. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, Brilique powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Dodatkowo, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Brilique z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Jednak nie ma dowodów na klinicznie znaczące działania niepożądane zaobserwowane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta - adrenolityki, 33% antagoniści wapnia o typie diltiazemu i werapamilu i 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5).

W trakcie badania PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących kłopidogrel, obserwowano przerwy komorowe dłuższe niż 3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych dzięki badaniu Holtera przerw komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednomiesięcznej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z kłopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczepień rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

### Duszność

Duszność była zgłaszana przez 13,8% pacjentów leczonych produktem Brilique i przez 7,8% pacjentów leczonych kłopidogrelem. U 2,2% pacjentów badacze powiązali wystąpienie duszności z

leczeniem produktem Brilique. Jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania leku Brilique (patrz punkt 4.8). Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia produktem Brilique, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, produkt Brilique powinien być odstawiony.

#### Zwiększenie stężenia kreatyniny

Podczas leczenia produktem Brilique zwiększeniu może ulec stężenie kreatyniny (patrz punkt 4.8). Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy dokonać oceny czynności nerek po miesiącu stosowania, a następnie zgodnie ze stosowaną praktyką, zwracając szczególną uwagę na pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

W badaniu PLATO pacjenci stosujący tikagrelor byli bardziej narażeni na wystąpienie hiperurykemii niż pacjenci stosujący kłopidogrel (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania tikagreloru u pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczanową.

#### Inne

Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do kłopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Brilique i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących ( $>300$  mg), (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie produktu Brilique z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir i atazanawir) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jednoczesne stosowanie może powodować istotne zwiększenie narażenia na produkt Brilique (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z silnymi induktorami CYP3A4 (tj. ryfampicyna, deksametazon, karbamazepina i fenobarbital), ponieważ jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszenia stężenia i skuteczności działania tikagreloru (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Brilique i substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. cyzapryd i alkaloidy sporyszu), ponieważ tikagrelor może zwiększać narażenie na te produkty lecznicze (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Brilique z symwastatyną lub lowastatyną w dawce większej niż 40 mg (patrz punkt 4.5).

Jeśli produkt leczniczy Brilique stosowany jest jednocześnie z digoksyną, zaleca się dokładną obserwację kliniczną i monitorowanie parametrów laboratoryjnych (patrz punkt 4.5).

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Brilique i silnych inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) (np. werapamil, chinidyna, cyklosporyna), które mogą zwiększać narażenie na tikagrelor. Jeśli nie można uniknąć leczenia skojarzonego tymi preparatami, należy je prowadzić ostrożnie (patrz punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Tikagrelor jest przede wszystkim substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego łagodnym inhibitorem. Tikagrelor jest również substratem P-gp i słabym inhibitorem P-gp i może zwiększać narażenie na substraty P-gp.

## Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Brilique

### *Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4* *Inhibitory CYP3A4*

- Silne inhibitory CYP3A4 – jednoczesne stosowanie ketokonazolu z tikagrelorą spowodowało 2,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 7,3-krotne AUC tikagreloru.  $C_{max}$  i AUC czynnego metabolitu było zmniejszone odpowiednio o 89% i 56%. Przewiduje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) wywołują podobne działanie i ich jednoczesne podawanie z produktem Brilique jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
- Umiarkowane inhibitory CYP3A4 – jednoczesne zastosowanie diltiazemu i tikagreloru spowodowało zwiększenie  $C_{max}$  tikagreloru o 69%, a AUC nawet 2,7-krotnie oraz zmniejszenie  $C_{max}$  czynnego metabolitu o 38%, bez wpływu na jego AUC. Tikagrelor nie wpłynął na stężenie diltiazemu w osoczu. Inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, erytromycyna i flukonazol) mogą wykazywać podobne działanie i również mogą być stosowane jednocześnie z produktem Brilique.

### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne zastosowanie ryfampicyny i tikagreloru zmniejszyło  $C_{max}$  i AUC tikagreloru odpowiednio o 73% i 86%.  $C_{max}$  czynnego metabolitu nie uległo zmianie, a jego AUC zmniejszyło się o 46%. Przewiduje się, że inne induktory CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina i fenobarbital) również zmniejszają narażenie na produkt Brilique. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych induktorów CYP3A4 może zmniejszyć stężenie i skuteczność tikagreloru.

### *Inne*

Badania farmakologii klinicznej dotyczące farmakologii interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie tikagreloru z heparyną, enoksaparyną i ASA lub dezmopresyną nie wpływało na farmakokinetykę tikagreloru lub jego czynnego metabolitu, lub indukowaną przez ADP agregację płytek w porównaniu ze stosowaniem samego tikagreloru. Jeśli jest to klinicznie wskazane, produkty lecznicze zmieniające hemostazę powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z produktem Brilique (patrz punkt 4.4).

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania produktu Brilique i silnych inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) (np. werapamil, chinidyna, cyklosporyna), które mogą zwiększać narażenie na tikagrelor. Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

## Wpływ produktu Brilique na działanie innych leków

### *Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4*

- *Symwastatyna* – jednoczesne stosowanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie  $C_{max}$  symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz zwiększenie  $C_{max}$  kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52% z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2 lub 3-krotnego. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i symwastatyny w dawkach większych niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je uwzględnić w ocenie potencjalnych korzyści tego skojarzenia. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Brilique może mieć podobny wpływ na stosowanie lowastatyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Brilique z symwastatyną lub lowastatyną w dawkach większych niż 40 mg (patrz punkt 4.4).
- *Atorwastatyna* – jednoczesne stosowanie atorwastatyny i tikagreloru powoduje zwiększenie  $C_{max}$  i AUC kwasu atorwastatyny odpowiednio o 23% i 36%. Podobne zwiększenie AUC i  $C_{max}$  obserwowano dla wszystkich metabolitów kwasu atorwastatyny. Uważa się, że nie jest to istotne klinicznie.
- Nie można wykluczyć podobnego wpływu na inne statyny metabolizowane przez CYP3A4. W badaniu PLATO, pacjenci stosujący tikagrelor przyjmowali różne statyny. Wśród pacjentów

biorących udział w badaniu PLATO, którzy stosowali tikagrelor i statyny, u 93% nie zgłoszono obawy o bezpieczeństwo leczenia statyną.

Tikagrelor jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Brilique i substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. cyzapryd i alkaloidy sporyszu), ponieważ Brilique może powodować zwiększenie narażenia na te produkty lecznicze (patrz punkt 4.4).

#### *Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9*

Jednoczesne stosowanie produktu Brilique i tolbutamidu nie spowodowało zmiany stężenia w osoczu żadnego z tych produktów leczniczych, co sugeruje, że tikagrelor nie jest inhibitorem CYP2C9 i jest mało prawdopodobne, aby zaburzał metabolizm produktów, takich jak warfaryna czy tolbutamid związany z izoenzymem CYP2C9.

#### *Doustne środki antykoncepcyjne*

Jednoczesne stosowanie produktu Brilique i lewonorgestrelu oraz etynyloestradiolu spowodowało około 20% zwiększenie narażenia na etynyloestradiol, ale nie wpływało na farmakokinetykę lewonorgestrelu. Nie przewiduje się klinicznie znaczącego wpływu na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, w przypadku jednoczesnego stosowania lewonorgestrelu i etynyloestradiolu z produktem Brilique.

#### *Substraty glikoproteiny P (P-gp) (w tym digoksyna, cyklosporyna)*

Jednoczesne stosowanie produktu Brilique zwiększa  $C_{max}$  i AUC digoksyny odpowiednio o 75% i 28%. Średnie stężenia digoksyny w fazie eliminacji zwiększyły się o około 30% po jednoczesnym zastosowaniu z tikagrelorem, z pojedynczymi przypadkami maksymalnie 2-krotnego zwiększenia. Obecność digoksyny nie wpływa na  $C_{max}$  i AUC tikagreloru i jego czynnego metabolitu. Dlatego zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną i (lub) monitorowanie parametrów laboratoryjnych podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, zależnych od P-gp, takich jak digoksyna czy cyklosporyna i produktu Brilique (patrz punkt 4.4).

#### *Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi*

##### *Produkty lecznicze wywołujące bradykardię*

W związku z obserwowanymi, zwykle bezobjawowymi, przerwami komorowymi i bradykardią należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Brilique z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (patrz punkt 4.4.). W badaniu PLATO nie zaobserwowano jednak dowodów na występowanie znaczących klinicznie niepożądanych interakcji po jednoczesnym zastosowaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta - adrenolityki, 33% antagonistów wapnia o typie diltazemu i werapamilu i 4% digoksyna).

W badaniu PLATO, produkt Brilique stosowany był przez długi czas jednocześnie z ASA, inhibitorami pompy protonowej, statynami, beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny, stosowanymi ze względu na konieczność leczenia schorzeń współistniejących jak również z heparyną, heparyną drobnocząsteczkową i dożylnymi inhibitorami GpIIb/IIIa przez krótki czas (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie produktu Brilique i heparyny, enoksaparyny lub dezmopresyny nie wpływało na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), aktywowany czas krzepnięcia (ACT) ani na oznaczanie aktywności czynnika Xa. Jednak, ze względu na potencjalne interakcje farmakodynamiczne, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Brilique z lekami zmieniającymi hemostazę (patrz punkt 4.4).

W związku z obserwowanymi, podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) (tj. paroksetyny, sertraliny i cytalopramu), nieprawidłowymi krwawieniami do

skóry, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania SSRIs razem z produktem Brilique, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia produktem Brilique.

##### Ciąża

Nie ma lub jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania produktu Brilique u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Brilique w czasie ciąży.

##### Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczno-toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały, że tikagrelor i jego czynne metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać terapię produktem Brilique, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści terapii dla kobiety.

##### Płodność

Tikagrelor nie wpływa na płodność zarówno u męskich jak i żeńskich osobników podczas badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Brilique na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Brilique nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Brilique u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niestabilna dusznica, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) oceniane było w dużym, kluczowym badaniu trzeciej fazy (badanie PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18624 pacjentów), w którym porównywano pacjentów stosujących produkt Brilique (z dawką nasycającą 180 mg produktu Brilique i podtrzymującą 90 mg dwa razy na dobę) z pacjentami leczonymi kłopidogrelem (300-600 mg jako dawka nasycająca i 75 mg raz na dobę jako dawka podtrzymująca), w obydwu grupach w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) i innymi terapiami standardowymi.

Działania niepożądane, które były najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych tikagrelorem to duszność, siniaczenie i krwawienia z nosa. Występowały one częściej niż u pacjentów z grupy leczonej kłopidogrelem.

##### Podsumowanie działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Poniższe działania niepożądane zostały określone na podstawie wyników badań dotyczących produktu Brilique (Tabela 1).

Działania niepożądane sklasyfikowane są w zależności od częstości występowania i z uwzględnieniem klasyfikacji układowo - narządowej. Częstość zdefiniowana jest następująco: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), Nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)



<b>Tabela 1 – działania niepożądane przedstawione według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową (MedDRA)</b>			
<b>Klasyfikacja układowo - narządowa</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			Hiperurykemia <sup>a</sup>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			Stan splątania
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Krwotok śródczaszkowy <sup>b</sup> , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy	Parestezje
<i>Zaburzenia oka</i>		Krwotok do oka (wewnątrzgałkowy, spojówkowy, siatkówkowy)	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			Krwotok z ucha, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność <sup>c</sup> , krwawienie z nosa	Krwiopłucie	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Krwotok z żołądka i jelit <sup>d</sup>	Krwawe wymioty, krwotok z owrzodzenia żołądka i jelit <sup>e</sup> , krwotok z guzków krwawniczych odbytu, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwotok w jamie ustnej (w tym krwawienie z dziąseł), wymioty, biegunka, ból brzucha, nudności, niestrawność	Krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej, zaparcie
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej <sup>f</sup> , siniaczenie <sup>g</sup>	Wysypka, świąd	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Krwiak śródstawowy <sup>h</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Krwotok z układu moczowego <sup>h</sup>	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Krwawienie z pochwy (w tym metrorrhagia)	
<i>Badania diagnostyczne</i>			Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Krwotok w miejscu zabiegu <sup>i</sup>	Krwotok po zabiegu, krwotok	Krwotok z rany, krwotok pourazowy

Wiele powiązanych określeń działań niepożądanych, zawierających terminy medyczne opisane poniżej zostało w tabeli pogrupowane razem:

<sup>a</sup> Hiperurykemia, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi

<sup>b</sup> Krwotok śródmózgowy, krwotok śródczaszkowy, udar krwotoczny

<sup>c</sup> Duszność, duszność wysiłkowa, duszność w spoczynku, duszność nocna

<sup>d</sup> Krwotok z żołądka i jelit, krwotok z odbytnicy, krwotok jelitowy, smolisty stolec, krew utajona

<sup>e</sup> Krwotok z owrzodzenia przewodu pokarmowego, krwotok z owrzodzenia żołądka, krwotok z owrzodzenia dwunastnicy, krwotok z wrzodu trawiennego

<sup>f</sup> Krwiał podskórny, krwotok do skóry właściwej, krwotok podskórny, petocje

<sup>g</sup> Siniak, krwiał, wybroczyny, łatwe powstawanie siniaków, krwiał pourazowy

<sup>h</sup> Krwimocz, krew w moczu, krwotok w układzie moczowym

<sup>i</sup> Krwotok w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego, krwiał w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu nakłucia, krwotok w miejscu podłączenia cewnika

<sup>#</sup> w badaniu PLATO nie obserwowano działań niepożądanych związanych z krwakiem śródstawowym w grupie stosującej tikagrelor (n=9235), częstość została skalkulowana przy użyciu górnego limitu 95% przedziału ufności dla punktu szacunkowego (w oparciu o 3/X, gdzie X reprezentuje całkowity rozmiar próby tj. 9235), wartość obliczonego jako 3/9235, co jest równoznaczne z kategorią częstotliwości określoną jako „rzadko”

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Krwawienia

Zbiorcze wyniki dotyczące odsetka krwawień w badaniu PLATO przedstawione są w tabeli 2.

**Tabela 2 – Ocena odsetka krwawień w zależności od sposobu leczenia według Kaplan-Meiera**

	<b>Brilique (%/rok) N=9235</b>	<b>Klopidogrel (%/rok) N=9186</b>	<b>Wartość p</b>
PLATO ciężkie ogółem	11,6	11,2	0,4336
PLATO ciężkie zakończone zgonem /zagrożające życiu	5,8	5,8	0,6988
PLATO ciężkie nie związane z CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO ciężkie nie związane z zabiegami	3,1	2,3	0,0058
PLATO ciężkie i niewielkie ogółem	16,1	14,6	0,0084
PLATO ciężkie i niewielkie, nie związane z zabiegami	5,9	4,3	<0,0001
Ciężkie w skali TIMI	7,9	7,7	0,5669
Ciężkie i niewielkie w skali TIMI	11,4	10,9	0,3272

#### Definicje kategorii krwawień:

**Ciężkie zakończone zgonem /zagrożające życiu:** klinicznie jawne połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny >50 g/l lub dokonano transfuzji >4 jednostek czerwonych krwinek; lub zakończone zgonem; lub śródczaszkowe; wewnątrzserdcowe z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków zwiększających ciśnienie lub interwencji chirurgicznej.

**Inne ciężkie:** klinicznie jawne ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30-50 g/l lub dokonano transfuzji 2-3 jednostek czerwonych krwinek; lub znacząco upośledzające.

**Niewielkie krwawienie:** wymagana jest interwencja medyczna, aby je zatrzymać lub leczyć.

**Ciężkie krwawienie w skali TIMI:** jawne klinicznie połączone ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny >50g/l lub krwotok śródczaszkowy.

**Niewielkie krwawienie w skali TIMI:** jawne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30-50 g/l.

Odsetek zdarzeń krwawień zdefiniowanych w badaniu PLATO jako ciężkie zakończone zgonem/zagrożające życiu oraz ciężkie ogółem a także odsetek krwawień ciężkich i niewielkich w skali TIMI (Tabela 2) nie różnił się w grupie stosującej produkt Brilique i w grupie stosującej klopidogrel. Jednakże łączny odsetek krwawień zdefiniowanych w badaniu PLATO jako ciężkie lub niewielkie był większy w grupie leczonej tikagrelor w porównaniu z grupą leczoną klopidogrelem. W badaniu PLATO odnotowano kilka przypadków krwawień zakończonych zgonem: 20 (0,2%) w grupie stosującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie z klopidogrelem (patrz punkt 4.4).

Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, leczenie, dodatkowe choroby, wywiad lekarski, w tym wcześniejszy udar lub przemijające ataki niedokrwienne, nie były predyktorami wystąpienia ciężkich krwawień ogółem jak i ciężkich krwawień nie związanych z

zabiegami zgodnie z definicją przyjętą w badaniu PLATO. Dlatego nie zidentyfikowano żadnej szczególnej grupy ryzyka dla którejkolwiek kategorii krwawień.

*Krwawienia związane z CABG:* w badaniu PLATO, u 42% z grupy liczącej 1584 pacjentów (12% z całej kohorty), których poddano zabiegowi chirurgicznemu pomostowania aortalno-wieńcowego, wystąpiło ciężkie krwawienie zakończone zgonem/zagrażające życiu, zgodnie z definicją przyjętą w badaniu PLATO, bez różnicy między obiema badanymi grupami. Krwawienie związane z CABG, zakończone zgonem wystąpiło u 6 pacjentów w każdej z badanych grup (patrz punkt 4.4).

*Krwawienia nie związane z CABG i z innymi zabiegami:* odsetek krwawień nie związanych z CABG, zdefiniowanych w badaniu PLATO jako ciężkie zakończone zgonem/zagrażające życiu nie różnił się w grupie leczonej produktem Brilique i kłopidogrelem. Ale ogólna liczba krwawień zdefiniowanych w badaniu PLATO jako ciężkie a także krwawienia ciężkie w skali TIMI oraz ciężkie i niewielkie w skali TIMI występowały częściej w grupie stosującej tikagrelor. Podobnie, jeśli nie brać pod uwagę krwawień związanych z zabiegami, więcej krwawień występowało w grupie stosującej tikagrelor niż w grupie przyjmującej kłopidogrel (Tabela 2). Zaprzeczenie leczenia ze względu na wystąpienie krwawień nie związanych z zabiegami występowało częściej w przypadku tikagreloru (2,9%) niż kłopidogrelu (1,2%;  $p<0,001$ ).

*Krwawienia śródczaszkowe:* w grupie stosującej tikagrelor obserwowano większą liczbę krwawień niezwiązanych z zabiegami ( $n=27$  zdarzeń u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku kłopidogrelu ( $n=14$  krwawień, 0,2%), z czego 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku kłopidogrelu zakończyło się zgonem. Nie zaobserwowano różnicy w ogólnej liczbie przypadków krwawień zakończonych zgonem.

#### *Duszność*

Duszność, uczucie braku powietrza, są zgłaszane przez pacjentów stosujących Brilique. W badaniu PLATO, działania niepożądane związane z dusznością (duszność, duszność w spoczynku, duszność wysiłkowa, duszność napadowa nocna, duszność nocna) wystąpiły łącznie u 13,8% pacjentów leczonych tikagrelem i u 7,8% pacjentów leczonych kłopidogrelem. W badaniu PLATO u 2,2% pacjentów stosujących tikagrelor i u mniej niż 0,6% pacjentów przyjmujących kłopidogrel badacze uznali związek przyczynowy występowania duszności i kilka przypadków miało ciężki charakter (0,14% tikagrelor; 0,02% kłopidogrel) (patrz punkt 4.4.). Większość zgłaszanych objawów duszności miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Większość z nich była zgłaszana jako pojedyncze epizody występujące wcześniej po rozpoczęciu leczenia.

W porównaniu z kłopidogrelem, pacjenci z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stosujący tikagrelor mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia duszności o przebiegu nie ciężkim (3,29% w przypadku tikagreloru i 0,53% w przypadku kłopidogrelu) a także ciężkiej duszności (0,38% w przypadku tikagreloru i 0,00% w przypadku kłopidogrelu). W liczbach bezwzględnych ryzyko to było wyższe niż w całkowitej populacji biorącej udział w badaniu PLATO. Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą lub POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Około 30% wszystkich przypadków duszności ustępowało w ciągu 7 dni. Do badania PLATO włączono pacjentów z wyjściową zastoinową niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą. Ci pacjenci, jak również chorzy w podeszłym wieku, częściej zgłaszali występowanie duszności. Z powodu duszności, 0,9% pacjentów stosujących Brilique w porównaniu do 0,1% pacjentów z grupy leczonej kłopidogrelem zakończyło udział w badaniu. Większa częstość występowania duszności podczas stosowania produktu Brilique nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4). Brilique nie wpływa na testy czynnościowe płuc.

#### *Badania diagnostyczne*

Zwiększenie stężenia kreatyniny: w badaniu PLATO obserwowano istotne zwiększenie stężenia kreatyniny o ponad 30% u 25,5% pacjentów przyjmujących tikagrelor i u 21,3% pacjentów

stosujących kłopidogrel oraz zwiększenie o ponad 50% u 8,3% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 6,7% w grupie z kłopidogrelem. Zwiększenie stężenia kreatyniny o ponad 50% było częściej obserwowane u pacjentów w wieku powyżej 75 lat (13,6% w grupie stosującej tikagrelor i 8,8% w grupie z kłopidogrelem), u pacjentów z wyjściową ciężką niewydolnością nerek (17,8% w przypadku tikagreloru i 12,5% w przypadku kłopidogrelu) i u pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (11,2% pacjentów stosujących tikagrelor i 7,1% pacjentów z grupy z kłopidogrelem). W tych podgrupach ciężkie działania niepożądane związane z nerkami i działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania badanego leku były podobne pomiędzy obiema grupami lekowymi. Ogół zgłoszonych działań niepożądanych związanych z nerkami wynosił 4,9% dla tikagreloru vs 3,8% dla kłopidogrelu, tym niemniej działania, które badacze uznali za związane przyczynowo z leczeniem zgłaszali u zbliżonego odsetka pacjentów: 54 (0,6%) w grupie przyjmującej tikagrelor i 43 (0,5%) w grupie stosującej kłopidogrel.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: W badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących kłopidogrel. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych kłopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelorem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku kłopidogrelu. Hiperurikemia była zgłaszana jako działanie niepożądane u 0,5% pacjentów stosujących tikagrelor vs 0,2% pacjentów stosujących kłopidogrel. Z tych działań niepożądanych 0,5% dla tikagreloru i 0,02% dla kłopidogrelu badacze uznali za związane przyczynowo. Działania niepożądane w postaci dnawego zapalenia stawów były zgłaszane przez 0,2% pacjentów stosujących tikagrelor vs 0,1% pacjentów stosujących kłopidogrel; żadne z tych działań niepożądanych nie zostało uznane przez badaczy za związane przyczynowo.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Tikagrelor jest dobrze tolerowany po zastosowaniu pojedynczej dawki nie większej niż 900 mg. W badaniu, w którym stosowano pojedynczą, zwiększającą się dawkę, toksyczność w obrębie żołądka i jelit była zależna od dawki. Do innych, klinicznie znaczących działań niepożądanych, które mogą wystąpić po przedawkowaniu zaliczają się duszność i paazy komorowe (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania należy obserwować wystąpienie tych możliwych działań niepożądanych i rozważyć monitorowanie elektrokardiogramu (EKG).

Obecnie nie jest znane antidotum, które niweluje działanie produktu Brilique i nie przewiduje się, że będzie on ulegał usunięciu przez dializę (patrz punkt 4.4). Leczenie przedawkowania należy prowadzić zgodnie z miejscową standardową praktyką medyczną. Spodziewanym efektem przedawkowania produktu Brilique jest ryzyko przedłużającego się czasu trwania krwawienia, związanego z zahamowaniem płytek krwi. Jeśli wystąpi krwawienie należy podjąć odpowiednie leczenie wspomagające.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC24

##### Mechanizm działania

Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej klasy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest selektywnym antagonistą receptora adenozynodifosforanowego (ADP) działającym na receptor ADP P2Y<sub>12</sub>, co może zapobiegać aktywacji i agregacji płytek zależnej od ADP.

Tikagrelor jest aktywny po podaniu doustnym i w sposób odwracalny działa na receptor płytkowy ADP P2Y<sub>12</sub>. Tikagrelor nie ma wpływu na miejsce wiązania ADP, ale jego interakcja z receptorem płytkowym ADP P2Y<sub>12</sub> zapobiega przekazywaniu sygnału.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Początek działania*

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosujących kwas acetylosalicylowy, tikagrelor wykazuje szybki początek działania farmakologicznego, czego przejawem jest średnie zahamowanie agregacji płytek (IPA) równe około 41% pół godziny po zastosowaniu tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg z maksymalnym wpływem IPA równym 89% po upływie 2 do 4 godzin od zastosowania leku, utrzymującym się od 2 do 8 godzin. U 90% pacjentów największy stopień zahamowania płytek, przewyższający 70%, obserwowany jest po 2 godzinach od zastosowania leku.

#### *Koniec działania*

Jeśli jest planowane wykonanie zabiegu CABG ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem tikagreloru jest większe w porównaniu z kłopidogrelem po zaprzestaniu stosowania na krócej niż 96 godzin przed zabiegiem.

#### *Dane dotyczące zmiany terapii*

Zmiana leczenia z kłopidogrelu na tikagrelor skutkuje zwiększeniem IPA o 26,4% w liczbach bezwzględnych, a zmiana z tikagreloru na kłopidogrel powoduje zmniejszenie IPA o 24,5% w liczbach bezwzględnych. Pacjenci mogą być przestawiani z kłopidogrelu na tikagrelor bez zaburzenia działania przeciwplatekowego (patrz punkt 4.2).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie PLATO, objęło 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy zgłaszali się w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów niestabilnej dusznicy (UA), zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i którzy byli wstępnie leczeni farmakologicznie, lub mieli wykonaną przezskórną interwencję wieńcową (PCI), lub mieli wykonane pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG) (patrz punkt 4.1).

W połączeniu z dobową dawką ASA, tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę był lepszy niż kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę w zapobieganiu wystąpieniu złożonego punktu końcowego (śmierć sercowo-naczyniowa [CV], zawał mięśnia sercowego [MI] lub udar), przy czym różnica wynikała głównie z liczby zgonów CV i MI. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce początkowej 300 mg (u pacjentów po przezskórnej interwencji wieńcowej możliwa była dawka wynosząca 600 mg) lub tikagrelor w dawce 180 mg.

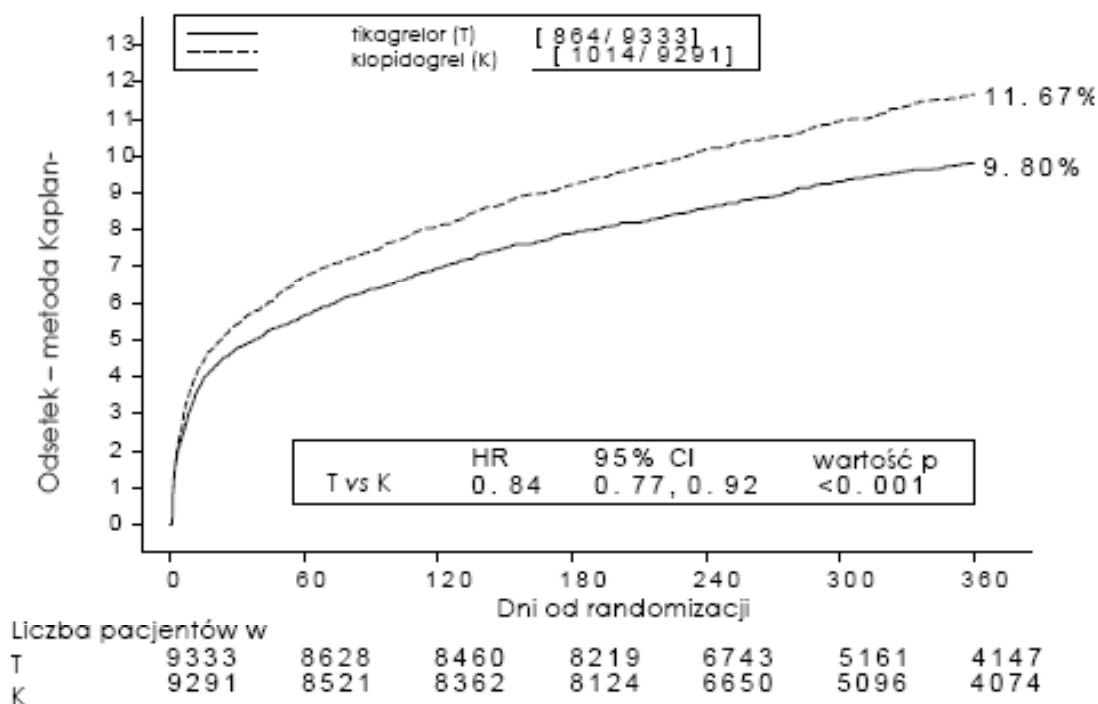
Taki wynik uzyskano wcześniej (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR] 1,0% i względna redukcja ryzyka [RRR] 12% w 30. dniu), a skuteczność leczenia utrzymywała się nadal przez cały okres 12 miesięcy, osiągając ARR 1,9% w ciągu roku i RRR 16%. Te wyniki wskazują, że odpowiedni czas leczenia pacjentów tikagrelolem wynosi do 12 miesięcy (patrz punkt 4.2). Leczenie 54. pacjentów z ACS tikagrelolem zamiast kłopidogrelem zapobiega 1 incydentowi sercowo-naczyniowemu; leczenie 91 pacjentów zapobiega 1 zgonowi CV (patrz Wykres 1 i Tabela 3).

Lepsze wyniki leczenia tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem są w sposób spójny widoczne w wielu podgrupach pacjentów, włączając masę ciała, płeć, cukrzycę w wywiadzie, przemijające napady niedokrwienne lub udar nie związany z krwotokiem lub rewaskularyzację; jednoczesne leczenie z zastosowaniem heparyny, inhibitorów GpIIb/IIIa i inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5); ostateczne rozpoznanie zdarzenia indeksującego (STEMI, NSTEMI czy UA) i planowany w czasie randomizacji sposób leczenia (leczenie inwazyjne lub zachowawcze).

Z niewielką znamiennością efekt leczenia różnił się w zależności od regionu, przez co HR dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazuje na korzyści ze stosowania tikagreloru na całym świecie z wyjątkiem Ameryki Północnej, która reprezentuje około 10% ogółu badanej populacji, gdzie wynik HR jest korzystniejszy dla kłopidogrelu, (obecność interakcji  $p=0,045$ ).

Analizy poszukiwawcze sugerują możliwość istnienia związku z dawką ASA, co oznacza, że obserwowano zmniejszenie skuteczności tikagreloru wraz ze zwiększeniem dawek ASA. Dawki ASA do przewlekłego stosowania z produktem Brilique powinny wynosić 75 – 150 mg (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Wykres 1 pokazuje szacunkowe ryzyko pierwszego wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia złożonego punktu końcowego do oceny skuteczności.



**Wykres 1 – czas do pierwszego wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego i udaru (PLATO)**

Brilique zmniejsza częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w porównaniu z klopidogrelem, w obu grupach pacjentów UA/NSTEMI i STEMI (Tabela 3).

**Tabela 3 – Zdarzenia w badaniu PLATO**

	Brilique (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9333	Klopidogrel (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9291	ARR <sup>a</sup> (%/rok)	RRR <sup>a</sup> (%) (95% CI)	Wartość p
Śmierć sercowo-naczyniowa (CV), MI (z wyjątkiem niemego MI) lub udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003

Plan leczenia inwazyjnego	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plan leczenia zachowawczego	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
Śmierć CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (z wyjątkiem niemego MI) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI (z wyjątkiem niemego MI), lub udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Śmierć CV, ogółem MI, udar, SRI, RI, TIA, lub inne ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Skrzeplina zamykająca stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = bezwzględna redukcja ryzyka; RRR = względna redukcja ryzyka = (1-ryzyko względne) x 100%. Ujemna wartość RRR wskazuje na względny wzrost ryzyka.

<sup>b</sup> z wyłączeniem niemego zawału mięśnia sercowego.

<sup>c</sup>SRI = poważne nawracające niedokrwienie; RI = nawracające niedokrwienie; TIA = przemijający napad niedokrwienności; ATE = tętniczy incydent zakrzepowy. Ogółem MI obejmuje zawał niemy, za datę incydentu przyjęto datę wykrycia.

<sup>d</sup>nominalna wartość istotności; wszystkie pozostałe wartości są formalnie istotne statystycznie zgodnie z predefiniowanym testowaniem hierarchicznym.

#### Podgrupa z badaniem Holtera

W celu zbadania występowania pauz komorowych i innych arytmii w trakcie badania PLATO, badacze monitorowali metodą Holtera podgrupę blisko 3000 pacjentów, z których u około 2000 wykonano zapisy w ostrej fazie OZW lub ACS i po upływie miesiąca. Podstawową obserwowaną zmienną było występowanie pauz komorowych  $\geq 3$  sekundy. Większą liczbę pauz komorowych obserwowano w grupie tikagreloru (6,0%) niż w grupie kłopidogrelu (3,5%) w ostrej fazie OZW lub ACS; i po upływie miesiąca - odpowiednio 2,2% i 1,6% (patrz punkt 4.4). Zwiększona częstość pauz komorowych w ostrej fazie OZW lub ACS obserwowana była wyraźniej u pacjentów leczonych tikagrelorem z CHF w wywiadzie (9,2% vs 5,4% pacjentów bez CHF w wywiadzie; w przypadku kłopidogrelu, 4,0% pacjentów z CHF w wywiadzie i 3,6% pacjentów bez CHF). Ta dysproporcja nie wystąpiła po 1 miesiącu: 2% vs 2,1% w przypadku pacjentów stosujących tikagrelor, odpowiednio z lub bez CHF; i 3,8% vs 1,4% w przypadku stosowania kłopidogrelu. Nie stwierdzono niekorzystnych konsekwencji klinicznych towarzyszących tym nieprawidłowościom (włączając zastosowanie rozrusznika) w tej grupie pacjentów.

#### Subanaliza genetyczna w badaniu PLATO

Genotypowanie pod kątem CYP2C19 i ABCB1, wykonane w badaniu PLATO u 10 285 pacjentów, pozwoliło na określenie relacji między grupami genotypowymi a wynikami badania PLATO. Wyższość tikagreloru nad kłopidogrel w zmniejszaniu liczby ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych nie była znamienne zależna od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Podobnie jak w całym badaniu PLATO, całkowita liczba ciężkich krwawień wg definicji PLATO nie różniła się w grupie tikagreloru i kłopidogrelu, niezależnie od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Krwawienia ciężkie zgodnie z definicją PLATO, niezwiązane z CABG występowały częściej w grupie tikagrelolu w porównaniu z kłopidogrel u pacjentów z utratą jednego lub więcej funkcyjnych alleli CYP2C19, ale podobnie do grupy kłopidogrelu u pacjentów bez utraty alleli funkcyjnych.

#### Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (zgon CV, MI, udar lub ciężkie krwawienie wg definicji PLATO) wskazuje, że korzyści wynikające ze skuteczności Brilique, w porównaniu z kłopidogrelem, nie są utracone z powodu liczby ciężkich krwawień (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92;  $p=0,0257$ ) przez okres 12 miesięcy od wystąpienia OZW.

#### Populacja pediatryczna

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Brilique we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w dopuszczonym wskazaniu ( patrz punkt 4.2 i 5.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tikagrelor wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na tikagrelor i jego czynny metabolit (AR-C124910XX) jest w przybliżeniu zależna od dawki, w przedziale do 1260 mg.

### Wchłanianie

Wchłanianie tikagreloru jest szybkie, mediana czasu  $t_{max}$  wynosi około 1,5 godziny. Tworzenie się głównego krążącego metabolitu AR-C124910XX (również czynny) z tikagreloru jest szybkie, mediana  $t_{max}$  wynosi około 2,5 godziny. Po podaniu doustnym tikagreloru w dawce 90 mg na czczo  $C_{max}$  wynosi 529 ng/ml i AUC 3451 ng\*h/ml. Dla metabolitu powiązane z substancją wyjściową współczynniki wynoszą 0,28 dla  $C_{max}$  i 0,42 dla AUC.

Średnią bezwzględną biodostępność tikagreloru oszacowano na 36%. Spożycie wysokotłuszczowego posiłku skutkuje zwiększeniem AUC tikagreloru o 21% i zmniejszeniem  $C_{max}$  czynnego metabolitu o 22%, ale nie spowodowało zmian  $C_{max}$  tikagreloru i AUC czynnego metabolitu. Uważa się, że te niewielkie zmiany mają minimalne znaczenie kliniczne, dlatego też tikagrelor może być zażywany w trakcie posiłków lub niezależnie od nich. Zarówno tikagrelor jak i czynny metabolit są substratami glikoproteiny P (P-gp).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 87,5 l. Tikagrelor i czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (>99,7%).

### Metabolizm

CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm tikagreloru i tworzenie czynnego metabolitu a ich interakcje z innymi substratami izoenzymu CYP3A obejmują zarówno aktywację jak i hamowanie.

Główny metabolit tikagreloru, AR-C124910XX, który jest także czynny, co określono w badaniach *in vitro*, w których wiąże się on z receptorem płytkowym ADP P2Y<sub>12</sub>. Ogólnoustrojowe narażenie na czynny metabolit stanowi około 30-40% narażenia na tikagrelor.

### Wydalenie

Podstawowa droga eliminacji tikagreloru to metabolizm wątrobowy. Po podawaniu znakowanego radioaktywnie tikagrelor, średni wychwyt zwrotny radioaktywności wynosił około 84% (57,8% w kale i 26,5% w moczu). Odzyskany tikagrelor i czynny metabolit w moczu w obydwu przypadkach wynosił mniej niż 1% zastosowanej dawki. Główną drogą eliminacji czynnego metabolitu jest najprawdopodobniej wydzielanie z żółcią. Średni okres półtrwania wynosił około 7 godzin dla tikagreloru i 8,5 godziny dla czynnego metabolitu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

W trakcie analiz farmakokinetycznych w populacjach, u osób w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) z OZW lub ACS obserwowano większe narażenie na tikagrelor (o około 25% dla  $C_{max}$  i AUC) i na czynny metabolit w porównaniu do młodszych pacjentów. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie (patrz punkt 4.2).



#### *Populacja pediatryczna*

Tikagrelor nie był badany w populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.2 i 5.1).

#### *Płeć*

U kobiet obserwowano większe narażenie na tikagrelor i na czynny metabolit niż u mężczyzn. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie.

#### *Niewydolność nerek*

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) narażenie na tikagrelor i na czynny metabolit było o około 20% mniejsze niż w przypadku pacjentów z prawidłową funkcją nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Niewydolność wątroby*

$C_{\max}$  i AUC tikagreloru było odpowiednio 12% i 23% większe u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby w porównaniu do odpowiadających im zdrowych osobników (patrz punkt 4.2). Tikagrelor nie był badany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby i jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Różnice rasowe*

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwuje się o 39% większą średnią biodostępność w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. U pacjentów, którzy określają swoją rasę jako czarną biodostępność tikagreloru jest o 18% mniejsza niż u pacjentów rasy kaukaskiej. W badaniach farmakologii klinicznej wśród Japończyków obserwowano większe o mniej więcej 40% (a o 20% po dostosowaniu do masy ciała) narażenie na tikagrelor ( $C_{\max}$  i AUC), w porównaniu do osób rasy kaukaskiej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych tikagreloru i jego głównego metabolitu, które dotyczyły bezpieczeństwa farmakoterapii, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym oraz potencjalnej genotoksyczności nie wykazały niedopuszczalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi.

Przy odpowiadającym warunkom klinicznym narażeniu, u kilku gatunków zwierząt zaobserwowano podrażnienie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

U samic szczurów, którym podawano tikagrelor w dużych dawkach zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków guzów macicy (gruczolakorak) i zwiększenie liczby przypadków gruczolaka wątroby. Mechanizm powstawania guzów macicy u szczurów, polega prawdopodobnie na zaburzeniu równowagi hormonalnej, która może prowadzić do powstania guzów u szczurów. Mechanizm powstawania gruczolaków wątroby to prawdopodobnie specyficzne dla gryzoni zwiększenie aktywności enzymatycznej w wątrobie. Dlatego uważa się za mało prawdopodobne, aby te przypadki karcinogenności miały znaczenie dla ludzi.

U szczurów obserwowano niewielkie nieprawidłowości rozwojowe przy podawaniu ciężarnym samicom dawek toksycznych (margines bezpieczeństwa 5.1). U płodów królików obserwowano niewielkie opóźnienie dojrzewania wątroby i rozwoju układu szkieletowego, gdy ciężarnym samicom podawano duże dawki bez oznak toksyczności u ciężarnych samic (margines bezpieczeństwa 4.5).

Badania na szczurach i królikach wykazały toksyczne działanie na rozmnażanie, z niewielkim zmniejszeniem przyrostu masy ciała ciężarnych samic oraz zmniejszoną przeżywalnością noworodków i mniejszą wagą urodzeniową oraz opóźnionym wzrostem. Tikagrelor powodował u samic szczurów nieregularne cykle (w większości wydłużone), ale nie wpływał na całkowitą płodność u samców i samic szczurów. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone ze znakowanym

radioaktywnie tikagrelorom wykazały, że zarówno sama substancja czynna jak i jej metabolity są wydzielane do mleka szczurów (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Mannitol (E421)

Ortofosforan dwuwapniowy

Magnezu stearynian (E470b)

Karboksymetyloskrobia sodowa

Hydroksypropyloceluloza (E463)

*Otoczka tabletki:*

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Glikol polietylenowy 400

Hypromeloza (E464)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

- Blistry PVC-PVDC/Al, przezroczyste (symbole: słońce/księżyc), w tekturowych pudełkach zawierających 60 (6 x 10 sztuk) lub 180 (18 x 10 sztuk) tabletek.
- Kalendarzowe blistry PVC-PVDC/Al., przezroczyste, zawierające dni tygodnia (symbole: słońce/księżyc), w tekturowych pudełkach zawierających 14 (1 x 14 sztuk), 56 (4 x 14 sztuk) lub 168 (12 x 14 sztuk) tabletek.
- 100 tabletek (10 blisterów) w blisterze perforowanym, przezroczystym, PVC/PVDC/Al

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB

S-151 85  
Södertälje  
Szwecja

- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

### **• INNE WARUNKI**

#### *System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych*

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji nr 11 (21 czerwca 2010 r.) przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

#### *Plan Zarządzania Ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją nr 4 (21 września 2010 r.) Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane zostaną nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMA.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE TABLETKI POWLEKANE 90 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Brilique 90 mg tabletki powlekane  
tikagrelor

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg tikagreloru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
100 x 1 tabletek powlekanych  
168 tabletek powlekanych  
180 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Szwecja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU****13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>**

Numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Brilique 90 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister perforowany (100x1 tabletek)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Brilique 90 mg tabletki powlekane  
ticagrelor

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Numer serii

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister (10 tabletek)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Brilique 90 mg tabletki powlekane  
ticagrelor

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Numer serii

**5. INNE**

Symbole: słońce/księżyc

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister kalendarzowy (14 tabletek)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Brilique 90 mg tabletki powlekane  
ticagrelor

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Numer serii

**5. INNE**

Pn Wt Śr Czw Pt So Nd  
Symbole: słońce/księżyc

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Brilique 90 mg tabletki powlekane** tikagrelor

#### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Brilique i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Brilique
3. Jak stosować lek Brilique
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Brilique
6. Inne informacje

## **1. CO TO JEST LEK BRILIQUE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

### **Co to jest lek Brilique**

Brilique zawiera substancję czynną o nazwie tikagrelor. Należy ona do grupy leków przeciwplatektywnych.

### **Jak działa lek Brilique**

Brilique wywiera wpływ na komórki nazywane płytkami krwi (także trombocytami). Płytki krwi to bardzo małe krwinki, które pomagają hamować krwawienie, skupiając się i zamykając niewielkie otwory w miejscu przecięcia lub uszkodzenia naczyń krwionośnych.

Jednakże płytki krwi mogą również tworzyć zakrzepy wewnątrz zmienionych chorobowo naczyń krwionośnych w sercu i w mózgu. Może to być bardzo niebezpieczne, ponieważ:

- zakrzep może całkowicie odciąć dopływ krwi – może to spowodować zawał serca (mięśnia sercowego) lub udar albo:
- zakrzep może spowodować częściową niedrożność naczyń krwionośnych prowadzących do serca – co zmniejsza dopływ krwi do serca i może spowodować ból w klatce piersiowej o zmieniającym się nasileniu (nazywany dusznicą bolesną niestabilną).

Brilique pomaga hamować skupianie się płytek krwi, zmniejszając prawdopodobieństwo powstania zakrzepu, który może zmniejszyć przepływ krwi.

### **W jakim celu stosuje się lek Brilique**

Brilique jest stosowany tylko u osób dorosłych, u których wystąpił:

- zawał serca lub
- dusznica bolesna niestabilna (dusznica lub ból w klatce piersiowej, który nie jest odpowiednio kontrolowany).

Lek Brilique zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zawału mięśnia sercowego lub udaru albo zgonu z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BRILIQUE**

### **Kiedy nie stosować leku Brilique**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na tikagrelor lub którykolwiek z pozostałych składników leku Brilique (wymienione w punkcie 6: Inne informacje),
- jeśli u pacjenta występują lub ostatnio występowały krwawienia wewnętrzne, takie jak krwawienia z owrzodzenia żołądka lub jelit,
- jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowaną do ciężkiej chorobę wątroby,
- jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków: ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych), nefazodon (lek przeciwdepresyjny), rytonawir i atazanawir (stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV i AIDS),
- jeśli u pacjenta wystąpił udar spowodowany krwawieniem do mózgu.

Nie wolno stosować leku Brilique, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia lekiem Brilique.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Brilique**

Przed zastosowaniem leku Brilique należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub stomatologiem, jeśli:

- u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawień z powodu:
  - niedawnego poważnego urazu
  - niedawnych zabiegów chirurgicznych (w tym stomatologicznych)
  - stanu pacjenta, który ma wpływ na krzepnięcie krwi
  - niedawnych krwawień z żołądka lub jelit (takie jak wrzód żołądka lub polipy jelitowe)
- pacjent będzie poddawany zabiegom chirurgicznym (w tym stomatologicznym) kiedykolwiek w trakcie stosowania leku Brilique. Jest to spowodowane zwiększonym ryzykiem krwawienia. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Brilique na 7 dni przed planowanym zabiegiem.
- jeśli u pacjenta występuje nadmiernie wolna czynność serca (zwykle mniej niż 60 uderzeń na minutę) i nie ma wszczepionego rozrusznika serca.
- jeśli u pacjenta stwierdzono astmę lub inne choroby płuc albo trudności z oddychaniem.
- Jeśli w badaniu krwi stwierdzono u pacjenta zwiększone stężenie kwasu moczowego.

Należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub stomatologiem przed zastosowaniem leku Brilique, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

### **Dzieci**

Nie zaleca się stosowania leku Brilique u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, suplementach diety i lekach roślinnych. Jest to konieczne, ponieważ lek Brilique może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą mieć wpływ na lek Brilique.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- symwastatyna lub lowastatyna w dawkach większych niż 40 mg na dobę (leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
- ryfampicyna (antybiotyk), fenytoina, karbamazepina i fenobarbital (stosowane w celu kontroli napadów padaczkowych), deksametazon (stosowany do leczenia stanów zapalnych i chorób o podłożu autoimmunologicznym), digoksyna (stosowana do leczenia niewydolności serca), cyklosporyna (stosowana w celu osłabienia układu odpornościowego), chinidyna i diltiazem (stosowane do leczenia zaburzeń rytmu serca), beta- adrenolityki i werapamil (stosowane do leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego).

Szczególnie należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregośkolwiek z następujących leków, zwiększających ryzyko krwawień:

- doustne leki przeciwzakrzepowe, często nazywane lekami rozrzedzającymi krew, w tym warfaryna
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (w skrócie NLPZ), często stosowane jako leki przeciwbólowe, takie jak ibuprofen i naproksen
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (określane jako SSRIs), stosowane jako leki przeciwdepresyjne, takie jak paroksetyna, sertralina i cytalopram
- inne leki, takie jak ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), klarytromycyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych), nefazodon (lek przeciwdepresyjny), rytonawir i atazanawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV i AIDS), cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi), alkaloidy sporyszu (stosowane w leczeniu migren i bólu głowy).

Należy również poinformować lekarza o stosowaniu leku Brilique i zwiększonym ryzyku krwawienia, jeśli lekarz zaleci przyjmowanie leków fibrynolitycznych, nazywanych często lekami rozpuszczającymi zakrzepy, takich jak streptokinaza lub alteplaza.

### **Stosowanie leku Brilique z jedzeniem i piciem**

Lek Brilique można stosować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie zaleca się stosowania leku Brilique podczas ciąży lub w przypadku możliwości zajścia w ciążę. Podczas stosowania leku kobiety powinny używać odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby nie zajść w ciążę. Przed zastosowaniem leku Brilique należy poinformować lekarza o karmieniu piersią. Lekarz przedstawi korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem leku Brilique podczas karmienia piersią.

Podczas ciąży lub karmienia piersią przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Brilique zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK BRILIQUE**

Lek Brilique należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Jaką ilość leku stosować**

- Dawka początkowa to 2 tabletki przyjmowane jednocześnie (dawka nasycająca 180 mg). Dawka ta jest zazwyczaj podawana w szpitalu.
- Po dawce początkowej, zazwyczaj stosowaną dawką jest jedna tabletka o mocy 90 mg przyjmowana dwa razy na dobę przez okres do 12 miesięcy, o ile lekarz nie zaleci inaczej. Zaleca się, aby lek Brilique stosować codziennie o tej samej porze (np. jedna tabletka rano i jedna wieczorem).

Lekarz zazwyczaj zaleci jednoczesne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego. Jest to substancja obecna w wielu lekach zapobiegających krzepnięciu krwi. Lekarz poinformuje, jaką dawkę należy stosować (zazwyczaj od 75 do 150 mg na dobę).

### **Jak stosować lek Brilique**

- Tabletki można przyjmować w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłku.
- Pacjent może sprawdzić, kiedy ostatni raz przyjął tabletkę patrząc na blister. Na blisterze znajdują się nadruki przedstawiające słońce (dla dawek przyjmowanych rano) i księżyc (dla dawek wieczornych). Nadruki te wskazują pacjentom, kiedy przyjęli ostatnią dawkę.



### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Brilique**

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Brilique, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

### **Pominięcie zastosowania leku Brilique**

- W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Brilique**

Nie należy przerywać stosowania Brilique bez konsultacji z lekarzem. Lek Brilique należy przyjmować regularnie i tak długo, jak zaleci lekarz.

Przerwanie stosowania leku Brilique może zwiększyć ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca lub udaru albo zgonu z powodu choroby związanej z sercem lub naczyniami krwionośnymi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Brilique może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymienionych poniżej zdefiniowana jest w następujący sposób: często (występują u 1 do 10 pacjentów na 100); niezbyt często (występują u 1 do 10 pacjentów na 1000); rzadko (występują u 1 do 10 pacjentów na 10000).

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów – może być konieczna pilna pomoc medyczna:**

- **Objawy udaru, takie jak:**
  - nagle drętwienie lub osłabienie rąk, nóg lub twarzy, szczególnie jeśli dotyczy tylko jednej połowy ciała
  - nagle uczucie splątania, trudności w mówieniu lub rozumieniu innych
  - nagle trudności w chodzeniu, utrata równowagi bądź koordynacji ruchowej
  - nagle zawroty głowy lub nagły silny ból głowy bez znanej przyczyny.Są to objawy udaru spowodowanego przez krwawienie do mózgu. Jest to działanie niepożądane występujące niezbyt często.
- **Krwawienia** – niektóre krwawienia występują często. Jednak poważne krwawienia występują niezbyt często, ale mogą zagrażać życiu. Może dojść do nasilenia krwawień różnego rodzaju, np.
  - krwawienie z nosa (często)
  - krew w moczu (niezbyt często)
  - smolisty kał lub krew w kale (często)
  - krwawienie w oku (niezbyt często)
  - kaszel z krwią (niezbyt często)
  - krwawienie z pochwy, które jest bardziej obfite lub zdarza się w innym momencie niż regularne
  - krwawienia miesiączkowe (niezbyt często)
  - krwawienie po zabiegach chirurgicznych lub ze skaleczeń i ran, które jest bardziej obfite niż zwykle (często)
  - krwawienie ze śluzówki żołądka (owrzodzenie) (niezbyt często)
  - krwawienie z dziąseł (niezbyt często)

- krwawienie z ucha (rzadko)
- krwawienie wewnętrzne (rzadko)
- krwawienie do stawów powodujące bolesny obrzęk (rzadko).

**Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi:**

- **Duszność** – występująca często. Może być spowodowana chorobą serca lub inną przyczyną albo może być działaniem niepożądanym leku Brilique. Jeśli duszność ulega nasileniu lub utrzymuje się przez długi czas, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje czy konieczne jest leczenie lub dodatkowe badania.

**Inne możliwe działania niepożądane**

**Często (u 1 do 10 pacjentów na 100)**

- Łatwe powstawanie siniaków

**Niezbędnie często (u 1 do 10 pacjentów na 1000)**

- Ból głowy
- Zawroty głowy lub uczucie wirowania
- Ból brzucha
- Biegunka lub niestrawność
- Nudności lub wymioty
- Wysypka
- Świąd
- Zapalenie błony śluzowej żołądka

**Rzadko (u 1 do 10 pacjentów na 10000)**

- Zaparcie
- Uczucie mrowienia
- Splątanie

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Nie należy przerywać stosowania leku Brilique bez porozumienia się z lekarzem.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BRILIQUE**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Brilique po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

**Co zawiera lek Brilique**

- Substancją czynną leku jest tikagrelor. Każda tabletkowa powlekana zawiera 90 mg tikagreloru.
- Pozostałe składniki leku to:  
*Rdzeń tabletki:* mannitol (E421), ortofosforan dwuwapniowy, karboksymetyloskrobia sodowa, hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian(E470b).

*Otoczka tabletki:* hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), talk, glikol polietylenowy 400, żelaza tlenek żółty (E172).

### **Jak wygląda lek Brilique i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane: tabletki są okrągłe, dwuwypukłe, żółte, powlekane oznakowane „90” powyżej litery „T” po jednej stronie.

Brilique dostępny jest w:

- blisterach (symbole: słońce/księżyc) w tekturowych pudełkach zawierających 60 lub 180 tabletek.
- blisterach kalendarzowych (symbole: słońce/księżyc) w tekturowych pudełkach zawierających 14, 56, 168 tabletek
- blisterze z folii perforowanej PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 100x1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Szwecja

Wytwórca:

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Szwecja

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA  
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

NV AstraZeneca SA  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

NV AstraZeneca SA  
Tél/Tel: + 32 2 370 48 11

#### **България**

ТП AstraZeneca UK Limited  
Тел.: +359 2 971 25 33

#### **Magyarország**

AstraZeneca kft  
Tel.: + 36 23 517 300

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: + 49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 654 96 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: + 30 2 10 68 71 500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: + 33 1 41 29 40 00

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 1 609 7100

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: + 39 02 980111

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

AstraZeneca AB pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 67377 100

**Lietuva**

UAB AstraZeneca  
Tel: +370 5 2660550

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: + 47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 874 35 00

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: + 40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: + 386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: + 358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: + 44 1582 836 836

**Data zatwierdzenia ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.