

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Brilique 90 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 90 mg tikagrelora (ticagrelorum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugle, bikonveksne, žute tablete, s jedne strane označene oznakom '90' iznad slova 'T', s druge strane bez oznake.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Brilique, primijenjen istodobno s acetilsalicilnom kiselinom (ASA), je indiciran za prevenciju aterotrombotičnih događaja kod odraslih bolesnika s akutnim koronarnim sindromima (nestabilnom anginom, infarktom miokarda bez ST elevacije [NSTEMI] ili infarktom miokarda sa ST elevacijom [STEMI]); uključujući bolesnike koji su medikamentozno tretirani kao i one koji su liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aortokoronarnom premosnicom (CABG).

Dodatne informacije možete pronaći u dijelu 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje lijekom Brilique treba početi s jednokratnom udarnom dozom od 180 mg (dvije tablete od 90 mg), a zatim nastaviti s 90 mg dvaput na dan.

Bolesnici koji uzimaju Brilique trebaju također svakodnevno uzimati i acetilsalicilnu kiselinu, osim ako nije kontraindicirana. Nakon početne doze acetilsalicilne kiseline, Brilique treba uzimati s dozom održavanja acetilsalicilne kiseline od 75-150 mg (vidjeti dio 5.1).

Preporučeno trajanje liječenja je do 12 mjeseci, osim ako je prestanak uzimanja lijeka Brilique klinički indiciran (vidjeti dio 5.1). Iskustva s primjenom lijeka dulje od 12 mjeseci su ograničena.

Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromima (ACS), prijevremeni prestanak uzimanja antitrombocitne terapije, uključujući i Brilique, može rezultirati povećanim rizikom od smrti uslijed kardiovaskularnog zatajenja ili infarkta miokarda zbog postojeće bolesti. Stoga treba izbjegavati prijevremeni prekid terapije.

Trebalo bi također izbjegavati propuštanje uzimanja terapije. Bolesnik koji propusti uzeti dozu lijeka Brilique treba uzeti samo jednu tabletu od 90 mg (svoju sljedeću dozu) u predviđeno vrijeme.

Bolesnici koji uzimaju klopidoogrel mogu se odmah prebaciti na Brilique, ukoliko je potrebno (vidjeti dio 5.1). Prebacivanje s prasugrela na Brilique nije ispitivano.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Budući da ne postoje informacije koje se odnose na liječenje bolesnika na dijalizi, Brilique se ne preporučuje kod ovih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre. Brilique nije ispitivan kod bolesnika s umjerenim ili težim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je njegova uporaba kod bolesnika s umjerenim do težim oštećenjem funkcije jetre kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nisu ustanovljene sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Brilique kod djece mlađe od 18 godina u odobrenoj indikaciji za odrasle. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Primjenjuje se peroralno. Brilique se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.8).
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Intrakranijalno krvarenje u anamnezi (vidjeti dio 4.8).
- Umjereno do teško oštećenje jetre (pogledajte dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).
- Istodobna primjena tikagrelora s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) je kontraindicirana, budući da istodobna primjena može dovesti do značajnog povećanja izloženosti tikagreloru (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

U pivotalnom ispitivanju faze 3 (PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 bolesnika) ključni kriteriji za isključenje su uključivali povećani rizik od krvarenja, klinički značajnu trombocitopeniju ili anemiju, prethodno intrakranijalno krvarenje, krvarenje u gastrointestinalnom traktu unutar zadnjih 6 mjeseci ili velika operacija u proteklih 30 dana. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromima koji su liječeni lijekom Brilique i ASA pokazali su povećani rizik od ne-CABG velikog krvarenja i općenito krvarenja kojima je potrebna medicinska pozornost tj. velika + manja PLATO krvarenja, ali ne fatalna i krvarenja koja ugrožavaju život (vidjeti dio 4.8).

Stoga, primjenu lijeka Brilique kod bolesnika s poznatim povećanim rizikom od krvarenja treba procijeniti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotskih događaja.

Ako postoje kliničke indikacije, Brilique treba koristiti s oprezom u sljedećim skupinama bolesnika:

- Bolesnici sa sklonošću krvarenjima (npr. uslijed nedavne traume, operacije, poremećaja koagulacije, aktivnog ili nedavnog gastrointestinalnog krvarenja). Primjena lijeka Brilique kontraindicirana je kod bolesnika s aktivnim klinički značajnim krvarenjem, kod bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem u anamnezi, te kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).
- Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. ne-steroidni protuupalni lijekovi (NSAID), oralni antikoagulansi i/ili fibrinolitici) unutar 24 sata od uzimanja lijeka Brilique.

Ne postoje podaci o lijeku Brilique u pogledu hemostatske koristi transfuzije trombocita. Brilique koji je u krvotoku može inhibirati trombocite unesene transfuzijom. Budući da istodobna primjena lijeka Brilique s dezmpresinom nije smanjila vrijeme krvarenja, nije vjerojatno da je dezmpresin učinkovit u zbrinjavanju slučajeva klinički značajnih krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Antifibrinolitička terapija (aminokaproična i traneksamična kiselina) i/ili rekombinantni faktor VIIa mogu povećati hemostazu. S primjenom lijeka Brilique se može nastaviti nakon što se uzrok krvarenja otkrije i stavi pod kontrolu.

Operativni zahvat

Bolesnike treba savjetovati da obavijeste liječnike i stomatologe da uzimaju Brilique prije bilo kakve operacije i prije uzimanja bilo kojeg novog lijeka.

Kod PLATO bolesnika koji su bili podvrgnuti ugrađivanju aortokoronarne prenosnice (CABG), Brilique je pokazao više krvarenja nego klopidogetrel kada se prestao primjenjivati 1 dan prije operacije, ali je broj velikih krvarenja u usporedbi s klopidogetrelom bio sličan ako se prestao primjenjivati 2 ili više dana prije operacije (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnika treba podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu i antiagregacijski učinak nije poželjan, Brilique treba prestati primjenjivati 7 dana prije operacije (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s rizikom od bradikardijskih događaja

Zbog uočenih pretežno asimptomatskih ventrikularnih pauza u ranijoj kliničkoj studiji, bolesnici s povećanim rizikom od bradikardijskih događaja (npr. bolesnici bez elektrostimulatora srca koji imaju sindrom bolesnog sinusa, AV blok 2. ili 3. stupnja ili sinkopu povezanu s bradikardijom) bili su isključeni iz glavnog ispitivanja PLATO u kojem se procjenjivala sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Brilique. Stoga se kod ovih bolesnika Brilique treba koristiti s oprezom zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 5.1).

Nadalje, potreban je oprez prilikom istodobne primjene lijeka Brilique s lijekovima za koje se zna da uzrokuju bradikardiju. Međutim, nisu primijećeni nikakvi dokazi za klinički značajne nuspojave u studiji PLATO nakon istodobne primjene jednog ili više lijekova za koje se zna da uzrokuju bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% antagonisti kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin) (vidjeti dio 4.5).

U podstudiji Holter studije PLATO, više je bolesnika imalo ventrikularne pauze ≥ 3 sekunde s tikagrelom nego s klopidogetrelom za vrijeme akutne faze njihovih akutnih koronarnih sindroma. Povećanje ventrikularnih pauza detektiranih Holterom za vrijeme primjene tikagrelora je bilo veće kod bolesnika sa kroničnim zatajivanjem srca (KZS) nego u ukupnoj populaciji studije za vrijeme akutne faze akutnih koronarnih sindroma, ali ne nakon mjesec dana primjene tikagrelora ili u usporedbi s klopidogetrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s tim poremećajem (uključujući nesvjesticu ili ugradnju srčanog elektrostimulatora) u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Dispneja

Dispneju je prijavilo 13,8% ispitanika koji su primali Brilique i 7,8% ispitanika koji su primali klopidogetrel. Ispitivači su u 2,2% slučajeva smatrali da je dispneja uzročno povezana s liječenjem lijekom Brilique. Obično je blagog do umjerenog intenziteta i često nestaje bez potrebe za prestankom liječenja. Bolesnici s astmom/KOPB-om mogu imati povećani apsolutni rizik od dispneje tijekom liječenja lijekom Brilique (vidjeti dio 4.8). Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB. Mehanizam nije razjašnjen. Ako bolesnik prijavi novu, produljenu ili pogoršanu dispneju, to treba u potpunosti istražiti i ako ju ne podnosi, liječenje lijekom Brilique treba prekinuti.

Povišene razine kreatinina

Tijekom liječenja lijekom Brilique može doći do povišenja razina kreatinina (vidjeti dio 4.8). Mehanizam nije razjašnjen. Bubrežnu funkciju treba provjeriti nakon jednog mjeseca, a nakon toga u skladu s rutinskom medicinskom praksom, s posebnom pozornošću prema bolesnicima ≥ 75 godina, bolesnicima s umjerenim/teškim oštećenjem bubrega i onima koji istodobno primaju terapiju blokatorima angiotenzinskih receptora.

Povećanje mokraćne kiseline

U studiji PLATO, bolesnici koji su uzimali tikagrelor imali su veći rizik od hiperuricemije od ispitanika koji su primali klopido­gre­lor (vidjeti dio 4.8.). Potreban je oprez prilikom primjene tikagrelora kod bolesnika s hiperuricemijom ili s uričnim artritisom u anamnezi. Kao mjera predostrožnosti, uporaba tikagrelora se ne preporučuje kod bolesnika s nefropatijom uzrokovanom povećanom koncentracijom mokraćne kiseline.

Drugo

Prema odnosu uočenom u studiji PLATO između doze održavanja acetilsalicilne kiseline i relativne djelotvornosti tikagrelora u usporedbi s klopido­gre­lorom, istodobna primjena lijeka Brilique i visoke doze održavanja acetilsalicilne kiseline (> 300 mg) se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena lijeka Brilique s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Istodobna primjena može dovesti do značajnog povećanja u izloženosti lijeku Brilique (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena tikagrelora s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, deksametazon, fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) se ne preporučuje budući da istodobna primjena može dovesti do smanjenja izloženosti i djelotvornosti tikagrelora (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Brilique i supstrata CYP3A4 uske terapijske širine (tj. cisapridom i ergot-alkaloidima) se ne preporučuje, budući da tikagrelor može povećati izloženost ovim lijekovima (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena lijeka Brilique s dozama simvastatina ili lovastatina većim od 40 mg se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Kad se digoksin daje istodobno s lijekom Brilique potrebno je pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dio 4.5).

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni lijeka Brilique s verapamilom i kinidinom, potentnim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp) i umjerenim inhibitorima CYP3A4 koji mogu povećati izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lijekova ne može izbjeći, potreban je oprez prilikom njihove istodobne primjene (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tikagrelor je primarno supstrat i blagi inhibitor CYP3A4. Tikagrelor je također supstrat P-glikoproteina (P-gp) i slabi inhibitor P-gp-a, te može povećati izloženost supstratima P-gp.

Učinci drugih lijekova na Brilique

Lijekovi koje metabolizira CYP3A4

Inhibitori CYP3A4

- Jaki inhibitori CYP3A4 - istodobna primjena ketokonazola s tikagrelorom je povećala C_{max} i AUC tikagrelora za 2,4 puta, odnosno 7,3 puta. C_{max} i AUC aktivnog metabolita smanjeni su za 89%, odnosno 56%. Očekuje se da bi drugi jaki inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir i atazanavir) imali slične učinke, te je njihova istodobna primjena s lijekom Brilique kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
- Umjereni inhibitori CYP3A4 - istodobna primjena diltiazema s tikagrelorom je povećala C_{max} tikagrelora za 69% i AUC tikagrelora 2,7 puta, i smanjila aktivni metabolit C_{max} za 38%, a AUC je ostao nepromijenjen. Nisu zabilježeni učinci tikagrelora na plazmatske razine diltiazema. Drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin i flukonazol) bi očekivano imali slične učinke i mogu se istodobno primjenjivati s lijekom Brilique.

Induktori CYP3A

Istodobna primjena rifampicina s tikagrelorom je smanjila $C_{\max}$ i AUC tikagrelora za 73%, odnosno za 86%. $C_{\max}$ aktivnog metabolita je bio nepromijenjen a AUC je smanjen za 46%. Očekuje se da bi drugi induktori CYP3A (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin i fenobarbital) također smanjili izloženost lijeku Brilique. Istodobna primjena tikagrelora s potentnim induktorima CYP3A može smanjiti izloženost tikagreloru i njegovu djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin (inhibitor P-gp-a i CYP3A)

Istodobna primjena ciklosporina (600 mg) s tikagrelorom povećala je $C_{\max}$ tikagrelora 2,3 puta, a njegov AUC 2,8 puta. Prisutnost ciklosporina povećala je AUC aktivnog metabolita za 32% i smanjila njegov $C_{\max}$ za 15%.

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni lijeka Brilique s ostalim lijekovima koji su također potentni inhibitori P-glikoproteina (P-gp) i umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. verapamil i kinidin) koji također mogu povećati izloženost tikagreloru. Ako se kombinacija ovih lijekova ne može izbjeći, potreban je oprez prilikom njihove istodobne primjene (vidjeti dio 4.4).

Drugi lijekovi

Kliničke farmakološke studije interakcija su pokazale da istodobna primjena tikagrelora s heparinom, enoksaparinom i acetilsalicilnom kiselinom ili dezmpresinom nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku tikagrelora ili aktivnog metabolita, kao ni na ADP-induciranu agregaciju trombocita, u usporedbi sa samim tikagrelorom. Ukoliko su klinički indicirani, lijekove koji mijenjaju hemostazu treba koristiti oprezno u kombinaciji s lijekom Brilique (vidjeti dio 4.4).

Primijećeno je dvostruko povećanje izloženosti tikagreloru nakon dnevnog unosa velikih količina soka od grejpa (3x200 ml). Ne očekuje se da je ova razina povećanog izlaganja relevantna za većinu bolesnika.

Učinci lijeka Brilique na druge lijekove

Lijekovi koje metabolizira CYP3A4

- *Simvastatin* – istodobna primjena tikagrelora sa simvastatinom je povećala $C_{\max}$ simvastatina za 81% i AUC simvastatina za 56%, i povećala je $C_{\max}$ simvastatinske kiseline za 64% i AUC simvastatinske kiseline za 52% s nekim pojedinačnim povećanjima od 2 do 3 puta. Istodobna primjena tikagrelora s dozama simvastatina koje prelaze 40 mg dnevno može uzrokovati štetne događaje uzrokovane simvastatinom, što treba odvagati u odnosu na potencijalne prednosti. Nije bilo učinka simvastatina na plazmatsku razinu tikagrelora. Brilique bi mogao imati sličan učinak na lovastatin. Istodobna primjena lijeka Brilique s dozama simvastatina ili lovastatina većima od 40 mg se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
- *Atorvastatin* – istodobna primjena atorvastatina i tikagrelora je povećala $C_{\max}$ atorvastatinske kiseline za 23% i AUC atorvastatinske kiseline za 36%. Slična su povećanja AUC-a i $C_{\max}$ uočena za sve metabolite atorvastatinske kiseline. Ova povećanja ne smatraju se klinički značajnima.
- Ne može se isključiti sličan učinak na druge statine koje metabolizira CYP3A4. Bolesnici u studiji PLATO koji su primali tikagrelor uzimali su različite statine, bez vođenja računa o povezanosti sa sigurnošću primjene statina u 93% kohorte PLATO-a koja je uzimala ove lijekove.

Tikagrelor je blagi inhibitor CYP3A4. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Brilique i supstrata CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. cisaprid ili ergot alkaloidi), budući da tikagrelor može povećati izloženost ovim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koje metabolizira CYP2C9

Istodobna primjena lijeka Brilique s tolbutamidom je rezultirala u nepromijenjenim plazmatskim razinama oba lijeka, što upućuje na to da tikagrelor nije inhibitor CYP2C9 te da nije vjerojatno da mijenja metabolizam lijekova posredovan CYP2C9 kao npr. za varfarin ili tolbutamid.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena lijeka Brilique i levonorgestrela i etinilestradiola je povećala izloženost etinilestradiolu za približno 20%, ali nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela. Ne očekuje se klinički značajan učinak na djelotvornost oralnog kontraceptiva kada se levonorgestrel i etinilestradiol istodobno primjenjuju s lijekom Brilique.

Supstrati P-glikoproteina (P-gp) (uključujući digoksin, ciklosporin)

Istodobna primjena lijeka Brilique je povećala C_{max} digoksina za 75%, i AUC digoksina za 28%. Srednje vrijednosti najnižih razina digoksina bile su povećane oko 30% s istovremenom primjenom tikagrelora s pojedinim individualnim maksimalnim povećanjima do dva puta. Prisutnost digoksina nije imala učinka na C_{max} i AUC tikagrelora i njegovog aktivnog metabolita. Stoga se preporučuje odgovarajuće kliničko i/ili laboratorijsko praćenje kada se daju lijekovi uske terapijske širine koji ovise o P-gp, kao što je digoksin istodobno s lijekom Brilique (vidjeti dio 4.4).

Nije bilo učinka tikagrelora na razine ciklosporina u krvi. Učinak tikagrelora na ostale supstrate P-gp nije proučavan.

Druge istodobne terapije

Lijekovi za koje je poznato da potiču bradikardiju

Budući da su primijećene većinom asimptomatske ventrikularne pauze i bradikardija potreban je oprez pri primjeni lijeka Brilique istodobno s lijekovima za koje je poznato da potiču bradikardiju (vidjeti dio 4.4). Međutim, nisu uočeni dokazi o klinički značajnim nuspojavama tijekom studije PLATO nakon istodobne primjene s jednim ili više lijekova za koje se zna da potiču bradikardiju (npr. 96% beta blokatori, 33% blokatori kalcijevih kanala diltiazem i verapamil i 4% digoksin).

U studiji PLATO, Brilique se obično primjenjivao s acetilsalicilnom kiselinom, inhibitorima protonske pumpe, statinima, beta-blokatorima, inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatorima angiotenzinskih receptora koji su se primjenjivali dugoročno po potrebi za pridružena medicinska stanja, kao i s heparinom, heparinom niske molekularne težine i intravenskim inhibitorima GpIIb/IIIa koji su se primjenjivali kratkoročno (vidjeti dio 5.1). Nisu uočeni znakovi klinički značajnih štetnih interakcija s ovim lijekovima.

Istodobna primjena lijeka Brilique s heparinom, enoksaparinom ili dezmopresinom nije imala učinka na pretrage: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), aktivirano vrijeme zgrušavanja (*activated coagulation time* - ACT) ili faktor zgrušavanja Xa. Ipak, zbog mogućih farmakodinamskih interakcija potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Brilique s lijekovima za koje se zna da mijenjaju hemostazu (vidjeti dio 4.4).

Zbog prijavljenih kožnih krvarenja prilikom primjene lijekova iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. paroksetin, sertralin i citalopram), potreban je oprez pri primjeni ovih lijekova s lijekom Brilique s obzirom da to može povećati rizik od krvarenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi bi trebale koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere kako bi izbjegle trudnoću tijekom terapije lijekom Brilique.

Trudnoća

Podaci o uporabi tikagrelora kod trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Brilique tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tikagrelor i njegovi aktivni metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za

novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Brilique uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Tikagrelor nije imao učinak na mušku ili žensku plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka Brilique na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Očekuje se da Brilique ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja akutnog koronarnog sindroma prijavljena je omaglica. Stoga, bolesnici koji osjete omaglicu trebaju biti oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka Brilique u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, NSTEMI i STEMI) procjenjivana je u velikom pivotalnom ispitivanju faze 3 PLATO ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18 264 bolesnika) u kojem su uspoređivani bolesnici koji su primali Brilique (udarnu dozu od 180 mg lijeka Brilique i dozu održavanja od 90 mg dvaput na dan) s bolesnicima koji su liječeni klopidogetrelom (300-600 mg udarne doze nakon koje je slijedila doza održavanja od 75 mg jednom dnevno), a oba su davana u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (ASA) i drugim standardnim terapijama.

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitanika koji su liječeni tikagrelorom su dispneja, kontuzije i epistaksa, koje su se pojavljivale češće nego u skupini ispitanika koja je primala klopidogetrel.

Tablični prikaz nuspojava

Nakon provedenih studija, te nakon stavljanja lijeka Brilique u promet uočene su sljedeće nuspojave (Tablica 1).

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskom sustavu (SOC, enlg. *System organ class*). Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave prema učestalosti i organskom sustavu (SOC)		
Često	Manje često	Rijetko
Organski sustav		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		
		Hiperuricemija ^a
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>		
		Konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
	Intrakranijalno krvarenje (uključujući fatalno) ^{b, ##} , omaglica, glavobolja	Parestezija
<i>Poremećaji oka</i>		
	Krvarenje oka (intraokularno, konjuktivalno, retinalno)	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		
		Krvarenje uha, vrtoglavica
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		
Dispneja ^c , epistaksa	Hemoptiza	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		

Tablica 1 Nuspojave prema učestalosti i organskom sustavu (SOC)		
Gastrointestinalno krvarenje ^d	Hematemiza, krvarenje gastrointestinalnog ulkusa ^e , hemoroidalno krvarenje, gastritis, krvarenje u usnoj šupljini (uključujući krvarenje desni), povraćanje, proljev, bol u abdomenu, mučnina, dispepsija	Retroperitonealno krvarenje, konstipacija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
Potkožno ili kožno krvarenje ^f , modrice ^g	Osip, svrbež	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		
		Hemartroza [#]
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		
	Krvarenje u urinarnom traktu ^h	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		
	Vaginalno krvarenje (uključujući metroragiju)	
<i>Pretrage</i>		
		Povišena razina kreatinina u krvi
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		
Krvarenje na mjestu procedure ⁱ	Krvarenje nakon procedure, krvarenje	Krvarenje rane, traumatsko krvarenje
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		
	Preosjetljivost, uključujući angioedem	

Po nekoliko srodnih termina za nuspojave je grupirano u tablici, te uključuju medicinske termine kako je niže opisano:

- ^a hiperuricemija, povećana razina mokraćne kiseline u krvi
- ^b cerebralno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, hemoragijski moždani udar,
- ^c dispneja, dispneja uslijed fizičkog napora, dispneja u mirovanju, noćna dispneja
- ^d gastrointestinalno krvarenje, rektalno krvarenje, intestinalno krvarenje, melena, okultno krvarenje
- ^e krvarenje gastrointestinalnog ulkusa, krvarenje ulkusa na želucu, krvarenje ulkusa na dvanaesniku, krvarenje peptičnog ulkusa
- ^f potkožni hematoma, kožno krvarenje, potkožno krvarenje, petehije
- ^g kontuzije, hematoma, ekhimoza, povećana sklonost modricama, traumatski hematoma
- ^h hematurija, prisutnost krvi u urinu, krvarenje urinarnog trakta
- ⁱ krvarenje krvnih žila na mjestu uboda, hematoma krvnih žila na mjestu uboda, krvarenje na mjestu injekcije, krvarenje na mjestu uboda, krvarenje iz mjesta postavljenog katetera
- [#] U skupini (n=9235) koja je primala tikagrelor u ispitivanju PLATO nije bilo prijavljenih nuspojava hemartroze, učestalost je izračunata koristeći gornju granicu od 95% intervala pouzdanosti za točku procjene (temeljenu na 3/X, gdje X predstavlja ukupnu veličinu uzorka npr. 9235). Ovo je računato kao 3/9235 što spada u kategoriju učestalosti "rijetko".
- ^{##} Fatalna intrakranijalna krvarenja su bila prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Krvarenje

Ukupni ishod učestalosti krvarenja u ispitivanju PLATO je prikazan u tablici 2.

Tablica 2 – Kaplan-Meierova procjena učestalosti krvarenja prema terapiji

	Brilique	klopidogrel	
--	-----------------	--------------------	--

	(%/godina) (N=9235)	(%/godina) (N=9186)	<i>P</i>
PLATO ukupno velika	11,6	11,2	0,4336
PLATO velika fatalna / opasna po život	5,8	5,8	0,6988
Ne-CABG PLATO velika	4,5	3,8	0,0264
Ne-proceduralna PLATO velika	3,1	2,3	0,0058
PLATO ukupna velika + manja	16,1	14,6	0,0084
Ne-proceduralna PLATO velika + manja	5,9	4,3	<0,0001
Definirana po TIMI kao velika	7,9	7,7	0,5669
Definirana po TIMI kao velika + manja	11,4	10,9	0,3272

Definicije kategorija krvarenja:

Velika fatalna / krvarenja opasna po život: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili transfuzijom ≥4 jedinice eritrocita; ili je fatalno; ili je intrakranijalno; ili je intraperikardijalno sa srčanom tamponadom; ili s hipovolemijskim šokom ili teškom hipotenzijom koja zahtijeva lijekove za povišenje krvnog tlaka ili operaciju.

Ostala velika: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l ili transfuzijom 2-3 jedinice eritrocita; ili značajno onesposobljenje osobe.

Manje krvarenje: Zahtijeva medicinsku intervenciju za zaustavljanje ili liječenje krvarenja.

Veliko TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) krvarenje: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina >50 g/l ili intrakranijalnim krvarenjem.

Manje TIMI krvarenje: Klinički vidljiva, sa smanjenjem hemoglobina od 30-50 g/l.

Brilique i klopidogetrel se nisu razlikovali u pogledu učestalosti krvarenja za PLATO velika fatalna/krvarenja opasna po život, PLATO ukupna velika krvarenja, TIMI velika krvarenja, ili TIMI manja krvarenja (tablica 2). Međutim, više se PLATO kombiniranih velikih + manjih krvarenja dogodilo sa tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom. Nekoliko bolesnika u PLATO studiji je imalo fatalna krvarenja: 20 (0,2%) s tikagrelorom i 23 (0,3%) s klopidogetrelom (vidjeti dio 4.4).

Dob, spol, tjelesna težina, rasa, zemljopisna regija, komorbiditeti, istodobna terapija i povijest bolesti, uključujući prethodni moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku, ništa od navedenog nije moglo predvidjeti ukupno ili ne-proceduralno krvarenje u ispitivanju PLATO. Stoga nije izdvojena niti jedna skupina kao rizična za neku od podskupina krvarenja.

Krvarenje povezano s CABG: u studiji PLATO, 42% od 1584 bolesnika (12% kohorte) koji su bili podvrgnuti operaciji aortokoronarne prenosnice (CABG) imali su PLATO veliko fatalno/krvarenje koje ugrožava život bez razlike između liječenih skupina. Do fatalnog krvarenja u ispitanika s CABG-om došlo je u 6 ispitanika u svakoj liječenoj skupini (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje koje nije povezano s CABG i krvarenje koje nije povezano s procedurama: Brilique i klopidogetrel se nisu razlikovali u pogledu ne-CABG PLATO-definiranih velikih fatalnih/opasnih po život krvarenja, ali su PLATO-definirana ukupna velika, TIMI velika i TIMI velika + manja krvarenja bila češća s tikagrelorom. Slično tome, kad se otklone sva krvarenja povezana s postupcima, više krvarenja se dogodilo s tikagrelorom nego s klopidogetrelom (tablica 2). Prekid liječenja zbog neproceduralnog krvarenja je bio češći za tikagrelor (2,9%) nego za klopidogetrel (1,2%; $p<0,001$).

Intrakranijalno krvarenje: Zabilježeno je više neproceduralnih intrakranijalnih krvarenja s tikagrelorom ($n=27$ krvarenja u 26 ispitanika, 0,3%) u odnosu na klopidogetrel ($n=14$ krvarenja, 0,2%) od čega je 11 krvarenja s tikagrelorom i jedno s klopidogetrelom bilo fatalno. Nije bilo razlike u ukupnim fatalnim krvarenjima.

Dispneja

Dispneju, osjećaj nedostatka zraka, su prijavili bolesnici liječeni s Brilique. Štetni događaj dispneju (dispneja, dispneja u mirovanju, dispneja uslijed fizičkog napora, paroksizmalna noćna dispneja i noćna dispneja), sve zajedno, je prijavilo 13,8% bolesnika liječenih tikagrelorom i 7,8% bolesnika liječenih klopidogetrelom. Kod 2,2% bolesnika koji su primali tikagrelor i kod 0,6% koji su primali klopidogetrel ispitivači su smatrali da je dispneja uzročno povezana s terapijom u studiji PLATO, a nekoliko dispneja je bilo ozbiljno (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogetrel), (vidjeti dio 4.4). Većina

prijavljenih simptoma dispneje bila je blage do umjerene jačine i većina je prijavljena kao jedna epizoda rano nakon početka liječenja.

U usporedbi s klopidogetrom, bolesnici s astmom/KOPB-om liječeni tikagrelorom mogu imati povećani rizik od pojave dispneje koja nije ozbiljna (3,29% tikagrelor u odnosu na 0,53% klopidogetrel) i ozbiljne dispneje (0,38% tikagrelor u odnosu na 0,00% s klopidogetrelom). Sveukupno, ovaj je rizik bio veći nego kod ukupne populacije u studiji PLATO. Tikagrelor treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji imaju u anamnezi astmu i/ili KOPB (vidjeti dio 4.4).

Oko 30% epizoda je razriješeno unutar 7 dana. Studija PLATO je uključivala bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti ili astmom; ovi bolesnici kao i stariji ispitanici su vjerojatnije prijavljivati dispneju. Za Brilique, 0,9% bolesnika je prestalo s uzimanjem ispitivanog lijeka zbog dispneje u usporedbi s 0,1% bolesnika koji su uzimali klopidogetrel. Veća učestalost dispneje s lijekom Brilique nije povezana s novim ili pogoršanim srčanom ili plućnom bolešću (vidjeti dio 4.4). Brilique ne utječe na testove plućne funkcije.

Pretrage

Povišenje razine kreatinina: U studiji PLATO, serumske koncentracije kreatinina su značajno povećane za > 30% kod 25,5% bolesnika koji su primali tikagrelor u usporedbi s 21,3% bolesnika koji su primali klopidogetrel te za >50% u 8,3% bolesnika koji su primali tikagrelor u usporedbi s 6,7% bolesnika koji su primali klopidogetrel. Povišene razine kreatinina za > 50% su bile izraženije u bolesnika starijih od 75 godina (tikagrelor 13,6% u odnosu na klopidogetrel 8,8%), u ispitanika s teškim bubrežnim oštećenjem u podlozi (tikagrelor 17,8% u odnosu na klopidogetrel 12,5%) te u ispitanika koji su istodobno primali terapiju blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) (tikagrelor 11,2% u odnosu na klopidogetrel 7,1%). Unutar ovih podskupina ozbiljni štetni događaji koje su povezane s bubrežima i štetni događaji koji su dovele do prestanka uzimanja ispitivanog lijeka su bile slične u svim liječenim skupinama. Ukupan broj prijavljenih bubrežnih nuspojava iznosi 4,9% za tikagrelor u odnosu na 3,8% za klopidogetrel, međutim sličan postotak bolesnika je prijavio događaje za koje su ispitivači smatrali da su uzročno povezani s terapijom; 54 (0,6%) za tikagrelor i 43 (0,5%) za klopidogetrel.

Povišenje razine mokraćne kiseline: u studiji PLATO, serumska koncentracija mokraćne kiseline povećana je iznad normalne gornje granice u 22% bolesnika koji su primali tikagrelor u odnosu na 13% bolesnika koji su primali klopidogetrel. Srednja koncentracija mokraćne kiseline u serumu povećana je za oko 15% s tikagrelorom u odnosu na oko 7,5% s klopidogetrelom, a nakon prekida liječenja smanjena je na oko 7% za tikagrelor, ali smanjenje nije primijećeno za klopidogetrel. Nuspojava hiperuricemija je prijavljena 0,5% za tikagrelor u odnosu na 0,2% za klopidogetrel. Od ovih nuspojava, 0,05% za tikagrelor u odnosu na 0,02% za klopidogetrel ispitivači smatraju uzročno povezanim. Za urični artritis prijavljene nuspojave su iznosile 0,2% za tikagrelor u odnosu na 0,1% za klopidogetrel; nijedan ovih štetnih događaja ispitivači nisu procijenili kao uzročno povezan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tikagrelor je dobro podnošljiv u jednokratnim dozama do 900 mg. Gastrointestinalna toksičnost je bila ograničena dozom u ispitivanju jednokratne uzlazne doze. Druge klinički značajne nuspojave koje se mogu dogoditi pri predoziranju uključuju dispneju i ventrikularne pauze (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja, promatrajte bolesnika radi pojave ovih potencijalnih nuspojava i razmislite o EKG monitoriranju.

Trenutno nema poznatog antidota koji može poništiti učinke lijeka Brilique i ne očekuje se da se Brilique može dijalizirati (vidjeti dio 4.4). Terapija u slučaju predoziranja treba slijediti standardnu lokalnu medicinsku praksu. Očekivani učinak prekomjerne doze lijeka Brilique je produljeno trajanje rizika od krvarenja povezano s inhibicijom trombocita. Ako dođe do krvarenja treba poduzeti odgovarajuće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin, ATK oznaka: B01AC24

Mehanizam djelovanja

Brilique sadrži tikagrelor, koji pripada kemijskoj skupini ciklopentiltriazolopirimidina (CPTP), koji je selektivni antagonist receptora adenozin difosfata (ADP) koji djeluje na P2Y₁₂ ADP-receptore koji mogu spriječiti ADP-posredovanu aktivaciju i agregaciju trombocita. Tikagrelor je peroralno aktivan i stupa u reverzibilnu interakciju s P2Y₁₂ ADP-receptorima trombocita. Tikagrelor ne stupa u interakciju sa samim mjestom vezanja ADP-a, već stupa u interakciju s P2Y₁₂ ADP-receptorima trombocita kako bi spriječio prijenos signala.

Farmakodinamički učinci

Nastup djelovanja

U bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija na acetilsalicilnoj kiselini, tikagrelor pokazuje brz nastup farmakološkog učinka kako je pokazano srednjom vrijednošću inhibicije agregacije trombocita (Inhibition of Platelet Aggregation - IPA) od oko 41% za tikagrelor 0,5 sati nakon 180 mg udarne doze, s maksimalnim IPA učinkom od 89% za 2-4 sata nakon uzimanja doze, koji je održan između 2 do 8 sati. 90% bolesnika imalo je konačnu razinu IPA >70% do 2 sata nakon uzimanja doze.

Prestanak djelovanja

Ako se planira ugradnja aortokoronarne prenosnice, povećan je rizik od krvarenja zbog tikagrelora u odnosu na klopidoogrel ako se prestane s uzimanjem u roku kraćem od 96 sati prije postupka.

Podaci o promjeni lijeka

Prebacivanje s klopidoogrela na tikagrelor rezultira apsolutnim povećanjem IPA od 26,4% i prebacivanje s tikagrelora na klopidoogrel rezultira apsolutnim smanjenjem IPA od 24,5%. Bolesnici se mogu prebaciti s klopidoogrela na tikagrelor bez ikakvog prekidanja antitrombotičnog učinka (vidjeti dio 4.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U studiju PLATO uključeno je 18 624 bolesnika u roku od 24 sata od pojave simptoma nestabilne angine, infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), te su inicijalno bili zbrinuti medikamentozno, ili liječeni perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), ili aortokoronarnom prenosnicom (CABG) (vidjeti dio 4.1).

Tikagrelor od 90 mg dvaput na dan, uz svakodnevno uzimanje acetilsalicilne kiseline, pokazao je superiornost u odnosu na klopidoogrel od 75 mg dnevno u sprječavanju složene mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne [KV] smrti, infarkta miokarda [IM], ili moždanog udara, što se najviše pokazalo kod KV smrti i IM. Bolesnici su primili 300 mg udarne doze klopidoogrela (moguće i 600 mg ako su imali PCI) ili 180 mg tikagrelora.

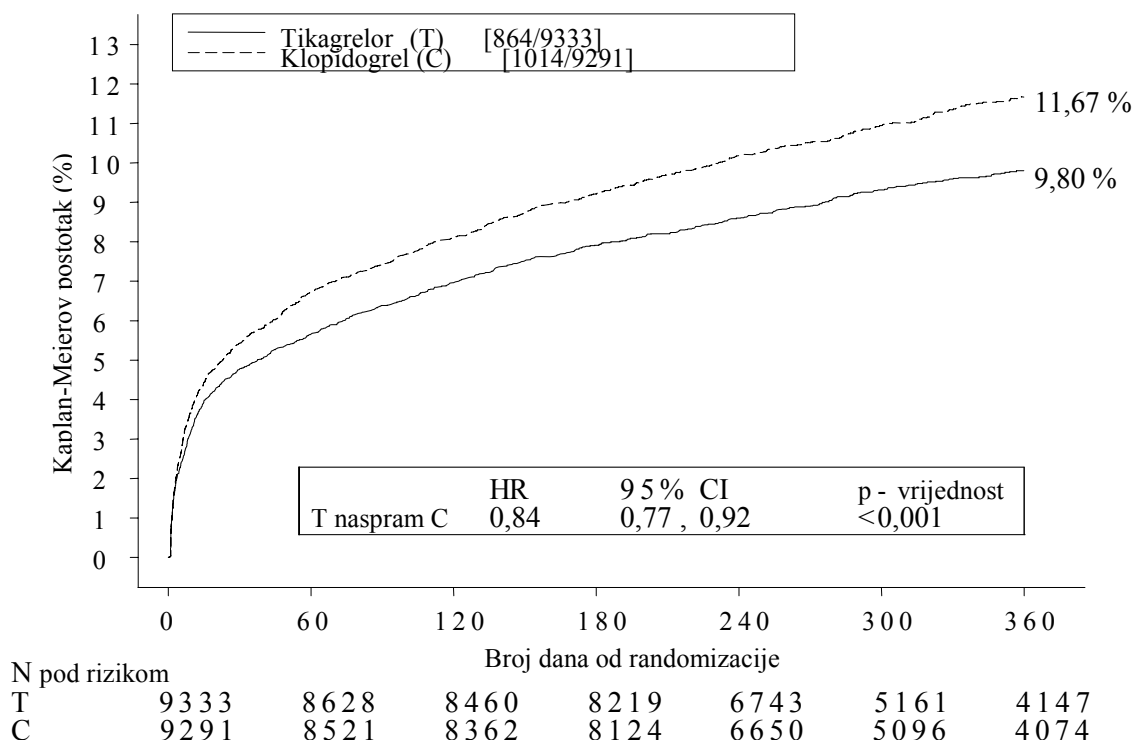
Rezultati su se rano pojavili (smanjenje apsolutnog rizika - *absolute risk reduction* [ARR] 0,6% i smanjenje relativnog rizika - *Relative Risk Reduction* [RRR] od 12% nakon 30 dana), s trajnim učinkom liječenja tijekom cijelog razdoblja od 12 mjeseci, rezultirajući smanjenjem apsolutnog rizika (ARR) od 1,9% godišnje i relativnog rizika (RRR) od 16%. Ovo ukazuje da je prikladno liječiti bolesnike tikagrelorom do razdoblja od 12 mjeseci (vidjeti dio 4.2). Liječenje 54 bolesnika s akutnim

koronarnim sindromom tikagrelorom umjesto klopidogetrelom spriječit će 1 aterotrombotični događaj; liječenje 91 bolesnika spriječit će 1 KV smrt (pogledajte sliku 1 i tablicu 3).

Terapijski učinak tikagrelora nad klopidogetrelom je konzistentan u mnogim podskupinama, uključujući tjelesnu težinu; spol; šećernu bolest, prolazne ishemijske napade ili ne-hemoragični moždani udar ili ponovnu vaskularizaciju u anamnezi; istodobnu terapiju uključujući heparine, inhibitore GpIIb/IIIa i inhibitore protonske pumpe (vidjeti dio 4.5); konačni indeks događaja po dijagnozi (STEMI, NSTEMI ili nestabilna angina); i smjer liječenja predviđen pri randomizaciji (invazivni ili medikamentozni).

Slabo signifikantna terapijska interakcija uočena je unutar zemljopisnih regija, gdje omjer rizika (*Hazard Ratio* - HR) za primarnu mjeru ishoda studije ide u korist tikagrelora u cijelom svijetu, osim u Sjevernoj Americi, koja je predstavljala približno 10% ukupne populacije u studiji, gdje ide u korist klopidogetrela (p-vrijednost interakcije = 0,045). Istraživačke analize ukazuju na moguću povezanost s dozama acetilsalicilne kiseline na način da je primijećena smanjena djelotvornost tikagrelora sa povećanjem doze acetilsalicilne kiseline. Kronične dnevne doze acetilsalicilne kiseline uz Brilique trebale bi iznositi 75-150 mg (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Slika 1 prikazuje procjenu rizika za prvo pojavljivanje bilo kojeg događaja složene mjere ishoda djelotvornosti.



Slika 1 - vrijeme do prve pojave KV smrti, IM i moždanog udara (PLATO)

Brilique je smanjio pojavljivanje primarne složene mjere ishoda u usporedbi s klopidogetrelom u obje populacije nestabilne angine/NSTEMI i STEMI (tablica 3).

Tablica 3 - Ishodi u studiji PLATO

	Brilique (% bolesnika s događajem) N=9333	Klopidogrel (% bolesnika s događajem) N=9291	ARR^a (%/god)	RRR^a(%) (95% CI)	P
kardiovaskularna (KV) smrt, infarkt miokarda (IM) (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
bolesnici predviđeni za invazivno liječenje	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
bolesnici predviđeni za medikamentozno liječenje	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
IM (isklj. tihi IM) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Moždani udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
ukupna smrtnost, IM (isklj. tihi IM) ili moždani udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, ukupni IM, moždani udar, SRI, RI, TIA, ili drugih ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Smrtnost od svih uzroka	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitivna tromboza stenta	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = smanjenje apsolutnog rizika; RRR = smanjenje relativnog rizika = (1-omjer rizika) x 100%. Negativni RRR ukazuje na povećanje relativnog rizika.

^bisključuje tihi infarkt miokarda.

^cSRI = ozbiljna ponovljena ishemija; RI = ponovljena ishemija; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; ATE = arterijski trombotični događaj. Ukupni IM uključuje tihi (subklinički) IM, a za datum događaja uzima se datum otkrivanja događaja.

^dnominalna vrijednost značaja; svi drugi su formalno statistički značajni u prethodno definiranom hijerarhijskom testiranju.

Podispitivanje Holter

Kako bi proučili pojavljivanje ventrikularnih pauza i drugih aritmijskih epizoda tijekom studije PLATO, istraživači su izvršili promatranje Holterom na podskupini od skoro 3000 bolesnika od kojih je približno 2000 imalo očitavanja i u akutnoj fazi njihovog akutnog koronarnog sindroma i nakon jednog mjeseca. Primarna varijabla od interesa bila je pojava ventrikularnih stanki ≥ 3 sekunde. Više bolesnika imalo je ventrikularne pauze s tikagrelorom (6,0%) nego s klopidogrelom (3,5%) u akutnoj fazi; i 2,2% odnosno 1,6% nakon mjesec dana (vidjeti dio 4.4). Povećanje u ventrikularnim pauzama u akutnoj fazi akutnog koronarnog sindroma bilo je izraženije kod bolesnika koji su primali tikagrelor s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) u anamnezi (9,2% u odnosu na 5,4% kod bolesnika bez anamneze KZS; za ispitanike s klopidogrelom 4,0% u onih koji su imali anamnezu KZS u odnosu na 3,6% onih koji je nisu imali). Ova se neravnoteža nije pojavila nakon jednog mjeseca: 2,0% u odnosu na 2,1% za ispitanike s tikagrelorom sa i bez anamneze KZS; te 3,8% u odnosu na 1,4% za ispitanike s klopidogrelom. Nije bilo neželjenih kliničkih posljedica povezanih s ovom neravnotežom (uključujući ugradnju elektrostimulatora) u ovoj populaciji bolesnika.

Genetičko podispitivanje PLATO

Genotipizacija CYP2C19 i ABCB1 kod 10 285 bolesnika u studiji PLATO je dala povezanost genotipskih skupina s ishodima studije PLATO. Na superiornost tikagrelora nad klopidogrelom u smanjenju velikih KV događaja genotip CYP2C19 i ABCB1 bolesnika nije značajno utjecao. Slično kao i u ukupnoj studiji PLATO, ukupno veliko krvarenje u studiji PLATO se nije razlikovalo između tikagrelora i klopidogrela, bez obzira na genotip CYP2C19 i ABCB1. Ne-CABG veliko PLATO

krvarenje je bilo povećano s tikagrelorom u usporedbi s klopidogetrelom kod bolesnika koji imaju gubitak jednog ili više funkcionalnih alela CYP2C19, ali je slično klopidogetrelu kod bolesnika bez gubitka funkcionalnih alela.

Kombinacija djelotvornosti i sigurnosti primjene

Rezultati djelotvornosti i sigurnosti primjene koji se odnose na kombinacije događaja (KV smrti, IM, moždanog udara ili PLATO definiranih „ukupnih velikih“ krvarenja) pokazuju da se prednosti u djelotvornosti lijeka Brilique u odnosu na klopidogetrel ne smanjuju zbog incidencije većih krvarenja (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; $p=0,0257$) tijekom razdoblja od 12 mjeseci nakon ACS-a.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Brilique u svim podskupinama pedijatrijske populacije u odobrenoj indikaciji (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tikagrelor pokazuje linearnu farmakokinetiku, a izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu (AR-C124910XX) je približno proporcionalna dozi do 1260 mg.

Apsorpcija

Apsorpcija tikagrelora je brza, s medijanom t_{max} od približno 1,5 sati. Stvaranje glavnog cirkulirajućeg metabolita AR-C124910XX (također aktivnog) iz tikagrelora odvija se brzo s medijanom t_{max} od približno 2,5 sati. Nakon peroralne primjene 90 mg tikagrelora na prazan želudac C_{max} je 529 ng/ml, a AUC je 3451 ng*h/ml. Omjeri metabolita i polazne tvari su 0,28 za C_{max} i 0,42 za AUC.

Srednja apsolutna bioraspoloživost tikagrelora procijenjena je na 36%. Unos obroka s visokim udjelom masti je rezultirao povećanjem AUC-a tikagrelora za 21% i smanjenjem C_{max} aktivnog metabolita za 22%, ali nije imao nikakav učinak na C_{max} tikagrelora ili AUC aktivnog metabolita. Za ove male promjene smatra se da imaju minimalni klinički značaj; stoga se tikagrelor može davati sa ili bez hrane. Tikagrelor, kao i aktivni metabolit, je supstrat P-glikoproteina.

Distribucija

Volumen distribucije tikagrelora u stanju dinamičke ravnoteže je 87,5 l. Tikagrelor i aktivni metabolit se opsežno vežu za proteine ljudske plazme (> 99,0%).

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam tikagrelora i formiranje aktivnog metabolita, i njihove interakcije s drugim supstratima CYP3A variraju od aktivacije do inhibicije.

Glavni metabolit tikagrelora je AR-C124910XX, koji je također aktivan kada se procjenjuje *in vitro* vezanjem za P2Y₁₂ ADP-receptor trombocita. Sistemska izloženost aktivnom metabolitu iznosi približno 30-40% od one dobivene za tikagrelor.

Eliminacija

Primarni put eliminacije tikagrelora je putem jetrenog metabolizma. Kada se daje radioobilježeni tikagrelor, prosječna vrijednost izlučene radioaktivnosti je približno 84% (57,8% u fecesu i 26,5% u urinu). Količina izlučenog tikagrelora i aktivnog metabolita u urinu je za obje tvari manja od 1% doze. Primarni put eliminacije aktivnog metabolita je najvjerojatnije izlučivanje preko žuči. Srednji $t_{1/2}$ je bio približno 7 sati za tikagrelor i 8,5 sati za aktivni metabolit.

Posebne populacije

Starije osobe

Populacijskom farmakokinetičkom analizom primijećene su veće izloženosti tikagreloru (približno 25% za C_{max} i AUC) i aktivnom metabolitu kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom starije dobi (≥ 75 godina) u odnosu na mlađe bolesnike. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnima (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Tikagrelor nije procjenjivan među pedijatrijskom populacijom (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Spol

Veća je izloženost tikagreloru i aktivnom metabolitu uočena u žena nego u muškaraca. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost tikagreloru bila je približno 20% manja, a izloženost aktivnom metabolitu približno 17% veća kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

$C_{\max}$ i AUC za tikagrelor bili su 12% i 23% viši u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa odgovarajućim zdravim ispitanicima (vidjeti dio 4.2). Tikagrelor nije proučavan u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre i njegova je uporaba kod ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Etnička pripadnost

Bolesnici azijskog podrijetla imaju 39% veću srednju bioraspoloživost u odnosu na bolesnike bijele rase. Bolesnici koji se smatraju crncima imaju 18% manju bioraspoloživost tikagrelora u usporedbi s bolesnicima bijele rase. U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, izloženost ($C_{\max}$ i AUC) tikagreloru kod ispitanika japanskog podrijetla bila je približno 40% (20% nakon prilagodbe tjelesne težine) viša u usporedbi s onom kod bijelaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o tikagreloru i njegovom glavnom metabolitu ne ukazuju na neprihvatljiv rizik od nuspojava za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnog potencijala.

Gastrointestinalna iritacija je primijećena kod nekoliko životinjskih vrsta pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 4.8).

Kod ženki štakora, tikagrelor je pri visokim dozama pokazao povećanu incidenciju tumora maternice (adenokarcinoma) i povećanu incidenciju adenoma jetre. Mehanizam za tumore maternice je vjerojatno hormonalna neravnoteža koja može dovesti do tumora u štakora. Mehanizam za adenome jetre je vjerojatno enzimski indukcija u jetri koja je specifična za glodavce. Stoga se nalazi karcinogenosti ne smatraju značajnima za ljude.

Kod štakora su manje razvojne anomalije uočene pri toksičnoj dozi za majku (granica sigurnosti primjene od 5,1). Kod zečeva je uočeno manje kašnjenje u sazrijevanju jetre i razvoju kostiju kod fetusa ženki tretiranih visokim dozama kod kojih nije uočena toksičnost za majku (granica sigurnosti primjene od 4,5).

Ispitivanja na štakorima i zečevima su pokazala reproduktivnu toksičnost, s blagim smanjenjem dobivanja na tjelesnoj težini majke i smanjenom neonatalnom vitalnošću i porođajnom težinom, i s odgođenim razvojem. Tikagrelor je uzrokovao nepravilne cikluse (uglavnom produljene) kod ženki štakora, ali nije utjecao na sveukupnu plodnost muških i ženskih štakora. Farmakokinetička ispitivanja s radioobilježenim tikagrelorom su pokazala su da se polazna tvar i njeni metaboliti izlučuju u mlijeku štakora (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

manitol (E421)
kalcijev hidrogenfosfat
magnezijev stearat (E470b)
natrijev škroboglikolat
hidroksipropilceluloza (E463)

Ovojnica

talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
poli(etilenglikol) 400
hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- PVC-PVDC/Al prozirni blister (sa simbolima sunca i mjeseca) s 10 tableta; kutije sa 60 tableta (6 blistera) i 180 tableta (18 blistera).
- PVC-PVDC/Al prozirni kalendarski blister (sa simbolima sunca i mjeseca) sa 14 tableta; kutije sa 14 tableta (1 blister), 56 tableta (4 blistera) i 168 tableta (12 blistera).
- PVC-PVDC/Al perforirani prozirni blisteri s jediničnim dozama s 10 tableta; kutije sa 100x1 tabletom (10 blistera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/655/001-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. prosinca 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(odgovornih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

ili

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA SA FILMOM OBLOŽENIM TABLETAMA OD 90 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Brilique 90 mg filmom obložene tablete
tikagrelor

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg tikagrelora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100x1 filmom obložena tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

brilique 90 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE (100X1 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Brilique 90 mg tablete
ticagrelorum

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (10 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Brilique 90 mg tablete
ticagrelorum

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

simbol sunca i mjeseca

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTER (14 TABLETA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Brilique 90 mg tablete
ticagrelorum

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned
simbol sunca i mjeseca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Brilique 90 mg filmom obložene tablete tikagrelor (ticagrelorum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Brilique i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique
3. Kako uzimati Brilique
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brilique
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brilique i za što se koristi

Što je Brilique

Brilique sadrži djelatnu tvar koja se naziva tikagrelor. Pripada skupini lijekova koji se zovu lijekovi protiv nakupljanja trombocita.

Kako Brilique djeluje

Brilique djeluje na stanice koje se nazivaju krvnim pločicama (ili trombocitima). Ove vrlo male krvne stanice pomažu u zaustavljanju krvarenja tako što se nakupljaju kako bi začepili sitne rupe na krvnim žilama koje su oštećene ili porezane.

Međutim, krvne pločice također mogu stvoriti krvne ugruške u oboljelim krvnim žilama srca ili mozga. To može biti vrlo opasno iz sljedećih razloga:

- ugrušak može zaustaviti dotok krvi u potpunosti - što može uzrokovati srčani udar (infarkt miokarda) ili moždani udar, ili
- ugrušak može djelomično blokirati krvne žile do srca - što smanjuje protok krvi prema srcu i može izazvati prolaznu bol u prsima (koja se naziva „nestabilna angina“).

Brilique pomaže u sprječavanju nakupljanja krvnih pločica. Ovo smanjuje mogućnost stvaranja krvnog ugruška koji može smanjiti protok krvi.

Za što se Brilique koristi

Brilique se primjenjuje samo kod odraslih. Dobili ste Brilique zato što ste imali:

- srčani udar, ili
- nestabilnu anginu (anginu ili bol u prsima koja nije dobro kontrolirana).

Brilique smanjuje vjerojatnost drugog srčanog ili moždanog udara ili smrti uslijed bolesti povezane s Vašim srcem ili krvnim žilama.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique

Nemojte uzimati Brilique:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na tikagrelor ili neki drugi sastojak lijeka Brilique (naveden u dijelu 6.).
- ako trenutno krvarite ili ste nedavno imali unutarnje krvarenje kao što je krvarenje u želucu ili crijevima iz čira.
- ako imate umjerenu ili težu bolest jetre.
- ako uzimate bilo koji od ovih lijekova: ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija), klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija), nefazodon (antidepresiv), ritonavir i atazanavir (za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e).
- ako ste imali moždani udar izazvan krvarenjem u mozgu.

Nemojte uzimati Brilique ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati Brilique.

Upozorenja i mjere opreza

Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Brilique ako:

- Imate povećani rizik od krvarenja zbog:
 - nedavne ozbiljne ozljede
 - nedavne operacije (uključujući i zahvate kod zubara)
 - ako imate neko stanje koje utječe na zgrušavanje krvi
 - ako ste nedavno imali krvarenje u želucu ili crijevima (na primjer, zbog čira u želucu ili polipa na debelom crijevu)
- Ako trebate imati operaciju (uključujući i zahvate kod zubara) u bilo koje vrijeme dok uzimate Brilique. Ovo se odnosi na povećani rizik od krvarenja. Vaš će liječnik možda htjeti da prestanete uzimati Brilique 7 dana prije operacije.
- Ako je Vaš puls neuobičajeno nizak (obično niži od 60 otkucaja u minuti) a nemate već ugrađen uređaj koji stimulira rad srca (elektrostimulator).
- Ako imate astmu ili druge probleme s plućima ili teškoće pri disanju.
- Ako ste na krvnim pretragama imali vrijednosti mokraćne kiseline više od uobičajenih.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni da li se odnosi na Vas), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što počnete uzimati Brilique.

Djeca

Brilique se ne preporučuje za djecu i adolescente u dobi ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Brilique

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovo se odnosi i na lijekove koje možete kupiti bez recepta, dodatke prehrani i na biljne pripravke. Razlog tomu je što Brilique može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a i neki drugi lijekovi mogu utjecati na Brilique.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- više od 40 mg dnevno simvastatina ili lovastatina (lijekovi za liječenje visokog kolesterola)
- rifampicin (antibiotik), fenitoin, karbamazepin i fenobarbital (za kontrolu epileptičkih napadaja), deksametazon (za liječenje upala i autoimunih stanja), digoksin (za liječenje zatajenja srca), ciklosporin (za smanjenje obrane Vašeg organizma), kinidin i diltiazem (za liječenje poremećaja srčanog ritma), beta blokatore i verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka).

Svakako kažite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja:

- „oralni antikoagulansi“, često se nazivaju lijekovima „za razrjeđivanje krvi“, što uključuje varfarin.
- nesteroidni protuupalni lijekovi (skraćeno NSAIL) kao što su lijekovi protiv bolova poput ibuprofena i naproksena.

- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (skraćeno SSRI) koji se uzimaju kao antidepresivi, kao što su paroksetin, sertralin i citalopram.
- drugi lijekovi kao što su ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija), klaritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija), nefazodon (antidepresiv), ritonavir i atazanavir (koristi se za liječenje infekcije HIV-om i SIDA-e), cisaprid (za liječenje žgaravice), ergot alkaloidi (za liječenje migrena i glavobolja).

Također kažite svom liječniku da ste zbog uzimanja Briliquea izloženi većem riziku od krvarenja, ako Vam liječnik propiše fibrinolitike, koji se često nazivaju lijekovima „koji otapaju ugruške“ kao što su streptokinaza ili alteplaza.

Brilique s hranom i pićem

Brilique se može uzimati s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se uzimanje lijeka Brilique ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti. Tijekom uzimanja ovog lijeka, žene trebaju koristiti odgovarajuću kontracepcijsku zaštitu kako bi izbjegle trudnoću. Ako dojite, prije uzimanja lijeka Brilique razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš liječnik će Vam objasniti koristi i rizike od uzimanja lijeka Brilique tijekom razdoblja dojenja.

Ukoliko ste trudni ili dojite, obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da Brilique utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Ukoliko osjetite omaglicu tijekom uzimanja lijeka Brilique, budite oprezni tijekom vožnje ili korištenja strojeva.

3. Kako uzimati Brilique

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko treba uzeti

- Početna doza je dvije tablete u isto vrijeme (udarna doza od 180 mg). Ovu ćete dozu obično primiti u bolnici.
- Nakon ove početne doze uobičajena je doza jedna tableta od 90 mg dvaput na dan kroz najviše 12 mjeseci, osim ako Vam liječnik ne kaže drugačije. Uzimajte Brilique otprilike u isto vrijeme svakog dana (primjerice, jednu tabletu ujutro i jednu navečer).

Liječnik će Vam obično reći da uzimate i acetilsalicilnu kiselinu. Ova je tvar prisutna u mnogim lijekovima koji sprječavaju zgrušavanje krvi. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate uzimati (obično između 75-150 mg dnevno).

Kako uzimati Brilique

- Tablet u možete uzimati s hranom ili bez nje.
- Možete provjeriti kada ste zadnji put uzeli tabletu lijeka Brilique tako da pogledate na blister. Jutro je označeno simbolom sunca, a večer simbolom mjeseca. To će Vam pokazati jeste li uzeli dozu.

Ako uzmete više lijeka Brilique nego što ste trebali

Ako ste uzeli veću dozu lijeka Brilique nego što Vam je liječnik propisao, posavjetujte se s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Uzmite pakiranje lijeka sa sobom. Mogli biste biti izloženi povećanom riziku od krvarenja.

Ako ste zaboravili uzeti Brilique

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

- Nemojte uzimati dvostruku dozu (dvije doze u isto vrijeme) kako biste nadomjestili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Brilique

Nemojte prestati uzimati Brilique bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Uzimajte Brilique redovito i onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. Ukoliko prestanete uzimati Brilique, to može povećati vjerojatnost za još jedan srčani ili moždani udar ili rizik od smrti zbog bolesti povezanih s Vašim srcem i krvnim žilama.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Pri uzimanju ovog lijeka moguće su sljedeće nuspojave:

Odmah se javite liječniku ako primijetite bilo što od dolje navedenog - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:

- **Znaci moždanog udara kao što su:**
 - iznenadna utrnulost ili slabost ruke, noge ili lica, osobito ako se pojavi samo na jednoj strani tijela (manje često)
 - iznenadna konfuznost, problemi pri govoru i razumijevanju drugih (manje često)
 - iznenadne teškoće u hodanju, gubitak ravnoteže ili koordinacije (manje često)
 - iznenadan osjećaj omaglice ili iznenadna jaka glavobolja bez poznatog uzroka (manje često)

Ovo su znaci vrste moždanog udara uslijed krvarenja u mozgu.
- **Krvarenje** – neka krvarenja su česta nuspojava. Međutim, teško krvarenje je manje česta nuspojava, ali može biti opasna po život. Razne vrste krvarenja mogu se pojačati, primjerice:
 - krvarenje iz nosa (često)
 - krv u urinu (manje često)
 - crne stolice ili krv u stolici (često)
 - krv u oku (manje često)
 - iskašljavanje ili povraćanje krvi (često)
 - vaginalno krvarenje koje je obilnije ili se događa izvan normalnog menstrualnog ciklusa (manje često)
 - krvarenje nakon operacije ili iz posjekotina i rana koje je jače od normalnog (često)
 - krvarenje iz sluznice želuca (čira) (manje često)
 - krvarenje desni (manje često)
 - krv u uhu (rijetko)
 - unutarnje krvarenje (rijetko)
 - krvarenje u zglobovima koje uzrokuje bolno oticanje (rijetko).

Ako primijetite bilo što od dolje navedenog, razgovarajte s liječnikom:

- **Nedostatak zraka** – česta nuspojava. Razlog tomu može biti Vaša srčana bolest ili drugi uzrok, ili može biti nuspojava lijeka Brilique. Ako se osjećaj kratkoće daha pogorša ili ako traje dulje vrijeme, recite to liječniku. Vaš će liječnik odlučiti trebate li liječenje ili daljnje pretrage.

Druge moguće nuspojave

Često (javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)

- Modrice

Manje često (javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)

- Alergijske reakcije – osip, svrbež, oticanje lica ili oticanje usana/jezika mogu biti znakovi alergijske reakcije (vidjeti dio 2: Što morate znati prije nego počnete uzimati Brilique)
- Glavobolja

- Osjećaj omaglice ili osjećaj da se soba okreće
- Bol u trbuhu
- Proljev ili slaba probava
- Mučnina ili povraćanje
- Osip
- Svrbež
- Upala u želucu (gastritis)

Rijetko (javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)

- Zatvor
- Osjećaj trnaca
- Zbunjenost

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Brilique

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza "Rok valjanosti" ili kratice EXP. Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brilique sadrži

- Djelatna tvar je tikagrelor. Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg tikagrelora.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat, natrijev škroboglikolat, hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b).

Film ovojnica tablete: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), talk, poli(etilenglikol) 400 i žuti željezov oksid (E172).

Kako Brilique izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložena tableta (tableta): Tablete su okrugle, ispučene s obje strane, žute, filmom obložene s oznakom "90" iznad slova "T" na jednoj strani.

Brilique je dostupan u:

- standardnim blisterima (sa simbolima sunca i mjeseca) u kutijama sa 60 i 180 tableta
- kalendarskim blisterima (sa simbolima sunca i mjeseca) u kutijama sa 14, 56 i 168 tableta
- perforiranim blisterima u kutiji sa 100x1 tabletom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

AstraZeneca AB

S-151 85 Södertälje

Švedska

Proizvođač:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Švedska

Proizvođač:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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 2 971 25 33

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 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.